

Транзиторни псеудохипоалдостеронизам

Наташа Стајић, Јована Путник, Александра Париповић, Радован Богдановић

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код новорођенчади и одојчади с аномалијама и инфекцијом уринарног тракта може се развити пролазни облик псеудохипоалдостеронизма – транзиторни псеудохипоалдостеронизам тип 1 (ТПХА1).

Циљ рада Циљ рада је био да се прикаже група болесника са ТПХА1 и алгоритам који се примењује за њихово лечење.

Методе рада Одређиване су концентрације електролита у серуму и урину, процењиван ацидобазни статус, нивои алдостерона у серуму и ренинска активност у плазми. Обављени су рутински и бактериолошки преглед урина и ехосонографски преглед бубрега, а по потреби и урографско испитивање. Преписано је медикаментно, односно хируршко лечење.

Резултати Хипонатремија ($120,9 \pm 5,8 \text{ mmol/l}$), хиперкалемија ($6,9 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$), метаболичка ацидоза (бикарбонати у плазми $11 \pm 1,4 \text{ mmol/l}$) и повећање нивоа креатинина у серуму ($145 \pm 101 \text{ } \mu\text{mol/l}$) настали су у исто време с високим вредностима натријума ($51,3 \pm 17,5 \text{ mmol/l}$) и ниским вредностима калијума ($14,1 \pm 5,9 \text{ mmol/l}$) у урину. Повишене концентрације алдостерона ($170,4 \pm 100,5 \text{ ng/dl}$) и повећан однос концентрација алдостерона и калијума у плазми ($25,2 \pm 15,6$), као и снижене вредности односа калијума и натријума у урину ($0,31 \pm 0,19$), указивали су на резистенцију тубула бубрега на алдостерон. По увођењу медикаментног, односно после хируршког лечења нивои електролита и креатинина у серуму и ацидобазни статус су се нормализовали. Пијелоуретерна опструкција је утврђена код три болесника, а уретеровезикална код два. Валвуле задње уретре су установљене код три детета, док је нормалан налаз био код једног болесника. Ово је први приказ болесника са ТПХА1 у нашој литератури.

Закључак Код мушке новорођенчади и одојчади с хиперкалемијом, хипонатремијом и метаболичком ацидозом неопходно је извршити преглед урина и ехосонографски преглед бубрега, да би се избегли погрешна дијагноза и неодговарајуће лечење.

Кључне речи: транзиторни псеудохипоалдостеронизам; аномалије уринарног тракта; инфекција уринарног тракта

УВОД

Псеудохипоалдостеронизам тип 1 (ПХА1) је редак поремећај чије је основно обележје резистенција тубула бубрега на дејство алдостерона. У клиничкој слици доминирају губитак соли урином, хиперкалемија и метаболичка ацидоза, удружени са високим концентрацијама ренина и алдостерона у плазми [1, 2, 3]. Овај редак синдром се испољава већ у узрасту новорођенчета или одојчета, и то као примарни облик, који је генетски условљен, или као секундарни, који настаје услед дејства фактора спољашње средине.

Примарни ПХА1 је проузрокован аутозомно доминантном мутацијом у гену за минералокортикоидни рецептор (MR) у тубулама бубрега, а испољава се губитком соли урином [4], или аутозомно рецесивном мутацијом у гену за неку од три подјединице епителног канала за натријум (ENaC), који се налази у бубрегу, колону, знојним и пљувачним жлездама, када се со губи преко поменутих органа [1, 2].

Секундарни ПХА1 захвата само бубрег, а изазван је или медикаментима који блокирају MR (спиринолактон), односно ENaC (амилорид, триамтерен, триметоприм, пентами-

дин), или болестима тубулоинтерстицијума [3, 5]. Секундарни ПХА 1 се описује код новорођенчади и младе одојчади и најчешће је удружен с инфекцијом или аномалијом уринарног тракта. Досад је описано 68 случајева, од којих је у некима реч била о опструктивној аномалији уринарног тракта без инфекције, у другима о инфекцији уринарног тракта без пропратних аномалија, а највише болесника је било с удруженим поремећајима [6, 7]. После медикаментног или хируршког лечења сви биохемијски поремећаји нестају, изузев губитка натријума, који се може уочити и у раном постоперационом периоду [8, 9]. Остале болести тубулоинтерстицијума, као што су тубулоинтерстицијумски нефритис, системски еритемски лупус, одбацавање пресађеног бубрега, нефропатија после медуларне некрозе и једностране тромбозе реналне вене код новорођенчади, много су ређи узроци секундарног ПХА1.

У раду су приказана наша искуства с пролазним обликом ПХА1 (транзиторни ПХА1 – ТПХА1) у склопу инфекције, односно аномалије уринарног тракта код болесника лечених у току последњих осам година. Ово је први приказ болесника са ТПХА1 у нашој литератури.

Correspondence to:

Nataša STAJIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu majke
i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
Radoja Đakića 6-8
11070 Novi Beograd, Srbija
jelenast@beotel.rs

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу клиничка и лабораторијска обележја ТПХА1 код новорођенчади и одојчади с аномалијама и инфекцијом уринарног тракта, те алгоритам који се користи за постављање дијагнозе обољења и лечење болесника.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно је анализирано осморо мушке одојчади с опструктивном уропатијом и инфекцијом уринарног тракта код које су се јавиле хиперкалемија, односно хипонатремија, која су болнички лечена од 1. августа 2001. до 1. јануара 2009. године.

Опструктивна уропатија је у најширем смислу дефинисана као налаз структурних или функционалних аномалија уринарног тракта које ометају нормалан проток урина [10, 11]. Дијагноза инфекције уринарног тракта постављена је код сваког болесника код којег је културом узорка урина добијеног катетеризацијом мокраћне бешике изолован један патоген у најмањој концентрацији од 10^5 бактерија у милилитру. Избор болесника заснивао се на концентрацији калијума у серуму од $5,6 \text{ mmol/l}$ и већој у нехемоллизованом узорку крви. Хипонатремијом се сматрала концентрација натријума мања од 130 mmol/l , а дијагноза ацидозе се постављала када је концентрација серумских бикарбоната била мања од 22 mmol/l .

Сви болесници били су мушког пола, у узрасту новорођенчета или одојчета (2-12 недеља), са неспецифичним симптомима, као што су повишена телесна температура, повраћање, дехидратација и успорено напредовање у телесној маси. Четири болесника су упућена у Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић” у Београду после кратког болничког лечења у регионалним болницама, а четири су на лечење упутили педијатри из примарне здравствене заштите. Ехосонографски преглед бубрега и микциона цистоуретрографија су урађене код свих болесника, а допуњене скинтиграфијом бубрега, односно интравенском урографијом код четири детета. После пријема сва деца су лечена интравенском применом течности и антибиотика уз одговарајуће мере за корекцију ацидозе или хиперкалемије (по потреби).

На пријему су одређиване концентрације креатинина, урее, електролита у серуму и натријума и калијума у урину. По добијању резултата испитивања концентрације електролита у серуму, одређиване су активност ренина у плазми (PRA) и концентрације алдостерона, кортизола и 17-хидроксипрогестерона (17ОНП) у серуму. Ниво креатинина је одређиван методом Џефове (Jaffe) реакције, а електролити помоћу аутоматизованог вишеканалног хемијског анализатора (Bectan). Концентрација бикарбоната у крви израчуната је на основу вредности pH и $PaCO_2$ мерених у узорку венске крви. PRA и алдостерон, кортизол и 17ОНП одређивани су комерцијалним радиоимуноесејом у

крви узетој од болесника у лежећем положају. Однос концентрације алдостерона и калијума у серуму [12], као и калијума и натријума у урину [6, 13], одређиване су као показатељи одговора тубула на алдостерон. Концентрације урее, креатинина и електролита у серуму узимане су и неко време после започињања одговарајуће терапије.

За статистичку анализу добијених података коришћен је Студентов t -тест за два мала зависна или независна узорка. Статистички значајном се сматрала вредност p мања од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Клинички подаци о болесницима на пријему дати су у табели 1. Код болесника 1 и 6 посебно су били изражени хипонатремијска дехидратација и циркулаторни колапс. Они су били прво примљени на одељење хирургије због сумње на стенозу пилоруса, што је било искључено после одговарајућих прегледа. Код ова два болесника је такође разматрана конгенитална адренална хиперплазија (КАХ), због чега су примали хидрокортизон, односно флудрокортизон док нису окончане лабораторијске анализе и добијене серумске концентрације кортизола, 17ОНП и алдостерона.

Код шесторо деце инфекција уринарног тракта је доказана позитивним налазом уринокултуре, док је код два болесника која су добила антибиотике пре пријема (болесници 4 и 6) дијагноза постављена на основу налаза пиурије, леукоцитозе и повишених вредности С-реактивног протеина.

При пријему су код свих болесника утврђене хиперкалемија ($6,9 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$), хипонатремија ($120,9 \pm 5,8 \text{ mmol/l}$), хипохлоремија ($90,3 \pm 7,6 \text{ mmol/l}$) и метаболичка ацидоза (бикарбонати у серуму $11 \pm 1,4 \text{ mmol/l}$) (Табела 2). Средња вредност концентрације креатинина у серуму је била значајно повишена ($145 \pm 101 \text{ mmol/l}$). Нивои алдостерона у серуму били су такође значајно већи у поређењу са вредностима код здраве одојчади сличног узраста ($p < 0,000$), док је однос вредности алдостерона и калијума у серуму био вишеструко повећан. PRA је била повишена код свих шест болесника код којих је била одређивана. Нивои кортизола и 17ОНП у серуму били су нормални код све четири деце код које су одређивани (болесници 1, 6, 7 и 8; кортизол: $238-715 \text{ nmol/l}$; нормалне вредности: $154-728 \text{ nmol/l}$; 17ОНП: $3,2-27,3 \text{ nmol/l}$; нормалне вредности: $< 30 \text{ nmol/l}$ за децу узраста до четири недеље и $< 10 \text{ nmol/l}$ за децу старију од четири недеље). И поред истовремене хипонатремије, код све деце је установљен губитак натријума урином (Na у урину $> 20 \text{ mmol/l}$). Излучивање калијума урином је било релативно слабо, узимајући у обзир истовремену хиперкалемију, а однос K и Na у урину је био мали код свих болесника са средњом вредношћу значајно мањом од оне код здраве одојчади ($0,31 \pm 0,19$ према $3,56 \pm 0,63$; $p < 0,000$).

Сва деца су лечена интравенском надокнадом течности и антибиотикима, један болесник је добио стал-

Табела 1. Клиничке одлике болесника на пријему
Table 1. Clinical features at admission

Болесник Patient	Узраст (недеље) Age (weeks)	Симптоми Symptoms	Радна дијагноза Suspected diagnosis	Урин/Уринокултура Urine/Urine culture	Тип анормалије Type of malformation
1	5	Повраћање, губитак у телесној маси, бледило, циркулаторни колапс, дехидратација Vomiting, weight loss, palor, circulatory collapse, dehydration	Стеноза пилоруса, КАХ Pyloric stenosis; CAH	Пиурија/ <i>E. coli</i> Pyuria/ <i>E. coli</i>	ОПУС, лево Left UPJO
2	12	Успорено напредовање, непријатан мирис урина Poor weight gain, urine smell	Инфекција уринарног тракта Urinary tract infection	Пиурија/ <i>E. coli</i> Pyuria/ <i>E. coli</i>	ОПУС лево Left UPJO
3	5	Успорено напредовање, дехидратација Poor weight gain, dehydration	Инфекција уринарног тракта Urinary tract infection	Пиурија/ <i>S. aureus</i> Pyuria/ <i>S. aureus</i>	Валвуле задње уретре, уретерохидронефроза обострано, ренална дисплазија обострано Posterior urethral valves, bilateral ureterohydronephrosis, bilateral renal dysplasia
4	2	Фебрилност, мутан урин Fever, cloudy urine	Инфекција уринарног тракта Urinary tract infection	Пиурија Pyuria	ОПУС обострано, хипоплазија бубрега лево Bilateral obstructive megaureter (UVO)
5	8	Успорено напредовање, полиурија, дехидратација, мутан урин Failure to thrive, polyuria, dehydration, cloudy urine	Инфекција уринарног тракта Urinary tract infection	Пиурија/ <i>Proteus spp.</i> Pyuria/ <i>Proteus spp.</i>	Опструктивни мегауретер обострано Bilateral obstructive megaureter
6	5	Повраћање, успорено напредовање, дехидратација, циркулаторни колапс Vomiting, poor weight gain, dehydration, circulatory collapse	Стеноза пилоруса; КАХ Pyloric stenosis; CAH	Пиурија Pyuria	ОУВС десно Right UVO
7	2	Слаб млаз урина, непријатан мирис урина, успорено напредовање Poor urine stream, urine smell, poor weight gain	Опструкциона уропатија Obstructive uropathy	Пиурија/ <i>S. aureus</i> Pyuria/ <i>S. aureus</i>	Валвуле задње уретре, хидроуретеронефроза обострано Posterior urethral valves, bilateral hydronephrosis
8	6	Повраћање, успорено напредовање, фебрилност, мутан урин Vomiting, poor weight gain, fever, cloudy urine	Инфекција уринарног тракта Urinary tract infection	Пиурија/ <i>E. coli</i> Pyuria/ <i>E. coli</i>	Без анормалија No malformations

КАХ – конгенитална адrenalна хиперплазија; ОПУС – опструкција пилеуретерног споја; ОУВС – опструкција уретероветикалног споја
CAH – congenital adrenal hyperplasia; UPJO – ureteropelvic junction obstruction; UVO – ureterovesical junction obstruction

Табела 2. Лабораторијска обележја болесника на пријему (пре) и после лечења (после)
Table 2. Laboratory features at admission (before) and after treatment (after)

Болесник Patient	Период Period	Време (дани) Time (days)	Крв / Blood						Урин / Urine				
			Na (mmol/l)	K (mmol/l)	HCO ₃ (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Cr (μmol/l)	PRA (pg/ml/h)	Aldo (ng/dl)	Aldo/K	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	K/Na
1	Pre / Before	0	109	6.9	13	77	194	370	140	20.3	36	11	0.30
	Poste / After	9	140	4.0	20	100	40	-	134	21.6	65	22	0.34
2	Pre / Before	0	122	6.2	12	93	41	-	390	59.1	51	18	0.35
	Poste / After	2	138	4.2	21	104	43	291	-	232	35.7	73	0.12
3	Pre / Before	0	118	6.6	10	86	268	-	59	9.5	60	6.9	0.11
	Poste / After	5	141	5.4	16	106	139	720	-	141	15.8	31	0.71
4	Pre / Before	0	123	6.5	10	85	291	250	148	22.1	66	14	0.21
	Poste / After	3	134	4.4	21	100	95	100	119	17.2	28	10	0.35
5	Pre / Before	0	121	6.2	12	95	38	41	593	25.2±15.6			
	Poste / After	14	140	4.5	25	100	41	44	170.4±100.5*	7.7±1.0 ^b			
6	Pre / Before	0	120	8.9	9	90	118	250	148	22.1	66	14	0.21
	Poste / After	12	138	5.3	21	104	44	100	119	17.2	28	10	0.35
7	Pre / Before	0	129	6.7	10	102	162	44	593	25.2±15.6			
	Poste / After	28	146	5.3	22	107	95	44	170.4±100.5*	7.7±1.0 ^b			
8	Pre / Before	0	125	6.9	12	94	48	44	170.4±100.5*	7.7±1.0 ^b			
	Poste / After	2	139	5.2	22	101	44	44	170.4±100.5*	7.7±1.0 ^b			
X±SD	Pre / Before	0	120.9±5.8*	6.9±0.9*	11.0±1.4	90.3±7.6**	145±101***						
	Poste / After	2-28	139.5±3.4	4.8±0.6	21.0±2.5	102.8±2.9	67.6±37.4						

Здрава одојчад / Healthy infants

* p<0.000; ** p<0.001; *** p<0.024

^a Нормалне вредности добијене код 18 одојчади [14]; ^b Вредности према Родригез-Соријану и сар. [6]; PRA – плазма-ренинска активност; Aldo – алдостерон

^c Normal values obtained from 18 infants [14]; ^d Values given by Rodriguez-Soriano et al. [6]; PRA – plasma rennin activity; Aldo – aldosterone

ни уринарни катетер, а код једног је урађена обострана нефростомија. Код деце с најтежом клиничком сликом (болесници 1 и 6) примењиван је хидрокортизон, односно флудрокортизон док није искључена дијагноза КАХ (Табела 3).

Код већине болесника дошло је до побољшања клиничке слике и биохемијских налаза у серуму током 24-48 сати примене одговарајуће терапије. Ипак, требало је да прође недељу до две дана од обустављања интравенског уноса електролита и алкалија да се нивои креатинина и електролита у серуму стабилизују, изузев код болесника с оштећењем паренхима бубрега, код којих је било неопходно дуготрајно лечење бикарбонатима.

Коначне дијагнозе после урографског испитивања биле су следеће: код три болесника уретеропелвична опструкција (код једног једнострана, код два обострана), код два болесника уретеровезикална опструкција (једнострана и обострана), код три детета валвуле

задње уретре с обостраним мегауретерима, док је код једног детета уринарни тракт био нормалан (Табела 1).

ДИСКУСИЈА

После првих саопштења осамдесетих година двадесетог века постало је јасно да опструктивна уропатија код новорођенчади и одојчади, која је често удружена с инфекцијом уринарног тракта, може да изазове пролазну резистенцију бубрежних тубула на алдостерон и доведе до синдрома губитка соли који умногоме подсећа на КАХ [6, 13-16]. Дијагноза се заснива на основним лабораторијским показатељима, као што су: хипонатремија, хиперкалемија, метаболичка ацидоза, повећање концентрације алдостерона у серуму и *PRA*, висока концентрација натријума и ниска концентрација калијума у урину [17-26]. И сама инфекција уринарног тракта, без аномалије овог органског система, може да проузрокује пролазно смањену осетљивост бубрежних тубула на алдостерон и доведе до потпуне клиничке слике ПХА1 код одојчади [27, 28, 29] или нормокалемијског ПХА1 код деце старијег узраста [30]. Симптоми и знаци ТПХА1 могу бити неспецифични: одбијање obroка, успорено напредовање у телесној маси, повраћање, дијареја, полиурија и дехидратација. Акутно погоршање општег стања може да настане као последица великих губитака у телесној маси, циркулаторног шока, повећања азотних материја у крви или хиперкалемије опасне по живот [6, 13, 19, 24, 31]. Примена кортикостероида у дозама за супституцију, па чак и знатно већим, неће побољшати опште стање болесника. Опоравак се постиже надокнадом циркулишућег волумена, лечењем инфекције уринарног тракта, а у неким случајевима и надокнадом натријума и алкалија. Корекција поремећаја се може постићи за 24 сата [13, 19, 24, 31]. Сви поремећаји обично нестају по завршетку медикаментног, односно хируршког лечења. Ипак, код неке одојчади делимична резистенција дисталних тубула на алдостерон може да траје и три године након хируршке корекције конгениталне опструктивне аномалије уринарног тракта, мада је највећи ризик од испољавања овог поремећаја у првој години после операције [15]. Некада се дешава да губитак соли урином буде и изразитији непосредно након хируршке интервенције којом је решена опструкција [8, 9].

Приказана група од осам болесника са ТПХА1 трећа је по величини међу досад објављеним [13, 19]. Код њих су се испојила клиничка и лабораторијска obeležja ТПХА1, као уосталом и код болесника у многим досадашњим приказима [6, 13, 17, 19, 26, 31]. Сумња на хипертрофичну стенозу пилоруса или, што је чешће, на синдром губитка соли у оквиру КАХ врло је честа код дечака узраста од једног до три месеца са симптомима који су део клиничке слике ПХА1 [16, 17, 20, 23, 26]. За разлику од КАХ и ТПХА1, код одојчади с хипертрофичном стенозом пилоруса јавља се хипохлоремичка метаболичка алкалоза, а некада и хипокалемија.

Табела 3. Лечење болесника
Table 3. Treatment of patients

Болесник Patient	Терапија Therapy
1	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија Intravenous fluids
	Хидрокортизон (0-5 дана) Hydrocortisone (0-5 days)
	Флудрокортизон (0-5 дана) Fludrocortisone (0-5 days)
2	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија Intravenous fluids
3	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија бикарбонатима Intravenous fluids with bicarbonates
	Катетеризација мокраћне бешике Bladder catheter
4	Билатерална нефростомија Bilateral nephrostomy
	Антибиотици Antibiotics
	Бикарбонати Bicarbonates
5	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија бикарбонатима Intravenous fluids with bicarbonates
6	Интравенска инфузија бикарбонатима Intravenous fluids with bicarbonates
	Антибиотици Antibiotics
	Хидрокортизон (0-10 дана) Hydrocortisone (0-10 days)
7	Катетеризација мокраћне бешике Bladder catheter
	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија Intravenous fluids
8	Антибиотици Antibiotics
	Интравенска инфузија Intravenous fluids

Будући да су електролитни и ацидобазни поремећаји код КАХ и ТПХА1 истоветни, код неких болесника са ТПХА1 (нарочито код оних с тежом клиничком сликом) погрешно се постави дијагноза КАХ и препишу кортикостероиди [16, 17]. Чешће се хормони примењују до добијања лабораторијских налаза, када нормалне концентрације АСТН, кортизола и 17ОНР искључују дијагнозу адреналне инсуфицијенције [7, 13, 18, 24, 27, 28, 31], мада у диференцијалној дијагнози може и те како бити од користи преглед спољашњих гениталија, јер је, због дуготрајне хиперандрогенемije, код дечака с КАХ дужина фалуса по правилу изнад 95. перцентила за гестациону зрелост, а скротуми су хиперпигментисани. Повишене вредности алдостерона и ренина упућују на дијагнозу ТПХА1.

Веома високе вредности односа концентрација алдостерона и калијума у плазми заједно са сниженим односом концентрација калијума и натријума у урину указују на недостатак одговора бубрежних тубула на ендogene минералокортикоиде [8, 12, 13]. Будући да је наша студија била ретроспективна, нисмо могли да израчунамо фракциону екскрецију натријума и калијума или трансубуларни градијент калијума, али је у другим радовима показано да је фракциона екскреција натријума била значајно повећана, док су фракциона екскреција калијума и трансубуларни градијент калијума били значајно смањени [6, 19].

Рутински преглед урина, уринокултура и ехосонографско испитивање бубрега су најзначајнији прегледи којима се прави разлика између ТПХА1 и генетских облика ПХА1. Изузетно ретко се може десити да се код болесника са генетском формом ПХА1 испоји овај поремећај током акутног пијелонефритиса [32].

Поремећаји електролита, посебно хиперкалемија, могу бити опасни по живот [20, 21, 24, 31]. Због тога, лечење треба започети одмах. Узрок хиперкалемије није само лошији одговор на алдостерон, већ и метаболичка ацидоза и инсуфицијенција бубрега, што је био случај код болесника 3 и 4 приказаних у нашем истраживању. Код већине наших болесника дошло је до прављања клиничког стања и лабораторијских налаза већ за дан-два, осим код деце с трајним оштећењем паренхиме бубрега (болесници 3, 4 и 7), код којих је била неопходна трајна примена бикарбоната. Код већине описаних болесника такође је дошло до нормализације електролитних и ацидобазних поремећаја током највише седам дана од почетка примене одговарајуће терапије [6, 7, 13, 16-20, 24], али је код неке деце лечење бикарбонатима, односно натријум-хлоридом настављено и недељама, па чак и месецима касније [13]. Код деце с пијелонефритисом узраста 2-13 година нормокалемијски ТПХА1 је дијагностикован у првих неколико дана, али је нестајао после три недеље [30]. Роџерс (Rogers) [7] је у прегледном раду из 2008. године указао на описе 68 болесника са ТПХА1, што са наших осам чини укупно 76 болесника с овим обољењем.

Чини се да ризик за развој ТПХА1 корелира с узрастом болесника и значајно се смањује после трећег месеца по рођењу, тако да се тада хипонатремија и хи-

покалемија јављају веома ретко, односно сви описани болесници с овим поремећајем били су млађи од седам месеци [19]. Пролазна резистенција бубрежних тубула на алдостерон може се јавити и код старије деце с акутним пијелонефритисом, али се не испољава хипонатремијом и хиперкалемијом [30]. Код превремено рођене и деце рођене на време способност бубрежних тубула да реасорбују натријум је слаба, па због су због тога физиолошке вредности нивоа алдостерона у овом узрасту повишене. Ово указује на значај транспорта натријума у тубулима, који зависи од алдостерона у новорођеначком добу вероватно због тога што мајчино млеко садржи релативно ниске концентрације овог електролита, па су новорођенчад врло осетљива на губитке соли урином. Оштећење овог компензаторног механизма, проузроковано инфекцијом или опструкцијом уринарног тракта, довешће до брзог поремећаја хомеостазе [6]. Осетљивост се смањује зато што одојче повећава унос соли млеком, што би представљало интеракцију гена и околине, или због развоја бубрежних тубула којима се повећава ефикасност система ренин-ангиотензин-алдостерон у раном узрасту одојчета [2].

Опструкција уринарног тракта повећава интрареналну синтезу бројних цитокина (*TGF-β1*, *TNF-α*, *IL-1*, *IL-6*) и вазоактивних супстанци (ангиотензин II, ендотелин, тромбосан А2 и простагландини) [10]. *TGF-β1*, који стварају макрофаги и тубулске ћелије бубрега, инхибира дејство алдостерона. Претпоставља се да постоје и неке циркулишуће супстанце које оштећују алдостеронске рецепторе. Кунле (Kuhnle) и сарадници [18] су установили да је број алдостеронских рецептора код опструктивне уропатије смањен, а да се враћа у границе нормалних вредности после успешне хируршке корекције опструкције.

На постојање узрочно-последичне везе између опструкције, односно инфекције уринарног тракта и развоја резистенције тубула на алдостерон указује нормализовање биохемијских поремећаја по отпочињању одговарајућег лечења. Бактеријски ендотоксини повећавају стварање простагландина, тромбосана, леукотријена, *IL-1* и ендотелина у бубрезима [33].

Ендотоксини проузрокују натриурезу директним деловањем или посредно, преко *IL-1*. Дејство већине хормона и цитокина, насталих као последица дејства ендотоксина и опструкције уринарног тракта, подразумева вазоконстрикцију, смањење јачине гломерулске филтрације и натриурезу [10, 34, 35]. Смањење тубуларне реасорпције натријума је макар делимично последица смањене активности $Na^+/K^+ ATP$. Такође се претпоставља да бактеријски токсини могу пролазно да оштете алдостеронске рецепторе, док њихово трајно оштећење може настати и као последица дуготрајно повишене концентрације алдостерона у серуму и *PRA* [13, 15, 18].

Све наведено указује на чињеницу да је рани узраст одојчета главни доприносилац фактор за појаву ТПХА1, а да су инфекције и аномалије уринарног тракта додатни фактори за развој овог обољења, с тим да је за

његову појаву неопходно постојање бар једног од њих [7]. То што у свим приказима већину болесника чине мушка одојчад може се приписати већој учесталости како инфекција, тако и аномалија уринарног тракта код деце мушког пола овог узраста [36].

ЗАКЉУЧАК

ТПХА1 је редак поремећај који се јавља у раном узрасту одојчета. Не зна се тачно како овај поремећај настаје, али се претпоставља да је незрелост бубрежних тубула главни фактор који доприноси његовом развоју, а да су инфекција и аномалије уринарног тракта додатни фактори, од којих је бар један неопходан да би до појаве ТПХА1 и дошло. Увек га треба имати на уму код одојчади код које се установе губитак соли или хиперкалемија. Анализа урина и ехосонографски

преглед бубрега обавезно треба да се ураде, како би се обољење на време препознало, те избегле компликације и неодговарајуће лечење.

НАПОМЕНА

Рад је реализован у оквиру пројекта бр. 145046Д Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо на сарадњи у лечењу болесника нашим колегама с одељења радиологије, ендокринологије, урологије и неонатологије, као и др Марију Абину и др Гордану Вујанићу на доприносу у припреми рукописа.

ЛИТЕРАТУРА

- Zennaro M, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15:264-70.
- Geller DS. Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol.* 2005; 62:513-20.
- Ferry RJ Jr, Pascual-y-Baralt JF. Pseudohypoaldosteronism. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/924100-overview>.
- Pujo L, Fagart J, Gary F, Papadimitriou DT, Claës A, Jeunemaître X, et al. Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism. *Hum Mutat.* 2007; 28:33-40.
- Proctor G, Linas S. Type 2 pseudohypoaldosteronism: new insights into renal potassium, sodium, and chloride handling. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48:674-93.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J Pediatr.* 1983; 103:375-80.
- Rogers D. Final diagnosis: transient pseudohypoaldosteronism (TPH) caused by UTI without concordant obstructive uropathy. *Clin Pediatr (Phila).* 2008; 47:405-8.
- Terzi F, Assael BM, Claris-Appiani A, Marra G, Dell'Agnola CA, Tadini B, et al. Increased sodium requirement following early postnatal surgical correction of congenital uropathies in infants. *Pediatr Nephrol.* 1990; 4:581-4.
- Tobias JD, Brock JW III, Lynch A. Pseudohypoaldosteronism following operative correction of unilateral obstructive nephropathy. *Clin Pediatr (Phila).* 1995; 34:327-30.
- Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med.* 2000; 39:355-61.
- Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Develop.* 2006; 82:15-22.
- Battle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med.* 1981; 304:373-80.
- Heijden AJVD, Versteegh FGA, Wolff ED, Sukhai RN, Scholtmeijer RJ. Acute tubular dysfunction in infants with obstructive uropathy. *Acta Paediatr Scand.* 1985; 74:589-94.
- Van Acker KJ, Scharpe SL, Deprettere AJ, Neels HM. Renin-angiotensin-aldosterone system in the healthy infant and child. *Kidney Int.* 1979; 16:196-203.
- Marra G, Goj V, Claris-Appiani A, Dell'Agnola CA, Tirelli SA, Tadini B, et al. Persistent tubular resistance to aldosterone in infants with congenital hydronephrosis corrected neonatally. *J Pediatr.* 1987; 110:868-72.
- Vaid YN, Lebowitz RL. Urosepsis in infants with vesicoureteral reflux masquerading as the salt-losing type of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol.* 1989; 19:548-50.
- Levin TL, Abramson SJ, Burbige KA, Connor JP, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Salt losing nephropathy simulating congenital adrenal hyperplasia in infants with obstructive uropathy and/or vesicoureteral reflux-value of ultrasonography in diagnosis. *Pediatr Radiol.* 1991; 21:413-5.
- Kuhnle U, Guariso G, Sonoga M, Hinkel GK, Hubl W, Armanini D. Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease with transient reduction of lymphocytic aldosterone receptors. Results in two affected infants. *Horm Res.* 1993; 39:152-5.
- Melzi ML, Guez S, Sersale G, Terzi F, Secco E, Marra G, et al. Acute pyelonephritis as a cause of hyponatremia/hyperkalemia in young infants with urinary tract malformations. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14:56-9.
- Pumberger W, Frigo E, Geissler W. Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease. *Eur J Pediatr Surg.* 1998; 8:174-7.
- Parisi G, Rojo S, De Pascale S, Mancinelli C, D'Alonzo L, Galante E, et al. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to congenital malformation pathology of the urinary tract (valves of the posterior urethra): a report of a case with elements of a physiopathological nature. *Pediatr Med Chir.* 1998; 20:289-93.
- Trentesaux AS, Roussel B, Bednarek N, Pietrement C, Morville P. Transient neonatal pseudo-hypoaldosteronism. *Arch Pediatr.* 1998; 5:1171-2.
- Van Wijk JA, van der Heijden AJ. Urinary tract infections in infants, an insidious clinical picture. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998; 142:2385-8.
- Thies KC, Boos K, Müller-Deile K, Ohrdorf W, Beushausen T, Townsend P. Ventricular flutter in a neonate – severe electrolyte imbalance caused by urinary tract infection in the presence of urinary tract malformation. *J Emerg Med.* 2000; 18:47-50.
- Iliev DI, Petrucci UR, Ranke MB, Binder G, Leriche C, Strotbek G, et al. Transient pseudohypoaldosteronism with complex malformation of internal genitalia. A case report. *Horm Res.* 2000; 54:149-52.
- Bülchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves – a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2001; 11:277-9.
- Gerigk M, Glanzmann R, Rascner W, Gnehm HE. Hyponatraemia and hyperkalaemia in acute pyelonephritis without urinary tract anomalies. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:582-4.
- Wang YM. Pseudohypoaldosteronism with pyloric stenosis – a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10:429-31.
- Maruyama K, Watanabe H, Onigata K. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism due to pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17:1069-70.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Quintela MJ, Oliveros R, Ubetagoyena M. Normokalaemic pseudohypoaldosteronism is present in children with acute pyelonephritis. *Acta Paediatr.* 1992; 81:402-6.
- Mastrandrea LD, Martin DJ, Springate JE. Clinical and biochemical similarities between reflux/obstructive uropathy and salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Clin Pediatr (Phila).* 2005; 44:809-12.
- Bayer M, Kutilek S. A hereditary form of pseudohypoaldosteronism may be manifested in the course of pyelonephritis. *Acta Paediatr.* 1993; 82:504.

33. Furness PD III, Maizels M, Han SW, Kohn RA, Cheng E. Elevated bladder urine concentration of transforming growth factor- β 1 correlates with upper urinary tract obstruction in children. *J Urol.* 1999; 162:1033-6.
34. Husted RF, Matsushita K, Stokes JB. Induction of resistance to mineralocorticoid hormone in cultured inner medullary collecting duct cells by TGF-beta 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1994; 267:767-75.
35. Jónasson H, Basu S, Andersson B, Kindahl H. Renal excretion of prostaglandin metabolites, arginine vasopressin, and sodium during endotoxin and endogenous pyrogen induced fever in the goat. *Acta Physiol Scand.* 1984; 120:529-36.
36. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p.1007-25.

Transient Pseudohypoaldosteronism

Nataša Stajić, Jovana Putnik, Aleksandra Paripović, Radovan Bogdanović

Institute of Mother and Child Healthcare of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Infants with urinary tract malformations (UTM) presenting with urinary tract infection (UTI) are prone to develop transient type 1 pseudohypoaldosteronism (THPA1).

Objective Report on patient series with characteristics of THPA1, UTM and/or UTI and suggestions for the diagnosis and therapy.

Methods Patients underwent blood and urine electrolyte and acid-base analysis, serum aldosterone levels and plasma rennin activity measuring; urinalysis, urinoculture and renal ultrasound were done and medical and/or surgical therapy was instituted.

Results Hyponatraemia (120.9 ± 5.8 mmol/L), hyperkalaemia (6.9 ± 0.9 mmol/L), metabolic acidosis (plasma bicarbonate, 11 ± 1.4 mmol/L), and a rise in serum creatinine levels (145 ± 101 μ mol/L) were associated with inappropriately high urinary sodium (51.3 ± 17.5 mmol/L) and low potassium (14.1 ± 5.9 mmol/L) excretion. Elevated plasma aldosterone concentrations (170.4 ± 100.5

ng/dL) and the very high levels of the plasma aldosterone to potassium ratio (25.2 ± 15.6) together with diminished urinary K/Na values (0.31 ± 0.19) indicated tubular resistance to aldosterone. After institution of appropriate medical and/or surgical therapy, serum electrolytes, creatinine, and acid-base balance were normalized. Imaging studies showed ureteropyelic or ureterovesical junction obstruction in 3 and 2 patients, respectively, posterior urethral valves in 3, and normal UT in 1 patient. According to our knowledge, this is the first report on THPA1 in the Serbian literature.

Conclusion Male infants with hyponatraemia, hyperkalaemia and metabolic acidosis have to have their urine examined and the renal ultrasound has to be done in order to avoid both, the underdiagnosis of THPA1 and the inappropriate medication.

Keywords: transient pseudohypoaldosteronism; urinary tract infection; urinary tract malformation

Примљен • Received: 10/08/2009

Прихваћен • Accepted: 09/11/2009