

KAZUISTIKA

Euvolemická hypotonická hyponatremie u chlapce s agenezí kalózního tělesa a neurovývojovým opožděním

Euvolemic hypotonic hyponatremia in a boy with corpus callosum agenesis and neurodevelopmental delay

David Neumann

Dětská klinika, Lékařská fakulta, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova, Hradec Králové

Dětské oddělení, Obsttní nemocnice Trutnov, a.s.

ORCID 0000-0002-5705-9113

SOUHRN

Neumann D. Euvolemická hypotonická hyponatremie u chlapce s agenezí kalózního tělesa a neurovývojovým opožděním

Akutní a subakutní syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) je běžnou komplikací v akutní medicíně včetně dětí. Dlouhodobá euvolemická hyponatremie je u dětí mimo dlouhodobé podávání léků ovlivňujících natremii vzácná. Její příčinou mohou být různé formy SIADH. Kazuistika 14letého chlapce s agenezí kalózního tělesa uvádí možnosti diagnostiky a diferenciální diagnostiky uvnitř syndromu SIADH.

Klíčová slova: SIADH, reset osmostatu, test vodní zátěží

SUMMARY

Neumann D. Euvolemic hypotonic hyponatremia in a boy with corpus callosum agenesis and neurodevelopmental delay

Acute and subacute syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is a common complication in acute medicine, including children. Long-term euvolemic hyponatremia is rare in children, except for long-term administration of drugs affecting natremia. It can be caused by various forms of SIADH. A case report of 14 years old boy with agenesis of the corpus callosum presents diagnostic and differential diagnostics options within the SIADH syndrome.

Key words: SIADH, reset osmostat, water load test

Korespondující autor:

MUDr. David Neumann, Ph.D.
Kmochova 381/17
500 09 Hradec Králové
neumann.david@nemtru.cz

ÚVOD

Hyponatremie ($S-Na < 135$ mmol/l) je nejčastější minerálovou poruchou u hospitalizovaných pacientů.⁽¹⁾ Euvolemická hypotonická hyponatremie má ve většině případů svou příčinu v syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Typ A neregulovaná a typ B zvýšená tvorba arginin vazopresinu (AVP, antidiuretický hormon) mají odlišnou patofyziologii proti typu C, resetu osmostatu, a typu D, geneticky dané konstitutivní aktivaci renálních V2 receptorů (nefrogenní SIADH).⁽²⁾ Typy A a B SIADH jsou u dětí běžnou klinickou komplikací traumat, závažných infekcí a tumorů CNS a jejich léčby,

malignit, plicních postižení a jako nežádoucí účinek vybraných léků. Mohou probíhat i dlouhodobě, klinická symptomatologie je kolísavá od bezpříznakového průběhu po incidentální epileptické záchvaty typu grand mal.⁽³⁾ Exkrece Na v moči je vysoká. Typ C SIADH, reset osmostatu, je příčinou dlouhodobé hyponatremie s nízkou exkreací Na v moči. U dětských pacientů je raritní, jeho incidence se zvyšuje s věkem. Vrozený může být u středočárových defektů CNS, ageneze kalózního tělesa a hypotalamických cyst. Klinicky bývá dlouhodobě bez příznaků, ale asi v třetině případů je příčinou nespecifických symptomů nauzey, zvracení, kolísání hmotnosti, kognitivních obtíží,

únavy, svalových spasmů, bolesti hlavy apod. Je spojovaný s infekcemi dýchacích cest a CNS s prodlouženými hospitalizacemi, neprospíváním a neurologickou deteriorací.⁽⁴⁾ Symptomy jsou v případech s mírnou až středně závažnou hyponatremií (135–120 mmol/l) málo časté u stabilizovaných chronických stavů, naopak vyskytují se u rychlých změn natremie v průběhu 48 hodin.⁽⁵⁾ Diagnostika a diferenciální diagnostika SIADH jsou nadále založeny na Schwartzových–Bartterových klinických kritériích z roku 1967, exkrekční frakci urey, doplněné o testy s 5% nebo 3% hypertonicou soli se stanovením hladiny kopeptinu (je-li k dispozici) a testu vodní zátěží.⁽⁵⁾ Kopeptin je stabilní glykoprotein z prekursoru AVP. Léčba SIADH spočívá v restrikci tekutin, u typu A a B v doplňování soli. Doplnění soli je u typu C, resetu osmostatu, neúčinné. V rezistentních případech je ke zvažení podání vaptanů, které nemají efekt u SIADH typu D a mají nežádoucí účinky.

KAZUISTIKA

Kazuistika prezentuje případ 14letého chlapce s genetickou stigmatizací a se závažnou psychomotorickou retardací. Handicap byl diagnostikován ve 2 letech věku. Má heterozygotní mikrolepci 16p23.1, zahrnující exon 5 genu WW domain-containing oxidoreduktázy (WWOX).

Chlapec je ze druhého, rizikového těhotenství nepřibuzných rodičů. Těhotenství bylo komplikované krvácením v prvním trimestru. Předcházel porod zdravé sestry. Narodil se v termínu, spontánně záhlavím (3400 g / 52 cm). Poporodní adaptace byla nekomplikovaná. Kojený byl 4 měsíce.

Mezi 1. a 2. rokem života progredovala centrální hypotonie a psychomotorické opoždění, manifestovala se drobná nespecifická genetická stigmata. Vyšetření vrozených metabolických vad ani genetické vyšetření neprokázaly příčinu. Magnetická rezonance CNS zobrazila parciální agenezi kalózního tělesa, oční vyšetření hypermetropický astigmatismus. Sluch byl zachován.

Ve 3. roce stagnovala psychomotorická retardace na úrovni 4. trimesonu, objevilo se autistické chování. Samostatné chůze byl chlapec schopný od 4. roku věku. Mezi 5. a 9. rokem byl jedenáctkrát hospitalizovaný v regionálních nemocnicích pro epizody úporného zvracení s dehydratacemi. Neurolog uzavřel stav jako cyklické zvracení. V 9. roce života byl podruhé vyšetřen na klinickém pracovišti se závěrem závažná psychomotorická retardace, autismus, mírná ezofagitida, mastocytární gastritida, malpozice duodena bez nutnosti chirurgické intervence. Magnetická rezonance CNS doplnila nález hypoplazie kalózního tělesa s aplazií splenia o parciální empty sella. Na EEG byla zpomalená základní aktivita. Další komplexní vyšetření bylo opět pro zvracení o 2,5 roku později, v 11,5 letech. Genetik technikou mikroarray zjistil heterozygotní mikrolepci v oblasti 16p23.1, která zahrnuje exon 5 genu WWOX. Endokrinologické vyšetření svědčilo pro SIADH. Stav byl charakterizovaný euvolemickou hyponatremií s fyziologickými hodnotami kortizolu, aldosteronu, reninu, TSH, fT4, IGF1, po stabilizaci po zvracení nebyla přítomná dehydratace ani excesivní diuréza (tab. 1). Chlapec měl rigidní režimové, jídelní a pitné návyky. Na JIP byl symptomaticky

Tab. 1: **Vstupní laboratorní hodnoty endokrinologického vyšetření v 11,5 letech**

Kritéria SIADH	Pacient
S-Na < 130 mmol/l	129 mmol/l
S-osmolalita < 275 mOsmol/l	260 mmol/kg
U-osmolalita > S-osmolalita	381 mmol/kg
U-Na > 20 mmol/l	108 mmol/l
Normální funkce štítné žlázy, ledvin a nadledvin	+, kortizol 244 nmol/l, aldosteron 0,443 nmol/l
Nepřítomnost periferních otoků či dehydratace	+ / +

podán fludrokortison v malé dávce, vzhledem ke stabilizovanému stavu byl v dlouhodobé léčbě ponechán. Mezi 12. a 13. rokem byly klinické kontroly endokrinologem v 3–6měsíčních intervalech, rodiče referovali dlouhodobou stabilizaci handicapu chlapce, vymizelo zvracení, natremie byla pouze mírně pod referenčními hodnotami (tab. 2). Chlapec rostl pravidelně v midparentální predikci na 25. populačním percentilu. Dospívání proběhlo harmonicky mezi 11. a 13. rokem.

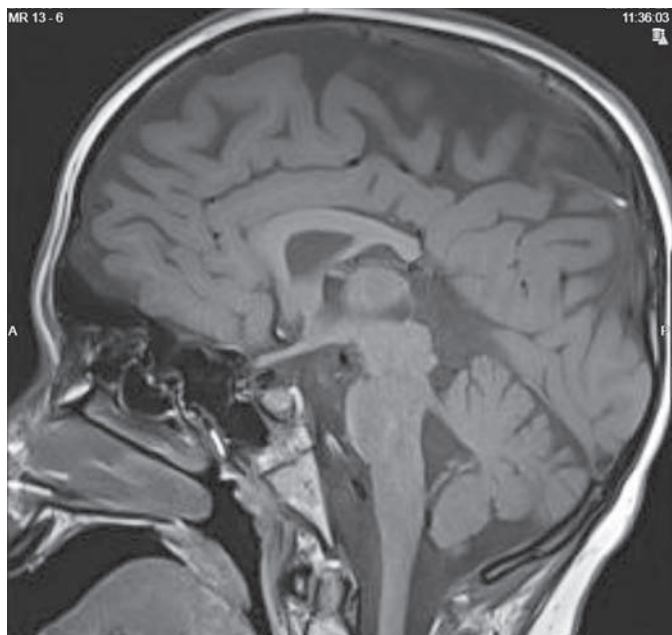
Ke změně dlouhodobého stavu došlo v chlapcových 13 letech. Opět pro opakované zvracení, obstipaci, slabost, mentální deterioraci prohloubenou oproti chlapcově dlouhodobé normě byl přijat do regionální nemocnice. Přestože hyponatremie (127–135 mmol/l) neměla současnou hyperkalemii, byl fludrokortison zaměněn za dexamethason, prokinetika a setróny. Pro následné zhoršení stavu s trvalým zvracením byl přeložen na JIP klinického pracoviště. Na UZ břicha nebyla zobrazena patologie, magnetická rezonance CNS v T1w zobrazila náležitě hyperintenzní drobnou neurohypofýzu (obr. 1). Vzhledem k EEG s nízkou beta-aktivitou, v mediálních řadách s vlnami 5–8 Hz s nízkou amplitudou, byl podán valproát. Léčba valproátem prohloubila hyponatremii (129 mmol/l), byl vysazen a byl znovu podán fludrokortison. Klinické zlepšení po šesti dnech odpovídalo stabilitě natremie na dolní mezi referenčního rozmezí, intravenózní substituce byla převedena na perorální léčbu a byla nastavena tekutinová restrikce na 1200 ml, maximálně 1500 ml/den. Bilance tekutin před stabilizací byla –600 až +800 ml/den.

Během následujících sedmi měsíců po propuštění zvládl měsíční rehabilitační pobyt, léčba byla založena na p.o. substituci soli a tekutinové restrikci. Fludrokortison byl v léčbě ponechán vzhledem k dlouhodobé stabilitě stavu, chlapec byl normotenzní. Specifická hmotnost moči byla během klinických kontrol 1016–1027 kg/m³.

Prekvapení přinesla poslední hospitalizace pro zvracení při interkurentním gastrointestinálním infektu ve 14 letech. Stav

Tab. 2: **Průběžné laboratorní kontroly mezi 12. a 13. rokem**

• S-glukóza 4,83 mmol/l • S-natrium 134 mmol/l • S-kalium 5,6 mmol/l • S-chloridy 99 mmol/l • S-vápník 2,37 mmol/l	• S-hořčík 0,84 mmol/l • S-osmolalita 270 mmol/kg • S-ALT 0,18 µkat/l • S-AST 0,46 µkat/l • Kortizol 244 nmol/l
--	---



Obr. 1: Magnetická rezonance mozku s hypoplazií kalózního tělesa a signálem neurohypofýzy

se zvládl beze změn dlouhodobé léčby 2,5denní infuzní terapií krystaloidy. Vstupní natremie byla 136 mmol/l, při propuštění 139 mmol/l, osmolalita moči 779 mmol/kg, TK 119/86 Torr.

DISKUSE

Publikované případy dětí s chronickou hyponatremií při typu A a B SIADH a s typem C SIADH, resetem osmostatu, jsou vzácné.^(2,3) Rozlišení mezi typy A, B a C má terapeutický význam, protože u prvních dvou doplňuje restrikcí tekutin substituce NaCl a může být prospěšné podání fludrokortisonu.⁽⁴⁾ Zatímco typy A a B mají hypoosmolaritu séra a hyperosmolární moč, typ C diagnosticky odlišuje osmolarita moči pod 100 mmol/kg. Proti psychogenní polydipsii, která má stejný laboratorní nález, nemají pacienti s resetem osmostatu excesivní polydipsii. Proti publikovaným případům byl chlapec dlouhodobě symptomatický, zvracel a měl obštipaci. Tím nebylo možné provést nativní test vodní zátěží (tab. 3) při dočasném vynechání podávané léčby. Přesto bylo možné ze známých dat stanovit diagnózu SIADH (tab. 1) a vyloučit reset osmostatu (typ C SIADH) jako příčinu (kolísající bilance

Tab. 3: Test vodní zátěží⁽²⁾

Provedení: vyprázdnění močového měchýře; 20 ml/kg vody/15–30 minut p.o.
Fyziologická reakce: vyloučení více než 80 % během 4 hodin
Fyziologie: snížení sekrece AVP a diuréza
Interpretace:
 typy A a B SIADH – vyloučení méně než 80 % přijatého objemu
 typ C SIADH, reset osmostatu – vyloučení více než 80 % přijatého objemu

tekutin, tedy nekonstantní reakce na nálož tekutin, a reakce na léčbu vč. doplnění soli). Podobný postup je v reálné praxi diagnostiky SIADH běžný.⁽⁵⁾ Použití fludrokortisonu běžné v minulosti není aktuálně součástí standardních doporučení léčby SIADH. Zde byl mineralokortikod ponechán vzhledem ke známé klinické stabilizaci v 11,5 letech. Jeho použití v nízké dávce 0,1 mg/den (0,068 mg/m²) dlouhodobě nevedlo k hypertenzi. Restrikce tekutin bývá v léčbě SIADH přísnější, do 1000 ml/den. V případě našeho pacienta jsme respektovali mentální handicap. Při ambulantních kontrolách bylo nutné restrikcí a její důslednost rodičům připomínat.

Patologie genu pro WW domain-containing oxidoreduktázu je spojována se změnami kostního metabolismu, metabolismu lipidů a steroidů a je známá z regulace metabolismu glukózy z Warburgova efektu u nádorů a gestačního diabetu. Mimo nádory je u poruch pohlavní diferenciaci, autozomálně recesivní spinocelulární ataxie a WWOX asociované epileptické encefalopatie. Není popsán vztah k poruše minerálového prostředí.⁽⁶⁾

Lékové interakce jsou u léčby hyponatremie časté. Kromě valproátu dále snižují natremii oxytocin, SSRI a další antidepresiva, neuroleptika, thiazidová diuretika, karbamazepin, NSAID, cyklofosfamid, vybrané drogy (MDMA, extáze).⁽¹⁾

Záměna SIADH za jiné stavy, např. adrenální insuficienci, cyklické zvracení u dítěte s psychomotorickým opožděním nebo primární patologii trávicího traktu při zvracení a obštipaci se sekundární hyponatremií, znamená volbu neúčinné terapie.

ZÁVĚR

U dlouhotrvající euvolemické hypotonické hyponatremie je SIADH pravděpodobné. Stanovení diagnózy při léčbě bývá založeno na klinických diagnostických kritériích SIADH a reakci na léčbu. Rozlišení mezi typy SIADH má význam pro zvolenou terapii. |

LITERATURA

1. Rondon H, Badireddy M. Hyponatremia. StatPearls. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/?report=printable>, revize 14.6.2023
2. Naganuma J, Koyama S, Watabe Y, Yoshihara S. A boy with reset osmostat who developed chronic hyponatremia due to hypothalamic injury caused by a giant arachnoid cyst. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2024; 16(4): 489–494.
3. Tuli G, Tessaris D, Einaudi S, et al. Tolvaptan treatment in children with chronic hyponatremia due to inappropriate antidiuretic hormone secretion: A report of three cases. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017; 9(3): 288–292.

4. Feder J, Gomez JM, Serra-Aguirre F, Musso CG. Reset osmostat: Facts and controversies. Indian J Nephrol 2019; 29: 232–4.
5. Horn EJ, van der Lube N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? NDT Plus 2009; 2(Suppl 3): iii5–iii11.
6. Baryła I, Kośla K, Bednarek AK. WWOX and metabolic regulation in normal and pathological conditions. J Mol Med 2022; 100: 1691–1702.