

RECIDIVUJÍCÍ SYNKOPA JAKO VEDOUcí SYMPTOM U PARCIÁLNÍHO CENTRÁLNÍHO DIABETES INSIPIDUS

MUDr. Antonín Dufka¹, MUDr. Tomáš Šálek²

¹Privátní kardiologická ambulance Uherské Hradiště

²Biochemické oddělení nemocnice Uherské Hradiště

Diabetes insipidus (DI) je onemocněním charakterizované zvýšenou produkcí moči, zvýšeným příjmem tekutin a žízní. Je doprovázeno především symptomy častého močení (noční diuréza, v některých případech i enuréza). Množství moči je zvýšené a koncentrace moče (osmolalita nebo specifická hmotnost) je nízká. V literatuře málo udávaným symptomem onemocnění (zejména dominantním) je synkopa. Diagnostika onemocnění je biochemická – laboratorní – test žíznění a adiuretinový test. Léčba onemocnění v případě centrální nebo smíšené formy je substituční.

Interní Med. 2007; 4: 195–197

Úvod

Existují čtyři základní typy *diabetes insipidus (DI)*. Každý má jinou příčinu a musí být odlišně léčen. Mezi základní formy patří:

- neurogenní DI (nebo také centrální) je podmíněn nedostatečnou sekrecí antidiuretického hormonu – vazopresinu, může být primární nebo sekundární
- nefrogenní (nebo také vazopresin rezistentní) je způsoben necitlivostí ledvin na vazopresin
- dipsogenní DI je formou primární polydipsie. Je způsoben abnormální žízní a excesivním příjmem tekutin.
- gestagenní DI je způsoben nedostatkem antidiuretického hormonu vázaným na graviditu.

Mezi univerzální symptomy DI patří:

- zvýšená žízeň
- zvýšený příjem tekutin
- zvýšené množství moče (3–30 l/denně).

Mezi fakultativní symptomy patří:

- noční pomočování
- noční močení.

Symptomy DI jsou nespecifické a je nutno vyloučit další onemocnění jako diabetes mellitus, jiná endokrinní onemocnění, případně další orgánová postižení zejména nefrologického a urologického rázu.

Existují formy DI plně vyjádřené s výraznou diurézou a polyurií, tak také stavy inaparentní, kdy mohou dominovat projevy jiného charakteru, než by odpovídalo klasické definici onemocnění – celková nevykonnost, slabost, zejména svalová, noční křeče. V našem případě to byly recidivující synkopy.

Synkopa je definována jako náhlá, krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu s následnou spontánní úpravou. Synkopa je důsledkem přechodného

snížení perfuze v oblastech kontrolujících stav vědomí a obvykle je spojena s poklesem arteriálního tlaku. Ke ztrátě vědomí mohou vést i stavy spojené s nedostatečným příívodem živin nezbytných pro metabolismus mozku, například hypoglykemie nebo hypoxemie. Tyto stavy však neřadíme mezi synkopy. Z pohledu kardiologa lze synkopy dělit do tří základních kategorií, což má i prognostický dopad. Jsou to synkopy:

- nekardiální (12% jednorocní mortalita)
- z nejasné příčiny (6% jednorocní mortalita)
- kardiální (až 33% jednorocní mortalita).

Popis případu

Šestapadesátiletá pacientka s bezvýznamnou rodinnou anamnézou, s osobní anamnézou málo častých krátkých asymptomatických paroxysmů FISI (LONE, náhodný záchyt v úspěšné terapii Propafenonem 3 x 150 mg) a varixů na dolních končetinách byla vyšetřena pro recidivující synkopy nejasné etiologie. Stav se rozvinul do plné formy v několika měsících a trval doposud více než osm let, s velmi častými, až několikrát denně se vyskytujícími synkopami, často doprovázenými drobnými traumaty končetin a hlavy. Pacientka měla trvale stálou hmotnost a nestěžovala si na změny ve fyziologických funkcích. Stav přicházel v zásadě bez specifických prodromů, velmi rychle. Stav trval obvykle několik desítek sekund s krátkou apnoí a epizodami zapadnutí jazyka. Bez pomočení, bez pokálení, bez křečí s plnou úpravou stavu po návratu vědomí v rámci několika minut. Vzhledem k častosti byly synkopy mnohokrát objektivizovány, přičemž nikdy nebyla zaznamenána porucha srdečního rytmu nebo významný pokles krevního tlaku v průběhu synkopy. Námi pozorovaný a dokumentovaný stav byl doprovázen normotenzí – TK 120/80 a normálním srdečním rytmem s frekvencí 68/min. Synkopy přicházely jak vsedě, tak vestoje, byly nezávislé na denní době, počasí, nesouvisely s pacientčiny biorytmy.

V poslední době vedla symptomatologie k téměř kompletní sociální izolaci.

Při fyzikálním vyšetření byl fyziologický náález s výjimkou křečových žil. TK 130/85, TF 72/min. normální dvanáctisvodové EKG. Po postavení došlo k mírnému nevýznamnému asymptomatickému poklesu krevního tlaku na 120/80. Krevní obraz byl fyziologický, tak jako základní vyšetření biochemické, močového sedimentu i koagulace. Masáž na syndrom dráždivého karotického sinu byla bez symptomů a bez zachycené patologické hemodynamické reakce. Aktivní i pasivní test na nakloněné rovině byl bez synkopy, bez významné bradykardie, s hraničním poklesem TK uzavřen jako možný (nebyla naplněna diagnostická kritéria) vazodepresorický typ synkop. RTG srdce a plic bylo bez patologie, transtorakální echokardiografie bez známek chlopenního postižení s normální kinetikou, bez dilatace srdečních oddílů, bez známek objemové nebo tlakové zátěže. Opakované arytmiické holtery vyjma krátkých málo četných atak fibrilace síní byly bez záznamu významné patologie. Ergometrický zátěžový test s normálním průběhem TK i TF, bez denivelace ST segmentu, bez dysrytmií, bez symptomů. Elektrofyziologické vyšetření za této situace indikováno nebylo. Na magistralních mozkových tepnách byl náález fyziologický. Vyšetření štítné žlázy svědčilo pro euthyreózu. Vyloučeny byly i syndromy z adrenální dysfunkce při normálním poměru aldosteronu/plazmatická reninová aktivita, fyziologickým odpadem kortizolu včetně diurnálního profilu a fyziologickým hodnotám metanefrinu a normetanefrinu. Hypoglykemie jako symptom možného inzulinomu byla rovněž vyloučena. Z pohledu neurologa byla pacientka vyšetřena s negativním klinickým nálezem, negativním nálezem na CT, negativní EEG, negativní RTG lbi se zaměřením na turecké sedlo. NMR vyšetření nebylo dokončeno pro poruchu vědomí v průběhu vyšetření.

Indikované psychiatrické vyšetření rovněž nepřineslo příznivý obrát v diagnostice ani léčbě stavu.

Vzhledem ke klinickému obrazu v průběhu synkopy, který navzdory normotenzii působil jednoznačným „vazodepresorickým“ dojmem, přes nejednoznačnost HUT testu, netypické klinické manifestaci se synkopami vznikajícími i vsedě jsme ještě doplnili testy o vyšetření osmolality séra a moči (vyšetření vazopresinu není v ČR dostupné), kdy částečným překvapením byla velmi nízká osmolalita moči i po celonočním žíznění. Proto byly provedeny testy k odkrytí případného diabetes insipidus.

Biochemická diagnostika, metodika, komentář

Osmolalita moči výrazně závisí na příjmu tekutin a může se pohybovat v rozmezí 40 až 1 200 mosmol/kg H₂O. Koncentrační schopnost ledvin se hodnotí podle maximální schopnosti zakonzentrovat moč, která klesá s věkem.

Osmolalita moči je přibližně závislá na specifické váze (NH₄Cl, urea, Na, K působí zvýšení osmolality, glukóza, bikarbonáty, fosfáty působí zvýšení specifické váhy). Značně závisí na pitném režimu, obecně je zde značná variace.

Interpretace: zvýšení specifické váhy a osmolality moči při relativně nižším příjmu H₂O (glykosurie, proteinurie), snížená specifická váha a osmolalita u pokročilých poruch ledvin, diabetes insipidus.

Po 12 hodinách žíznění má osmolalita dosáhnout 800–1 400 mosmol/kg vody.

Výsledky biochemických testů u naší pacientky: množství moči/24 hodin 3750 ml...4250 ml, příjem tekutin/24 hodin 2800 ml... 3200 ml

Biochemie: urea 3,5, glukóza 4,9 Na 144, K 4,2, Cl 106, **osmolalita séra 300 mosmol/kg H₂O**, Alb. 44,1, Ca 2,43, **osmolalita moči bez žíznění 130 mosmol/kg H₂O, po 12hodinovém odnětí tekutin v opakovaném testu 302..328 mosmol/kg H₂O**. Močový sediment s fyziologickým nálezem.

Adiuretinový test

- 1 hod. po podání adiuretinu osmolalita moči 449 mosmol/kg H₂O
- 2 hod. po podání adiuretinu osmolalita moči 466 mosmol/kg H₂O
- 3 hod. po podání adiuretinu osmolalita moči 522 mosmol/kg H₂O
- **2. den podávání adiuretinu osmolalita 616 mosmol/kg H₂O, sérová osmolalita 284 mmol/l.**

Komentář k biochemickým testům, metodika testu

Schopnost koncentrovat nebo naředit moč, dle aktuální potřeby organismu, je důležitou globální funkcí renálních tubulů a intersticia.

Ledviny tak regulují změny ve vnitřním prostředí, které jsou dány především příjmem tekutin a potravy.

Schopnost ledvin koncentrovat moč lze posoudit provedením koncentračního testu.

Test se neprovádí při akutním onemocnění, u pacientů s nadměrnou retencí tekutin, hypoproteinemii, hypoosmolalitou, hyponatrémií.

Indikací k provedení testu je diferenciální diagnostika polyurických stavů.

Zpravidla se začíná žízněním. Pacient nepije od 18 hodin předchozího dne. Ráno se hodnotí osmolalita moči.

Pokud pacient dosáhl maximální fyziologickou osmolalitu pro svou věkovou skupinu, tak se v testu nepokračuje.

Pokud je osmolalita nižší, lze podat intranazálně desmopresin – 1-desamino-8-D-arginin-vazopresin (ADIURETIN SD gtt. Nas.) 4 kapky. Dávají se dvě kapky do pravého a dvě kapky do levého nosního průduchu. Maximální koncentrace v plazmě po intranazálním podání je za 1 hodinu. Antidiuretický účinek trvá 8–12 hodin. Vylučuje se především močí.

Diferenciální diagnostika polyurických stavů ovšem není jednoduchá.

Ve sporných případech lze provést terapeutický test s podáním antidiuretického hormonu.

Pro tento test jsou následující důvody: chronická polyurie jakékoliv příčiny způsobí vymytí dřevňového koncentračního gradientu a sníží schopnost koncentrovat moč, takže ani pacient s psychogenní polydipsií nemusí moč maximálně koncentrovat.

Většina pacientů s centrálním diabetes insipidus si udržuje malou schopnost produkovat vazopresin během těžké dehydratace, a tak koncentrovat moč.

Pacienti se získaným nefrogenním diabetes insipidus mají nekompletní poruchu akce antidiuretického hormonu a dojde ke zvýšení osmolality moči během dehydratace.

Všechny polyurické stavy způsobí dilataci močového měchýře a močových cest. V močovém měchýři je zvýšené reziduum moči, což komplikuje rozpoznání změn osmolality během testu.

Pomocníkem většinou není ani vyšetření sérového natria a osmolality, protože je u většiny pacientů v referenčních mezích. U části pacientů s diabetes insipidus bývá hypernatrémie a hyperosmolalita séra.

Naše pacientka měla vždy osmolalitu ranní moči kolem 300 mosmol/kg H₂O a po podání adiuretinu se nám podařilo dosáhnout osmolality 616 mosmol/kg H₂O. Tak vysokou osmolalitu moči se u ní nikdy dříve nepodařilo dosáhnout. Nedosáhla tedy fyziologických maximálních hodnot osmolality moče.

Na základě výsledků z biochemické laboratoře, a především na základě terapeutického pokusu – kdy ode dne zahájení farmakoterapie adiuretinem

nedošlo po dobu sledování, což je nyní 8 měsíců, k recidivě synkopy a výrazně se zlepšila celková kvalita života pacientky, uzavíráme jako příčinu recidivující synkopy parciální centrální diabetes insipidus. Jako doporučená terapie zůstává základní substituční dávka adiuretinu (resp. nyní dostupného analoga) denně spolu s režimovými opatřeními, které zahrnují sledování vyrovnané bilance tekutin, diurézy a pravidelné sledování osmolality moče, séra a iontogramu.

Diskuze

Synkopa je potenciálně závažný stav, v případě kardiálních synkop až s 33 % jednorocní mortalitou. Diferenciální diagnostika synkopy vždy musí začínat anamnézou a důkladným fyzikálním vyšetřením. Už tento iniciační krok vede k objasnění až 45 % příčin synkop. Maligní synkopy bývají spojeny se zátěží. V tomto případě je nutné vyloučit kardiální příčiny jako různé typy kardiomyopatií, komplikace stavů po operacích vrozených vad, arytmogenní dysplázií pravé komory, anomálie věnčitých tepen, plicní hypertenzi, myokarditidy, syndrom dlouhého QT, WPW syndrom, syndrom bratří Brugadaových. Synkopy mohou být způsobeny rovněž neurologickými onemocněními, a to především onemocněními doprovázenými dysfunkcí autonomního nervového systému a cévními onemocněními mozku. Po vyloučení závažných příčin synkop, především kardiálních, je potřeba zaměřit pozornost na možnou přítomnost neurokardiogenního mechanismu vzniku synkopy.

I etiologicky nejasné synkopy – nekardiální – (stran mortality benigní) mohou významně ovlivňovat kvalitu života s dopadem nejenom na osud postižené osoby, ale také jejího blízkého okolí.

Námi prezentovaná kazuistika je zajímavá typem klinických projevů základního onemocnění (DI) – synkopami. Synkopa totiž není běžně uváděna mezi hlavními a často ani fakultativními symptomy tohoto onemocnění. V dostupné literatuře na základě prostudování databází PubMed, Medscape, MEDLINE se synkopa u DI uvádí málo často a spíše u sekundárních variant centrální formy DI způsobené posttraumaticky, granulomatózami či neoplastickým postižením v oblasti hypofýzy. Tato onemocnění jsme vyloučili CT vyšetřením mozku. Práci, která by uváděla synkopu jako dominantní a v podstatě jediný klinický manifestní symptom DI, jsme v citovaných databázích nenalezli.

Patofyziologie synkop bude v tomto případě patrně komplikovanější než předpokládaná hypotenze – hypovolemie, vzhledem k diagnostické neprůkaznosti testu posturální hypotenze a testu na nakloněné rovině včetně normotenze v případě měření TK při synkopě a koneckonců i nevelkým ztrátám tekutin při jen nevelké polyurii. I přes nepřítomnost

klasických klinických symptomů DI, jak jsme pozorovali u naší pacientky, jsme onemocnění uzavřeli jako parciální centrální DI (plně vyjádřenou formu centrálního DI prokázat nemůžeme – je zde nutné stanovení vazopresinu, které není dostupné. Periferní formu onemocnění vyloučit nemůžeme, protože jsme nedosáhli požadovaného vzestupu osmolality po aplikaci adiuretinu). Diagnózu jsme uzavřeli na základě biochemických testů a odpovědi na léčbu.

Na základě této naší zkušenosti považují za vhodné u vybraných typů synkop v základním biochemickém screeningu doplňovat vyšetřování osmolality moči, která může definovat skupinu osob s poruchou koncentrační schopnosti. Po zavedení kauzální léčby lze vrátit pacientovi plnohodnotný způsob života. Kromě pacientů s centrální formou DI (parciální nebo kompletní) se může jednat i o skupinu pacientů s tubulárními renálními poruchami v důsledku chronických nefritid a nefropatií nejružnější etiologie. V našem případě bude zřejmě i nutné za čas prověřit diagnózu s ohledem k vyloučení sekundární etiologie předpokládané centrální formy onemocnění a současně i ověřit vývoj citlivosti ledvinové tkáně na vazopresin.

Závěr

Z uvedeného kazuistického sdělení rozboru případu je patrné, že diferenciální diagnostika synkopy může být značně komplikovaná a náročná nejen časově, ale také ekonomicky, a vyžaduje pečlivost. Standardní je multidisciplinární přístup kardiologa, neurologa, internisty, často endokrinologa a klinického biochemika či psychologa. Optimální by jistě bylo vzhledem k prevalenci těchto stavů v populaci (výskyt synkopy v běžné populaci se na základě údajů z Framinghamské studie odhaduje na 3%

u mužů a 3,5 % u žen. Alespoň jednu epizodu může prodělat 12–48 % mladých jedinců) a šíře diferenciální diagnostiky vedení diagnostického algoritmu na tuto problematiku zaměřenými ambulancemi.

MUDr. Antonín Dufka

Kardiologická ambulance
Havlíčková 1239, 686 01 Uherské Hradiště
e-mail: dufkaa@centrum.cz

Literatura

1. Aschermann M. Kardiologie, Galén 1173–1181.
2. DuBose, Hamm: Acid-Base electrolyte disorders, Saunders Elsevier Science 2002: 244–263.
3. Grace S, Wolff, Unexplained syncope, pacing and clinical electrophysiology, Volume 20, Issue 8, page 2043 – August 1997.
4. Jhanjee R., Van Dijk J. Gert. Syncope in adults, terminology, classification and diagnostic strategy, pacing and clinical electrophysiology 2006, 29 (2): 1160–1169.
5. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension, Lancet, 1991 Dec. 21–28, 338 (8782–8783).
6. Kautzner J. – Synkopa, diagnostika a léčba, Cor et Vasa 2007; 2: K43–K53.
7. Klener P, et al. Vnitřní lékařství, Galén 753–754.
8. Merck – Manual, Diabetes Insipidus, X edition 78–81.
9. Peprla J, Kuklínek P. Přehled laboratorních vyšetření. Ami studio, spol. s r.o., 1995: 121.
10. Průša R. Orientační rozmezí hodnot laboratorních vyšetření podle věkových skupin. Praha: Fakultní nemocnice v Motole 2000.
11. White Michael C., James P. Tsikouris: A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope, Pharmacotherapy 20 (2): 158–165.
12. <http://www.diabetesinsipidus.org>