© Pediatr Med Rodz 2022, 18 (3), p. 290–296
DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045

Hanna Szymanik-Grzelak, Joanna Groszek, Katarzyna Gutowska-Malina, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

Otrzymano: 22.06.2022
Zaakceptowano: 22.09.2022
Opublikowano: 30.12.2022

Hiponatremia – trudności diagnostyczne na podstawie opisu przypadku 2,5-letniego chłopca z nerkopochodnym zespołem nieadekwatnej antydiurezy

Hyponatraemia – diagnostic difficulties in 2.5-year-old boy with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. Case report

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: Dr hab. n. med. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska
Adres do korespondencji: Dr n. med. Hanna Szymanik-Grzelak, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 96 56, e-mail: hanna.szymanik-grzelak@wum.edu.pl

ORCID iDs
1. Hanna Szymanik-Grzelak https://orcid.org/0000-0001-7233-5481
2. Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska https://orcid.org/0000-0002-4566-7074

Streszczenie

Prawidłowe stężenie sodu w płynie pozakomórkowym wynosi 135–145 mmol/l. Niskie stężenie sodu w surowicy (hiponatremia) jest jednym z częstych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. U dzieci najczęstszą przyczyną hiponatremii jest odwodnienie lub przewodnienie. W niniejszej pracy opisano przypadek 2,5-letniego chłopca, który został przyjęty na oddział pediatryczny z powodu zapalenia płuc. U dziecka stwierdzono niechęć do przyjmowania płynów, hiponatremię hipoosmolalną z hipourykemią, zwiększone wydalanie sodu z moczem, bez zaburzeń w stanie nawodnienia. W wywiadzie rodzinnym odnotowano utrzymującą się hiponatremię i nadciśnienie tętnicze u dziadka chłopca. W diagnostyce różnicowej, po wykluczeniu chorób przysadki mózgowej, tarczycy, kory nadnerczy, zaburzeń funkcji nerek, procesów rozrostowych, pod uwagę brano zespół utraty soli pochodzenia mózgowego, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny oraz nerkopochodny zespół nieadekwatnej antydiurezy. Cele pracy obejmują przedstawienie diagnostyki różnicowej przewlekłej hiponatremii euwolemicznej oraz zwrócenie uwagi na potrzebę wykonywania badań genetycznych w kierunku nerkopochodnego zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, spowodowanego aktywującymi mutacjami punktowymi genu receptora wazopresyny 2 (*V2R*).

Słowa kluczowe: hiponatremia, nerkopochodny zespół nieadekwatnej antydiurezy (NSIAD), zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół utraty soli pochodzenia mózgowego (CSWS), dzieci

Abstract

Normal sodium levels in the extracellular fluid are in the range of 135–145 mmol/L. Low serum sodium (hyponatraemia) is a common water and electrolyte balance disorder. Dehydration and overhydration are the most common causes of hyponatraemia in children. This paper describes a case of a 2.5-year-old boy admitted to the paediatric ward due to pneumonia. The child showed reluctance to fluid intake, hypoosmolar hyponatraemia with hypouricaemia, and increased urinary sodium excretion in the absence of abnormalities in hydration status. He had a family history of persistent hyponatraemia and hypertension in his grandfather. After excluding pituitary, thyroid, adrenal cortex pathologies, kidney disfunction, and proliferative processes in the differential diagnosis, cerebral salt wasting syndrome, the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and the renal-related syndrome of inappropriate antidiuresis were taken into account. The aim of the study was to discuss the differential diagnosis of chronic euvolemic hyponatraemia and to draw attention to the need for genetic testing for the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion caused by activating point mutations of the vasopressin 2 receptor gene (*V2R*).

Keywords: hyponatraemia, nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD), syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), cerebral salt wasting syndrome (CSWS), children

© 2022 Szymanik-Grzelak et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (CC BY-NC-ND). Reproduction is permitted for personal, educational, non-commercial use, provided that the original article is in whole, unmodified, and properly cited.

WSTĘP

Prawidłowe stężenie sodu w płynie pozakomórkowym wynosi 135–145 mmol/l. Tolerowane wahania stężenia sodu wynoszą zaledwie 7%[1]. Jako główny kation zewnątrzkomórkowy sód warunkuje osmolalność osocza, utrzymując prawidłową objętość przestrzeni pozakomórkowej. W praktyce klinicznej najczęstszą przyczyną zaburzeń natremii u dzieci są nieprawidłowości w regulacji objętości wody pozakomórkowej (odwodnienie lub przewodnienie), rzadziej nadmiar czy niedobór sodu[2]. Niskie stężenie sodu w surowicy (hiponatremia) jest jednym z częstych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej.

Klasyfikacji hiponatremii[3] dokonuje się na podstawie następujących kryteriów:

1. stężenie sodu w surowicy:
   - hiponatremia łagodna – 130–134 mmol/l,
   - hiponatremia umiarkowana – 125–129 mmol/l,
   - hiponatremia ciężka – <125 mmol/l;
2. tempo rozwoju hiponatremii:
   - hiponatremia ostra, gdy udokumentowany czas jej trwania wynosi <48 godzin,
   - hiponatremia przewlekła, gdy utrzymuje się >48 godzin oraz w każdej sytuacji, kiedy nie ma możliwości określenia czasu jej trwania;
3. występowanie objawów klinicznych:
   - hiponatremia objawowa,
   - hiponatremia bezobjawowa;
4. osmolalność osocza:
   - hiponatremia hipotoniczna,
   - hiponatremia izotoniczna,
   - hiponatremia hipertoniczna;
5. stan nawodnienia dziecka:
   - hiponatremia z hipowolemią,
   - hiponatremia z euwolemią,
   - hiponatremia z hiperwolemią.

Hiponatremia może prowadzić do wystąpienia wielu objawów, głównie ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN): od łagodnych po ciężkie, a nawet zagrażające życiu. Spektrum objawów obejmuje m.in.: nudności, wymioty, spowolnienie umysłowe, rozkojarzenie, ból głowy, senność, drgawki, śpiączkę czy nawet stan padaczkowy. Groźnym powikłaniem hiponatremii ostrej może być obrzęk mózgu, który występuje najczęściej w sytuacji zbyt szybkiego tempa wyrównywania stężenia sodu.

Różnorodność schorzeń, którym towarzyszy hiponatremia, może być powodem trudności diagnostyczno-terapeutycznych. W 2014 roku opublikowano standardy postępowania European Renal Best Practice (ERBP)[3], dotyczące diagnostyki i leczenia hiponatremii, opracowane wspólnie przez trzy towarzystwa naukowe: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Endocrinology (ESE) oraz European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA); w 2015 roku opublikowano polską wersję tych wytycznych[4].

Na podstawie opisanego w pracy przypadku przedstawiono różnicowanie przyczyn przewlekłej hiponatremii normowolemicznej.

OPIS PRZYPADKU

Dwuipółletni chłopiec został przyjęty na oddział pediatryczny. W wywiadzie u dziecka od około 3 dni utrzymywała się gorączka do 40°C, następnie wystąpiły objawy infekcji dróg oddechowych z towarzyszącą niewielką dusznością. W badaniu przedmiotowym z odchyleń odnotowano zmiany osłuchowe nad polami płucnymi: furczenia, trzeszczenia, tachypnoe, pracę dodatkowych mięśni oddechowych: wciąganie przepony, przyczepów mięśni międzyżebrowych oraz próchnicę zębów. Nie stwierdzono obrzęków oraz innych cech przewodnienia ani odwodnienia. Ciśnienie tętnicze wynosiło 99/59 mm Hg, czynność serca 79 uderzeń/minutę, diureza – 300 ml. Parametry rozwoju fizycznego: wzrost 93 cm (25. centyl), masa ciała 12 kg (3. centyl), wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) – 14,2 kg/m^2 (10. centyl).

Chłopiec urodził się z C1, P1, siłami natury, o czasie, z masą 2848 g, został oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Dotychczasowy rozwój psychomotoryczny dziecka był prawidłowy, bez wywiadu objawów neurologicznych, również przy infekcjach przebiegających z gorączką. Ustalono, że chłopiec niechętnie pije wodę, przyjmuje bardzo małą ilość płynów (około 500 ml/dobę), chętnie spożywa natomiast posiłki mleczne.

W wywiadzie rodzinnym ustalono, że u 62-letniego dziadka ze strony matki od wielu lat stwierdzana jest hiponatremia rzędu 123–130 mmol/l, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym; pozostali członkowie najbliższej rodziny są zdrowi, bez zaburzeń jonowych w badaniach laboratoryjnych.

W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala rejonowego u chłopca obecne były wysokie wykładniki stanu zapalnego: stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) 44,5 mg/dl, liczba leukocytów (*white blood cells*, WBC) 19,7 tys./µl oraz hiponatremia 125 mmol/l (tab. 1). Stężenie potasu oraz stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy były prawidłowe. W moczu obecne były erytrocyty – 5–10 w polu widzenia, ketony (+), stwierdzono też przejściowy cukromocz – 473 mg/dl, przy glikemii w surowicy krwi 98–76 mg/dl. W badaniu rentgenologicznym (RTG) klatki piersiowej odnotowano nasilone zmiany przyoskrzelowe, a w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej obecne były drobne hiperechogenne odbicia w ścianach układów kielichowo-miedniczkowych, bez cech typowych złogów w USG, których nie potwierdziły kolejne badania.

Zastosowano antybiotykoterapię (cefuroksym dożylnie), leczenie przeciwgorączkowe oraz nawadnianie dożylne 0,9% NaCl.

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych wykonanych po nawodnieniu utrzymywała się hiponatremia – 132 mmol/l,

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045

Surowica/osocze	Dzień 1.	Dzień 5. (po nawodnieniu)	Dzień 12.	Dzień 42.	Rok później	13 miesięcy później	Normy
Sód [mmol/l]	125	132	125	132	120	127	132–145
Potas [mmol/l]	3,9	4,6	4,6	5,1	4,5	4,6	3,5–5,1
Fosfor [mg/dl]	–	4,9	5,8	5,4	4,8	5,1	3,9–6,5
Wapń całkowity [mg/dl]	–	9,8	9,9	10,6	9,9	10,3	8,7–10,8
Magnez [mg/dl]	–	2,1	2,1	2,2	2	2,3	1,5–2,4
Chlor [mmol/l]	–	98	91–96	100	–	91	96–108
Kreatynina [mg/dl]	0,47	–	0,20	0,20	0,20	0,28	0,20–0,47
Mocznik [mg/dl]	19,7	–	28	28	14,4	13,5	10,7–36,4
Kwas moczowy [mg/dl]	–	1	1,1	2,1	1,2	1,6	1,8–5,0
Osmolalność surowicy [mOsm/kg H_2O]	_	295	275	–	260	–	275–295
Mocz – porcja							
Osmolalność moczu [mOsm/kg H_2O]	–	756	872	–	628	–	275–900
Ciężar właściwy	1,016	1,021	1,025	1,025	1,020	1,025	1,002–1,035
Na [mmol/l]	–	194	86	119	148	124	≤30 mmol/l*
Frakcyjne wydalanie sodu FE_{Na}	–	–	0,30%	0,60%	0,54%	0,54%	<0,5%**
Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego FE_{UA}	–	–	30%	17,6%	–	21%	<12%

Niebieskie tło – wartości parametrów biochemicznych obniżone.
Różowe tło – wartości parametrów biochemicznych podwyższone.
* Brak referencyjnych wartości stężenia sodu w moczu (zależne od diety i sytuacji klinicznej pacjenta) (wg[5]).
** Wartości zależne od współczynnika przesączania kłębuszkowego i podaży sodu (wg[6]).

Tab. 1. Wyniki badań krwi i moczu pacjenta

przy prawidłowych wartościach jonów potasu, wapnia, magnezu, fosforu, chloru. Zwracało uwagę niskie stężenie kwasu moczowego (1 mg/dl). Osmolalność surowicy pozostawała na dolnej granicy normy (295 mOsm/kg H_2O); osmolalność moczu wynosiła 756 mOsm/kg H_2O. Chłopca przekazano na oddział nefrologiczny.

W kolejnych badaniach, wykonanych w dobrym stanie zdrowia dziecka, z odchyleń stwierdzono hiponatremię – 125–132 mmol/l, tendencję do hipochloremii – 91–96 mmol/l, niskie stężenie kwasu moczowego – 1,1 mg/dl. Osmolalność surowicy była zmniejszona (275–260 mOsm/kg H_2O), osmolalność moczu – prawidłowa (872–860 mOsm/kg H_2O). Stężenie sodu w porcji moczu było wysokie i wynosiło 86–194 mmol/l.

Oznaczono stężenia hormonów tarczycy, hormonu adrenokortykotropowego, kortyzolu, reniny i aldosteronu w surowicy, które pozostawały w granicach normy, oraz stężenie kopeptyny (pre-prowazopresyny) w surowicy, które okazało się bardzo niskie – <2,7 pmol/ml (tab. 2).

Ze względu na wywiad rodzinny hiponatremii z nadciśnieniem tętniczym u dziadka chłopca wykonano badania genetyczne w kierunku pseudohipoaldosteronizmu typu I. Analiza genów: *CUL3*, *HSD11B2*, *KLHL3*, *NR3C2*, *SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, *WNK1*, *WNK4* metodą sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS) nie wykazała wariantów patogennych ani potencjalnie patogennych dla pseudohipoaldosteronizmu typu I. Wykonano rezonans magnetyczny mózgu, którego wynik był prawidłowy.

Ze względu na niskie stężenie kopeptyny w surowicy przeprowadzono badania genetyczne w kierunku mutacji aktywującej genu receptora typu 2 wazopresyny, które nadal pozostaje w opracowaniu (materiał wysłano do ośrodka zagranicznego).

W leczeniu zastosowano ograniczenie przyjmowania płynów i dosalanie potraw.

OMÓWIENIE

W przedstawianym przypadku hiponatremii przewlekłej stosowano się do zasad wieloetapowej diagnostyki hiponatremii.

1. I etap – określenie rzeczywistego stężenia sodu w surowicy

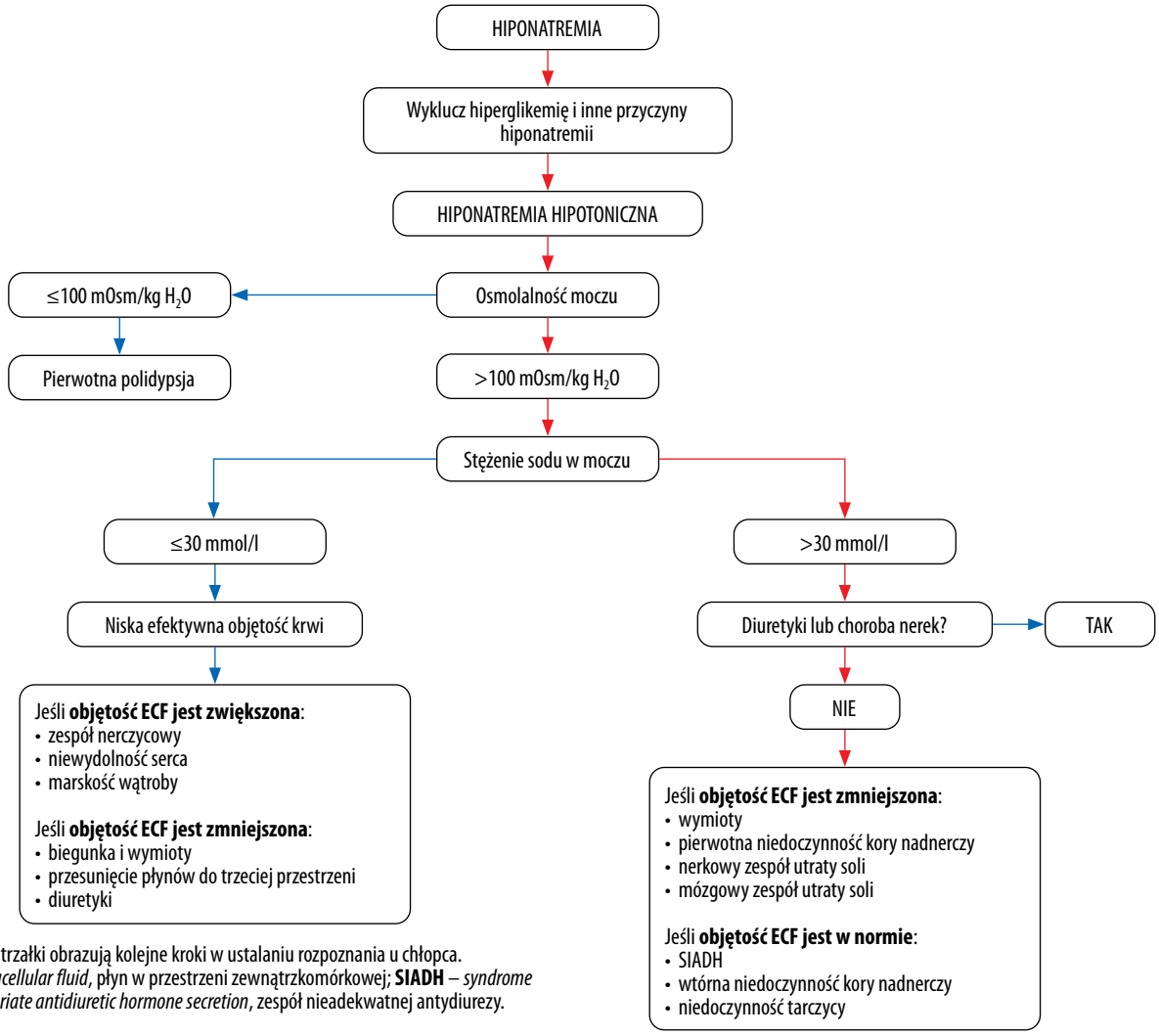
W każdym przypadku powinno się oznaczyć stężenie glukozy w osoczu, w przypadku stwierdzenia wzrostu glikemii

Hormon	Kopeptyna*	Aldosteron na leżąco	Aldosteron po pionizacji	Renina na leżąco	Renina po pionizacji	ACTH	Kortyzol	TSH	fT4
Normy	0,81–28,2 pmol/ml	1,76–23,2 ng/dl	2,52–39,2 ng/dl	2,8–39,9 µIU/ml	4,4–46,1 µIU/ml	7–67,3 pg/ml	1,7–14,4 µg/dl	0,66–4,65 µIU/ml	0,89–1,72 µIU/ml
Wartości	<2,7	14,7	9,64	13,7	9	20,9	6,6	1,31	1,07

ACTH – *adrenocorticotropic hormone*; hormon adrenokortykotropowy; **fT4** – *free thyroxine*, wolna tyroksyna; **TSH** – *thyroid-stimulating hormone*, hormon tyreotropowy.
* Pre-prowazopresyna; wartości referencyjne zależą od osmolalności krwi.

Tab. 2. Wartości oznaczeń hormonów u pacjenta

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045 PEDIATR MED RODZ Vol. 18 No. 3, p. 290–296



Czerwone strzałki obrazują kolejne kroki w ustalaniu rozpoznania u chłopca.
ECF – *extracellular fluid*, płyn w przestrzeni zewnątrzkomórkowej; **SIADH** – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, zespół nieadekwatnej antydiurezy.

Fig. 1. Algorytm diagnostyki hiponatremii (modyfikacja własna wg[3])

>100 mg/dl należy skorygować zmierzone stężenie sodu za pomocą jednego z poniższych wzorów[3,4]:

- **skorygowane stężenie sodu** = oznaczone stężenie sodu [Na^+] + 2,4 × [stężenie glukozy [mg/dl] – 100 [mg/dl]] : 100 [mg/dl] lub
- **skorygowane stężenie sodu** = oznaczone stężenie sodu [Na^+] + 2,4 × [stężenie glukozy [mmol/l] – 5,5 [mmol/l]] : 5,5 [mmol/l].

Następnie należy określić, czy mamy do czynienia z hiponatremią prawdziwą, czy z rzekomą, poprzez oznaczenie osmolalności osocza:

- 275–295 mOsm/kg H_2O – pseudohiponatremia, hiponatremia rzekoma;
- >295 mOsm/kg H_2O – hiponatremia niehipotoniczna;
- <275 mOsm/kg H_2O – hiponatremia hipotoniczna, tzw. prawdziwa.

Pseudohiponatremia, czyli hiponatremia rzekoma, występuje przy prawidłowej osmolalności osocza, może być spowodowana hiperlipidemią lub hiperproteinemią. Oznaczenie stężenia sodu techniką z użyciem elektrody jonoselektywnej pozwala uniknąć błędu i jest wiarygodne[2].

Hiponatremia niehipotoniczna, hiperosmolarna może wystąpić przy hiperglikemii bądź po podaniu mannitolu. Wzrost osmolalności osocza, wynikający z wysokiego stężenia glukozy czy innych substancji osmotycznie czynnych, powoduje przesunięcie wody do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co skutkuje obniżeniem stężenia sodu.

Hiponatremia prawdziwa zawsze przebiega ze spadkiem osmolalności osocza i jest hiponatremią hipotoniczną.

U opisywanego pacjenta glikemia była prawidłowa, stężenie sodu wahało się w granicach 120–132 mmol/l, nie stwierdzono zaburzeń lipidowych, proteinogram był prawidłowy, co wykluczało pseudohiponatremię. Zaobserwowano graniczny poziom osmolalności osocza – 275 mOsm/kg H_2O, a w kolejnych badaniach nawet 260 mOsm/kg H_2O i zaklasyfikowano hiponatremię jako hipotoniczną, prawdziwą.

2. II etap – ocena stanu nawodnienia pacjenta, która pozwala rozpoznać hiponatremię:

- hipowolemiczną z rzeczywistym niedoborem sodu;
- normowolemiczną (euwolemiczną);
- hiperwolemiczną (zatrucie wodne; hiponatremia z rozcieńczenia).

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045

Parametry	CSWS	SIADH	NSIAD
Stężenie sodu w surowicy	↓	↓	↓
Stężenie sodu w moczu	↑	↑	↑
Osmolalność surowicy	↓ lub =	↓	↓
Osmolalność moczu	↑ lub =	↑	↑ lub =
Objętość moczu	↑	↓ lub =	↓
Stężenie wazopresyny w surowicy	↑	↑	↓ / niewykrywalne
Ocena stanu nawodnienia	↓ lub =	↔	↔

CSWS – *cerebral salt wasting syndrome*, zespół utraty soli pochodzenia mózgowego; **SIADH** – *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny; **NSIAD** – *nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis*, nerkopochodny zespół nieadekwatnej antydiurezy.

Tab. 3. Cechy charakterystyczne CSWS, SIADH, NSIAD

U opisywanego pacjenta nie występowały cechy przewodnienia ani odwodnienia, dlatego w dalszym różnicowaniu brano pod uwagę jedynie przyczyny hiponatremii hipotonicznej, normowolemicznej/euwolemicznej.

3. III etap – poszukiwanie przyczyn hiponatremii hipotonicznej, normowolemicznej

Na tym etapie należy oznaczyć osmolalność moczu i ilość wydalanego sodu w losowej próbce moczu, której pobranie powinno być skorelowane czasowo z pobraniem krwi do badań, aby interpretacja wyników badań była prawidłowa (ryc. 1).

W pobranej od pacjenta próbce moczu osmolalność moczu wynosiła >100 mOsm/kg H_2O, a wartość wydalonego sodu >30 mmol/l. Funkcja nerek była prawidłowa. Należy zwrócić uwagę na fakt, że choroby nerek bardzo utrudniają diagnostykę różnicową hiponatremii, gdyż osmolalność moczu i wydzielanie sodu mogą być zaburzone, nie odzwierciedlając prawidłowych zależności gospodarki wodno-sodowej.

W różnicowaniu przyczyn hiponatremii hipoosmolalnej, hipotonicznej, normowolemicznej u opisywanego chorego pod uwagę brano zaburzenia endokrynologiczne, zespoły utraty soli i zespoły nieadekwatnej produkcji wazopresyny. Oznaczone stężenia hormonów tarczycy, ACTH, kortyzolu, reniny, aldosteronu pozostawały w granicach normy, co pozwoliło na wykluczenie niedoczynności tarczycy, przysadki, pierwotnej i wtórnej niedoczynności nadnerczy. Na podstawie badań genetycznych wykluczono pseudohipoaldosteronizm typu I. Wynik badania obrazowego mózgu był prawidłowy. Uwagę zwracało niskie stężenie kopeptyny.

Kopeptyna (CT-proAVP) to 39-aminokwasowy polipeptyd, będący C-końcowym fragmentem prowazopresyny. Obecnie uważa się ją za przydatny klinicznie marker zastępczy dla wazopresyny (*arginine vasopressin*, AVP), ponieważ w przeciwieństwie do AVP cechuje się długim okresem półtrwania i nie wiąże się z płytkami krwi tak jak AVP[7,8]. Jest obecna w osoczu w stężeniu większym niż AVP, a jego wartość ściśle koreluje ze stężeniem AVP w osoczu.

W dalszej diagnostyce pod uwagę brano możliwość rozpoznania zespołu utraty soli pochodzenia mózgowego (*cerebral salt wasting syndrome*, CSWS), nerkopochodnego zespołu nieadekwatnej antydiurezy (*nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis*, NSIAD) lub zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny antydiurezy (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) (tab. 3)[4,9,10].

- **CSWS**

Występuje u chorych z uszkodzeniem OUN, najczęściej po zabiegach neurochirurgicznych, w wyniku krwawień podpajęczynówkowych; w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, w szczególności o etiologii gruźliczej, oraz procesów nowotworowych.

Patomechanizm CSWS nadal nie został dokładnie wyjaśniony, charakterystyczna jest jednak zwiększona utrata sodu z moczem, prowadząca do poliurii i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, co pobudza baroreceptory oraz zwiększa wydzielanie peptydów natriuretycznych.

Hiponatremia w CSWS nie wynika ze zwiększonej retencji wody, ale jest wtórna do natriurezy. Obserwowany wzrost stężenia AVP może spowodować przejście hipowolemicznej fazy zaburzenia w fazę euwolemiczną, dlatego rozpoznanie CSWS rozważano w diagnostyce różnicowej w opisywanym przypadku.

Rozpoznanie CSWS ustala się na podstawie stwierdzenia obniżonej osmolalności osocza ze współistniejącą hiperosmolalnością moczu oraz zwiększonym wydalaniem sodu z moczem[10]. Charakterystyczna dla CSWS jest poliuria, która nie występowała u prezentowanego pacjenta. Wręcz przeciwnie, chłopiec nie chciał przyjmować płynów, oddawał małe ilości moczu.

- **SIADH**

Istotą tego schorzenia jest nadmierna sekrecja wazopresyny w stosunku do osmolalności osocza. Wskutek tego zaburzenia dochodzi do zmniejszenia ilości wydalanego moczu przez jego nadmierne zagęszczenie, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju hiponatremii z rozcieńczenia, euwolemii z towarzyszącą hipoosmolalnością osocza. Dodatkowo występują hiperosmolalność moczu, zwiększone wydalanie sodu z moczem, podwyższone frakcyjne wydalanie kwasu moczowego (FE_{UA} >12%) (tab. 4). W badaniach dodatkowych stwierdza się prawidłowe parametry funkcji nerek, nadnerczy i tarczycy.

Do rozwoju SIADH prowadzą choroby nowotworowe, urazy, zmiany w obrębie OUN, zapalenia płuc, a także przyjmowanie niektórych leków. W leczeniu SIADH stosuje się restrykcje płynowe, przy równoczesnej podaży soli. Po wyrównaniu hiponatremii można zastosować dodatkowo

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045

Kryteria podstawowe zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny
✓ **Efektywna osmolalność surowicy <275 mOsm/kg H_2O**
✓ **Osmolalność moczu >100 mOsm/kg H_2O przy zmniejszonej efektywnej osmolalności**
✓ **Euwolemia (w ocenie klinicznej)**
✓ **Stężenie sodu w moczu >30 mmol/l przy prawidłowym spożyciu sodu i wody w diecie**
✓ **Brak niewydolności nadnerczy, tarczycy, przysadki lub nerek**
✓ **Niestosowanie diuretyków tiazydowych**
Kryteria dodatkowe
✓ **Stężenie kwasu moczowego w surowicy <0,24 mmol/l (<4 mg/dl)**
✓ **Stężenie mocznika w surowicy <3,6 mmol/l (<21,6 mg/dl)**
✓ Niepowodzenie w wyrównywaniu hiponatremii za pomocą wlewów dożylnych (0,9% NaCl)
✓ **Frakcyjne wydalanie sodu – FE_{Na} >0,5%**
✓ Frakcyjne wydalanie mocznika – $FE_{mocznika}$ >55%
✓ **Frakcyjne wydalanie kwasu moczowego – FE_{UA} >12%**
✓ Korekcja hiponatremii poprzez ograniczenie doustnej podaży płynów
Czcionką pogrubioną oznaczono kryteria, które spełniał pacjent.

Tab. 4. Kryteria diagnostyczne zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny z uwzględnieniem wyników badań pacjenta (modyfikacja własna wg[11])

furosemid. U dorosłych możliwe jest zastosowanie waptanów (tolwaptan, koniwaptan), jednak leki te nie są zarejestrowane u dzieci.

Opisywany chłopiec spełniał kryteria rozpoznania SIADH, ale ze względu na wywiad rodzinny hiponatremii pod uwagę wzięto jeden z jego podtypów – NSIAD.

- **NSIAD**

Zespół NSIAD jest rzadką chorobą, spowodowaną punktową mutacją genu receptora wazopresyny (*V2R*), zlokalizowanego na chromosomie X, najczęściej w pozycji R137C i R137L, ale również F229V, I130N, L312S[12], skutkującą konstytutywną aktywacją receptora typu 2 dla wazopresyny V2R(C).

W obrazie choroby stwierdza się: hiponatremię, euwolemię, hipoosmolalność osocza ze współistniejącą hiperosmolalnością moczu, zwiększoną natriurezą i zwiększonym frakcyjnym wydalaniem kwasu moczowego (FE_{UA}).

Obraz kliniczny jest podobny do przebiegu SIADH, dlatego NSIAD uznaje się za jeden z jego podtypów. Cechą różnicującą obie jednostki chorobowe jest niskie lub nieoznaczalne stężenie AVP w NSIAD, które z kolei w SIADH jest wysokie. Przy restrykcji płynowej i normalizacji stężenia sodu stężenie AVP może wzrastać, gdyż wtedy jej sekrecja nie jest hamowana.

Objawy NSIAD występują zazwyczaj we wczesnym niemowlęctwie, chociaż rozpoznanie ustalane jest czasami dopiero w wieku dorosłym. Dorośli chorzy są zwykle bezobjawowi bądź też występują u nich jedynie łagodne objawy[13]. Dla celów diagnostycznych u starszych i bezobjawowych pacjentów użyteczny może być test obciążenia wodą. Chorzy z NSIAD nie są w stanie usunąć nadmiaru wody z organizmu i hiponatremia się u nich pogłębia. Test nie jest rekomendowany do stosowania u noworodków i niemowląt.

W celu potwierdzenia diagnozy wykonuje się sekwencjonowanie genu *AVPR2*. Od 2005 roku, kiedy to raz pierwszy rozpoznano NSIAD[14], na świecie opisano około 30 przypadków tego zespołu[14–17].

Możliwe są predyspozycje rodzinne/genetyczne do rozwoju NSIAD, możliwe są też zachorowania sporadyczne.

W terapii stosuje się przede wszystkim restrykcję płynową, która jest najbardziej kontrowersyjna w przypadku noworodków i małych niemowląt ze względu na ograniczone możliwości zmniejszenia przyjmowania mleka kobiecego lub mieszanek zastępczych przy utrzymaniu odpowiedniego dobowego zapotrzebowania kalorycznego.

W przypadku NSIAD zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci skuteczne okazało się doustne stosowanie preparatów mocznika[18], których mechanizm działania polega na pobudzaniu diurezy osmotycznej. Preparaty mocznika redukują natriurezę, podtrzymując usuwanie wody. Szczególnie przydatne mogą być u dzieci, u których surowa restrykcja płynowa może być niebezpieczna lub trudna do osiągnięcia. Są efektywne, bezpieczne oraz niedrogie, w dodatku mogą być stosowane długotrwale.

Trudności w rozpoznaniu hiponatremii przewlekłej w przedstawionym w pracy przypadku wynikały z faktu, że pomimo spełnienia kryteriów rozpoznania SIADH nie można było ustalić jednoznacznie przyczyny tego zespołu wobec prawidłowego obrazu mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego, braku urazów oraz chorób OUN w wywiadzie.

U chłopca przy przyjęciu obecne były cechy zapalenia płuc, w przebiegu którego teoretycznie może wystąpić SIADH, lecz zwykle dotyczy to ciężkich zapaleń płuc, przebiegających z powikłaniami. SIADH jest też stanem przemijającym, natomiast u opisywanego pacjenta hiponatremia miała charakter przewlekły.

U chorego nie zaobserwowano poliurii, co pozwalało na wykluczenie CSWS.

Wywiad dotyczący niechęci dziecka do picia wody i małej ilości oddawanego moczu był bardziej charakterystyczny dla NSIAD niż dla SIADH. Niskie stężenie kopeptyny (pre-prowazopresyny) wskazywało na NSIAD. Ostateczne rozpoznanie NSIAD w omawianym przypadku może potwierdzić badanie genetyczne w kierunku mutacji aktywującej genu receptora wazopresyny (*V2R*), zlokalizowanego na chromosomie X, którego wyniki pozostają nadal w opracowaniu.

WNIOSKI

Prawidłowe określenie przyczyny hiponatremii euwolemicznej nie zawsze jest proste, szczególnie w postaci przewlekłej, która może być uwarunkowana genetycznie.

W poszukiwaniu przyczyny hiponatremii pomocny może się okazać dokładny wywiad rodzinny.

NSIAD jest zaburzeniem bardzo rzadkim, należy jednak rozważyć jego możliwość w sytuacji, gdy pacjent spełnia kryteria hiponatremii hipotonicznej, euwolemicznej oraz zespołu SIADH, którego przyczyny nie można ustalić.

 DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045

Cechą charakterystyczną NSIAD jest niewykrywalne bądź bardzo niskie stężenie wazopresyny. W celu potwierdzenia rozpoznania należy przeprowadzić diagnostykę genetyczną, poszukując mutacji genetycznych związanych z NSIAD.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Ciechanowski K: Hipo- i hipernatremia – przyczyny i zasady terapii. Forum Nefrol 2011; 4: 362–366.
2. Buda P, Książyk J: Leczenie zaburzeń gospodarki sodowej u dzieci. Stand Med Pediatr 2011; 8: 926–937.
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al.; Hyponatraemia Guideline Development Group: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 Suppl 2: i1–i39.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al.: Diagnostyka i leczenie hiponatremii – wytyczne dla potrzeb praktyki klinicznej. Nefrol Dializoter Pol 2015; 19: 101–106 [Translation to Polish: Nowicki M, Zawiasa A, Muras K et al.].
5. van der Hoek J, Hoorn EJ, de Jong GMT et al.: Severe hyponatremia with high urine sodium and osmolality. Clin Chem 2009; 55: 1905–1908.
6. Schreuder MF, Bökenkamp A, van Wijk JAE: Interpretation of the fractional excretion of sodium in the absence of acute kidney injury: a cross-sectional study. Nephron 2017; 136: 221–225.
7. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S et al.: Copeptin: clinical use of a new biomarker. Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 43–49.
8. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I et al.: Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 456–462.
9. Smyczyńska J, Lewiński A, Hilczer M: Zaburzenia gospodarki wodno-sodowej w przebiegu endokrynopatii u dzieci. Część I – zaburzenia wydzielania i działania wazopresyny. Endokrynol Pediatr 2010; 9: 49–62.
10. Bardanzellu F, Marcialis MA, Frassetto R et al.: Differential diagnosis between syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome in children over 1 year: proposal for a simple algorithm. Pediatr Nephrol 2022; 37: 1469–1478.
11. Janicic N, Verbalis JG: Evaluation and management of hypoosmolality in hospitalized patients. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 459–481.
12. Tiulpakov A, White CW, Abhayawardana RS et al.: Mutations of vasopressin receptor 2 including novel L312S have differential effects on trafficking. Mol Endocrinol 2016; 30: 889–904.
13. Bardanzellu F, Pintus MC, Masile V et al.: Focus on neonatal and infantile onset of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: 12 years later. Pediatr Nephrol 2019; 34: 763–775.
14. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA et al.: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2005; 352: 1884–1890.
15. Ranieri M, Venneri M, Pellegrino T et al.: The vasopressin receptor 2 mutant R137L linked to the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis (NSIAD) signals through an alternative pathway that increases AQP2 membrane targeting independently of S256 phosphorylation. Cells 2020; 9: 1354.
16. Bockenhauer D, Penney MD, Hampton D et al.: A family with hyponatremia and the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. Am J Kidney Dis 2012; 59: 566–568.
17. Powlson AS, Challis BG, Halsall DJ et al.: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis secondary to an activating mutation in the arginine vasopressin receptor AVPR2. Clin Endocrinol (Oxf) 2016; 85: 306–312.
18. Huang EA, Feldman BJ, Schwartz D et al.: Oral urea for the treatment of chronic syndrome of inappropriate antidiuresis in children. J Pediatr 2006; 148: 128–131.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna" („Paediatrics and Family Medicine")

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć, wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie http://mcjournals.com/formularz-prenumeraty-pimr/.

Rules of subscription to the quarterly "Pediatria i Medycyna Rodzinna" ("Paediatrics and Family Medicine")

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 15 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 50 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 15 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to:
   Account Name: Medical Communications Sp. z o.o.
   Bank Name: Santander Bank Polska S.A.
   Bank Address: 02-903 Warszawa,
   ul. Powsińska 34
   Account number: 34 1090 1043 0000 0001 4310 7637
   SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP
   Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@pimr.pl.

DOI: 10.15557/PiMR.2022.0045