

HYPERTENZE MEDICÍNY DĚTSKÉHO A DOSPĚLÉHO VĚKU ANEB CO MŮŽE PEDIATR NĚKDY SDĚLIT INTERNISTOVI

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.¹, Dr. Andrzej Ciechanowicz, Ph.D.², Dr. Gregorz Placha³, Dr. Zbygniew Gaciong³, MUDr. Dana Dostálková¹, Dr. Andrzej Brodkiewicz², Dr. Grazyna Adler²

¹II. dětská klinika LF MU a FN Brno

²Pomerian Medical University, Dept. of Pathobiochemistry and Molecular Biology, Szczecin, Poland

³Dept. of Internal Medicine and Hypertension, Medical University, Warszawa, Poland

Mnohá onemocnění lze dnes jednoznačně diagnostikovat s využitím metod molekulární biologie. To má význam nejen pro konečnou diagnózu, ale i pro léčbu a prognózu. Závěry těchto metod jsou rozhodující zejména v případech méně frekventních/raritních chorob. Formou klinického pozorování je uveden 8letý chlapec, u něhož dominovaly hypertenze, hypokalémie a metabolická alkalóza. DNA analýza prokázala u dítěte a jeho otce Liddleův syndrom (LS) a jeho novou mutaci. Autoři poukazují na význam vzájemné spolupráce mezi dětským lékařstvím a medicínou dospělých.

Klíčová slova: hypertenze, Liddleův syndrom, molekulární biologie

HYPERTENSION OF CHILDHOOD AND ADULT OR WHAT CAN PEDIATRICIEN SOMETIMES SAYS TO GENERAL PRACTITIONER

Nowadays, genetic testing allows a sure and rapid diagnosis. At the same time it is important for therapy and prognosis. Especially in cases of infrequent/rare diseases are these genetic methods irreplaceable. As a case report was presented 8-years old boy with hypertension, hypokalemia, and metabolic alkalosis. After DNA analyse was established Liddle's syndrome in boy and his father.

Key words: hypertension, Liddle's syndrome, molecular biology.

Úvod

Hypertenze (H) je v dětském věku jasně definována – jde o zvýšení krevního tlaku (TK), a to systolického anebo diastolického, na hodnoty přesahující 95. percentil pro daný věk, pohlaví a event. i výšku dítěte. Objektivní průkaz zvýšených hodnot TK musí být výsledkem alespoň tří měření při různých příležitostech. Metodika správného měření TK zejména s důrazem na odpovídající šířku manžety tonometru je pediatrické veřejnosti dobře známa, i když občas právě velikost použité manžety nebývá ve zdravotnické dokumentaci dítěte jasně zaznamenána. Významnou pomůckou především pro praktické dětské lékaře je inovovaná forma Zdravotního a očkovacího průkazu dítěte a mladistvého, kde jsou hodnoty TK formou percentilových grafů uvedeny a napomáhají tak k rychlé a objektivní interpretaci naměřených hodnot.

Recentní literární sdělení uvádějí, že 1–3% běžné dětské populace má primární hypertenzi (H), a pravidelné měření TK je proto zcela imperativním požadavkem především v běžné pediatrické praxi. Nejnovější doporučení uvádějí, že u dětí starších 3 roků má být změřen TK při každé návštěvě dětského lékaře (5). V pediatrii je prokázanou skutečností, že původ H u většiny dětí nad 12 roků je sekundární, přitom se nejčastěji jedná o formu renoparenchymatóz-

ní/renovaskulární. Důkladná znalost rodinné anamnézy dítěte s H je vždy nezbytná, neboť právě některé nefropatie podmiňující zvýšení TK se mohou vyskytovat u více příslušníků rodiny; podobně je třeba pomýšlet také na některé vzácné formy H, které jsou geneticky determinovány. Dokladem těchto údajů je i naše pozorování.

Popis případu

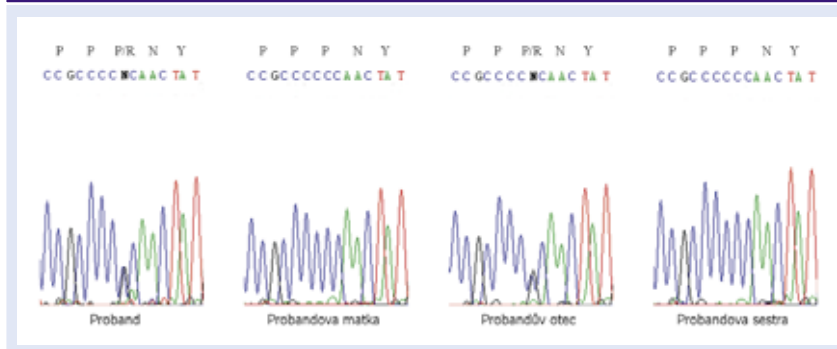
V rodinné anamnéze našeho pacienta jsou pozoruhodné dva údaje:

- otec (40 r.) je pro H léčen trojkombinací antihipertenziv (betablokátor, blokátor kalciového kanálu, ACE inhibitor) v poměrně vysokých dávkách. H byla u něho poprvé zjištěna během vojenské služby, v průběhu dalšího sledování a vyšetřování však nebyl zcela jasný diagnostický závěr nikdy učiněn.
- matka otce (pacientova babička) je déleodobě sledována pro přetrvávající H a překonaný infarkt myokardu (v minulosti bylo u ní vysloveno podezření na primární hyperaldosteronismus, tato nozologická jednotka však také nebyla objektivně potvrzena/vyloučena).

Chlapec se narodil z první nekomplikované gravidity, v termínu, s porodní hmotností 2900 g a délkou 47 cm. Perinatální období by-

lo bez komplikací. Vyvíjel se zcela normálně, do 6. roku života se však občasně i přes den pomočoval. Výraznější zdravotní potíže se objevily také v tomto věku dítěte – hoch začal být zvýšeně únavný, musel často odpočívat, fyzicky nestačil vrstevníkům, s nimiž předtím závodně hrával fotbal. Současně se u něho objevily intermitentní bolesti hlavy, subfebrilie, polyurie a nykturie. Tato symptomologie byla důvodem vyšetření na spádovém dětském oddělení. Zde byl klinický nálezní chlapce hodnocen jako normální, opakovaně však byl naměřen vyšší TK (135/80 torrů, hodnoty přesahovaly 95. percentil). V provedených laboratorních vyšetřeních dominovala opakovaná hypokalémie (2,3 mmol/l), měnlivá hypernatrémie (148 mmol/l), hypokalcémie (2,01 mmol/l) a metabolická alkalóza (pH 7,51, HCO₃ 35 mmol/l). Na základě těchto vyšetření bylo vysloveno podezření na hyperaldosteronismus a u dítěte byla zahájena léčba (spironolakton a kalium chloratum). Vzhledem k přetrvávajícím potížím, únavě a především neustupující H byl chlapec ve věku 8 roků odeslán na naše pracoviště.

Při přijetí na kliniku byl celkový fyzikální nálezní v normě. Výška dítěte byla 135 cm (25.–50. percentil), hmotnost 27 kg (10.–25. percentil), TK 140/90 torrů/8 cm manžeta/prav.hor.končetina (horní hranice normy 116/77 torrů). V průběhu hospitalizace u chlapce přetrvávala hypokalémie, metabolická alkalóza a mírná hypernatrémie,

Obrázek 1: DNA analýza identifikující mutaci P616R v β ENaC u probanda a jeho otce

mie. Výše uvedenou farmakoterapii jsme proto vysadili a provedli celkové vyšetření znovu. Za těchto podmínek zůstal klinický nález pacienta nezměněn, TK přesahoval horní hranici normy. Ultrasonografické vyšetření, vč. Dopplerovské analýzy neprokázalo žádnou patologii srdce, velkých cév ani cévního zásobení ledvin. Funkce ledvin byla intaktní (kreatininová clearance 91 ml/hod/1,73 m²). Bez jakékoli medikamentózní léčby byly u chlapce abnormální tyto laboratorní parametry (pro snazší orientaci je šipkou uvedena změna): Sérum – Na 149,3 mmol/l ↑, K 2,4 mmol/l ↓, Ca celkové 2,01 mmol/l ↓, HCO₃ 30,3 mmol/l ↑, pH krve 7,50 ↑; Moč (24hod, mmol) – Na 74,7 ↓, K 19,8 ↓, Cl 76,6 ↑. Koncentrace aldosteronu (Ald) v krvi byla 0,06 mmol/l ↓, plazmatická reninová aktivita (PRA) 0,135 nmol/l/hod ↓. Koncentrace katecholaminů a 17-ketosteroidů v moči, podobně jako koncentrace plazmatického kortizolu a deoxykortikosteronu, byly v normálním rozmezí hodnot. Na základě klinické symptomatologie, laboratorních vyšetření a rezistence k terapii spironolaktonem jsme u chlapce stanovili diagnózu Liddleova syndromu (LS). Pro další léčbu jsme zvolili amilorid a suplementaci draslíkem. Při této terapii vymizely u dítěte všechny subjektivní potíže, TK se normalizoval a zcela se upravily i biochemické abnormality.

Vzhledem k údajům v rodinné anamnéze a ve snaze o recentní diagnostiku LS jsme později ve spolupráci se zahraničním pracovištěm provedli DNA analýzu. Bylo přitom se souhlasem rodiny využito vzorků DNA demonstrováného pacienta, jeho matky, otce a sestry. Tato analýza jednoznačně prokázala u chlapce a jeho otce mutaci v β -podjednotce epiteliálního amilorid-senzitivního sodíkového kanálu (ENaC) v distálním tubulu. Jde o zcela novou, dosud literárně neuvedenou mu-

taci (β ENaC P616R). Obrázek 1 uvádí nález z DNA analýzy.

Diskuze

Liddleův syndrom, v literatuře také někdy uváděný pod označením pseudohyperaldosteronismus, patří k vzácným vrozeným formám H s mendeliánským typem dědičnosti. Patofyziologicky se u LS jedná o zvýšenou reabsorpci sodíku a sekreci draslíku v renálních tubulech. ENaC kanál je tvořen třemi podjednotkami označovanými α , β a γ . LS je podmíněn mutací β nebo γ části ENaC, oba geny jsou lokalizovány na chromozomu 16p12. Mutace β ENaC/ γ ENaC vede k hyperaktivitě uvedeného kanálu a tím ke zvýšené reabsorpci sodíku (3, 4, 6). To je následně provázeno sekrecí draslíku a vodíkových iontů do lumen ledvinových tubulů. Výsledkem je hypokalcémie a metabolická alkalóza. První příznaky LS se mohou manifestovat již v novorozeneckém věku, jindy je onemocnění diagnostikováno až u adolescentů nebo v dospělosti. Mezi pacienty s LS je totiž popisována značná variabilita především ve výši H a hodnot hypokalcémie. Předpokládá se tak, že LS může být poddi-

agnostikován a část nemocných se „ukrývá“ pod diagnózou esenciální hypertenze (9).

Literárně uváděná hlavní diagnostická kritéria LS jsou: autosomálně dominantní typ dědičnosti, dětský věk, H, hypokalcémie, měnlivá hypokalcémie, metabolická alkalóza, nízká PRA a Ald, normální plazmatická koncentrace kortizolu, rezistence na podávání spironolaktonu a dexametazonu, příznivá odpověď na podávání amiloridu nebo triamterenu. V diferenciální diagnostice LS je třeba vyloučit/potvrdit některá jiná onemocnění, která mají podobnou symptomatologii klinickou a laboratorní, s výhodou je přitom možno postupovat podle uvedeného algoritmu. V léčbě LS se používá triamteren nebo amilorid, dále je nezbytná dodávka draslíku a omezení příjvodu sodíku (1, 2, 7). Při této terapii má LS dobrou prognózu a nemocní nejsou nijak handicapováni. Určitou výjimku představují pacienti, kde k manifestaci LS dochází již v časném novorozeneckém/kojeneckém věku, neboť je u nich popisováno zpomalení růstového tempa.

Závěr

Naším sdělením jsme chtěli upozornit na jeden ze společných problémů medicíny dětského a dospělého věku, neboť vzájemná kooperace je v některých případech jistě vhodná a přispívající k oboustrannému rozšíření spektra odborných znalostí; současně nezanedbatelný je však profit této kooperace pro nemocné. Dále jsme chtěli akcentovat význam molekulárně biologických metod, které umožňují korektní diagnostiku méně častých/raritních onemocnění. Na základě těchto výsledků byl stanoven definitivní diagnostický závěr vzácné tubulopatie, což vedlo k úpravě farmakoterapie H u otce dítěte a navíc byla prokázána doposud literárně neuvedená mutace LS.

Literatura

1. Assadi K, Kimura RE, Subramanian U, et al. Liddle syndrome in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 609–611.
2. Doležel Z, Kopečná L, Štarha J. The rare cause of hypokalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1475–1476.
3. Doležel Z, Vít P, Křenová Z. Iontové kanály ve zdraví a nemoci. *Pediatric pro praxi* 2002; 3: 162–166.
4. Frey FJ. The hypertensive patient with hypokalaemia: the search for hyperaldosteronism. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1112–1116.
5. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545–556.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–576.
7. Mohaupt MG, Frey FJ. Mineralocorticoid receptor malfunction: further insights from rare forms of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 539–542.
8. Vania A, Tucciarone L, Mazzeo D, et al. Liddle's syndrome: a 14-year follow-up of the youngest diagnosed case. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 7–11.
9. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 18–24.