

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR
KLINIKA ZA PEDIATRIJO
ENOTA ZA PEDIATRIČNO NEFROLOGIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO
KATEDRA ZA PEDIATRIJO, MEDICINSKA FAKULTETA MARIBOR

III. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOČIN,
ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-
BAZIČNEGA STANJA PRI OTROCIH

3. september 2021

Hotel City Maribor (Kongresni center)

Urednik:

Nataša Marčun Varda

Avtor naslovnice srečanja:

Ingrid Ladinek Korez

Avtor logotipa:

Ingrid Ladinek Korez

Recenzenta:

Prof. dr. Robert Ekart, dr. med.

Doc. dr. Mojca Dobnik, dipl. m. s., univ. dipl. org.

Lektorica za slovenščino:

Katarina Faganel

Lektorica za angleščino:

Mag. Dianne Jones, dr. med.

Izdal in založil:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

Tisk:

Dravski tisk, Maribor

Naklada:

200 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-008.22-053.2(082)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (3 ; 2021 ; Maribor)

Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih : zbornik predavanj / III. Pediatrična nefrološka šola, 3. september, Hotel City Maribor (Kongresni center) ; [urednik Nataša Marčun Varda]. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2021

ISBN 978-961-6909-04-4

1. Marčun-Varda, Nataša

COBISS.SI-ID 73790723

Organizacijski odbor:

Monika Pevec

Martina Filipič

Sonja Golob Jančič

Mladen Crnobrnja

Mirjam Močnik

Tadej Petek

Rebeka Gerlič

Nataša Marčun Varda

Strokovni odbor:

Nataša Marčun Varda

Monika Pevec

Mladen Crnobrnja

Martina Filipič

Sonja Golob Jančič

Mirjam Močnik

KAZALO

SEZNAM SODELUJOČIH	7
ZBORNIKU NA POT	9
ANATOMIJA LEDVIC IN ZAGOTAVLJANJE HOMEOSTAZE TEKOCIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA PRI OTROCIH Mirjam Močnik, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda	15
HOMEOSTAZA KISLIN IN BAZ TER VODE IN NATRIJA: GRAFIČNI UVOD Andraž Stožer	21
PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU HIPONATREMIJE IN PRESNOVNE ACIDOZE PRI INTERNISTIČNEM BOLNIKU Tadej Petreski, Nejc Piko, Sebastjan Bevc	33
IZZIVI GENETSKEGA DIAGNOSTICIRANJA DEDNIH OBLIK LEDVIČNIH TUBULOPATIJ Danijela Krgović	39
MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOCIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA – OSNOVE DIAGNOSTICIRANJA IN ZDRAVLJENJA PEDIATRIČNEGA BOLNIKA Nataša Marčun Varda	45
PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOCIN Sonja Golob Jančič	59
PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI NATRIJA Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	67
PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KALIJA Martina Filipič	75
PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA Mladen Crnobrnja	83
PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KALCIJA IN FOSFATA Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda	93
MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOCIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA – POGLED URGENTNEGA ZDRAVNIKA Gregor Prosen	103
IZMERA GLOMERULNE FILTRACIJE Z IOHEXOLOM Petra Klemen, Monika Pevec, Gordana Rudelič	107
VLOGA DIETETIKA PRI OBRAVNAVI PEDIATRIČNIH BOLNIKOV Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOČINSKEGA, ELEKTROLITSKEGA IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA Mirjam Koler Huzjak	111
VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVI PEDIATRIČNIH BOLNIKOV Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOČINSKEGA, ELEKTROLITSKEGA IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA Matija Žerdin	115
BOLNIK S HIPERKALCEMIJO IN HIPOFOSFATEMIJO: PRIKAZ PRIMERA Tadej Petek, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda	129

SEZNAM SODELUJOČIH

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist
Mladen Crnobrnja, dr. med., spec. pediater
Asist. Martina Filipič, dr. med., spec. pediater
Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater
Prof. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med., spec. pediater
Petra Klemen, dipl. m. s.
Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., spec. pediater, svetnik
Asist. Mirjam Močnik, dr. med.
Tadej Petek, dr. med.
Tadej Petreski, dr. med.
Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.
Nejc Piko, dr. med.
Dr. Gregor Prosen, dr. med., spec. urg. med., FEBEM
Gordana Rudelič, dipl. m. s.
Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.
Izr. prof. dr. Kalman Tory, dr. med., spec. pediater, spec. klin. genetike
Matija Žerdin, dr. med., spec. radiolog

MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV

PRVI SKLOP: Nataša Marčun Varda, Mladen Crnobrnja

DRUGI SKLOP: Martina Filipič, Mirjam Močnik

TRETJI SKLOP: Monika Pevec, Sonja Golob Jančič

ZBORNIKU NA POT

***Uspeh je posledica,
naj nikoli ne bo cilj.***

(Gustave Flaubert)

Saj ne more biti res! Organiziramo že III. nefrološko pediatrično šolo in pred nami je tudi tokrat zbornik prispevkov, ki smo ga izdali ob tej priložnosti. Veseli smo, da nam je vendarle uspelo. Še vedno se nismo otresli grožnje četrtega vala epidemije COVID-19, ki je zaznamovala celotno lansko leto in tedaj pod velik vprašaj postavila izvedbo II. nefrološke pediatrične šole, ki smo jo kljub neoptimistični in predvsem nepredvidljivi začetni napovedi v sicer hibridni obliki uspešno »spravili pod streho«. Hibridno izvedbo smo tako »za vsak slučaj« imeli v mislih tudi za letošnji dogodek, a vendarle upali na različico »v živo«. Izkušnja preteklega leta je namreč nedvomno potrdila, kako pomembna, če ne celo odločilna, je prav neposredna komunikacija na vseh področjih našega delovanja, čeprav lahko danes z orodji moderne tehnologije marsikaj opravimo tudi na daljavo. Še bistveno bolj kot za strokovno komunikacijo to velja za področje dela z bolniki – kakovostnega kliničnega pregleda pač ne moremo izvesti na daljavo! Pošteno moramo priznati, da je bila zaradi epidemije COVID-19 nekoliko zapostavljena predvsem obravnava naših kroničnih bolnikov, žal pa tudi pedagoško in znanstveno-raziskovalno delo, čeprav smo v danih okoliščinah resnično storili vse, da bi nemoteno opravljali tudi dolgoročno pomembne dejavnosti. Upam sicer, da se bo v naslednjem letu delo vrnilo v običajne tirnice, kot pred epidemijo, hkrati pa si želim, da bomo bogate izkušnje drugega načina dela uspeli integrirati v klasični model. In da nam je celotna izkušnja popolnega zaprtja države pokazala, kaj je v življenju dejansko pomembno!

Namen naše šole je poleg teoretičnega podajanja znanja, ki ga sicer lahko opravimo tudi preko videokonferenčnega modela, prav izkustveno podajanje praktičnega znanja v obliki delavnic, ki seveda zahtevajo osebni stik, kot tudi izmenjavanje izkušenj in mnenj ter nenazadnje osebno druženje. Še vedno nismo uspeli uresničiti pomembnega cilja – profesionalne povezanosti vseh strokovnjakov, vključenih v obravnavo kroničnih nefroloških bolnikov, torej ustanovitve Sekcije za pediatrično nefrologijo v okviru Slovenskega nefrološkega društva. Naš osnovni in primarni cilj je nedvomno strokovno odlično in v svojem okolju obravnavan kronični nefrološki bolnik, pri čemer sta neizogibna širitev novih znanj o kronični patologiji in strokovna povezanost na širši, nacionalni ravni. Vsi skupaj smo zavezani k uresnitvi tega cilja! Nefrološka šola kot strokovni dogodek pa lahko prispeva v smislu podajanja najnovejših teoretičnih znanj in praktičnih izkušenj ter krepitve socialnih stikov in medsebojne komunikacije raznovrstnih strokovnjakov. Timski in multidisciplinarni pristop sta pomembna vidika kakovostne obravnave naših varovancev.

Letos strokovni del srečanja namenjamo obravnavi motenj v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja pri otrocih. Patologija je v vsakdanji pediatrični praksi pogosta, zlasti na področju izgube tekočin. Vključuje tudi nekatere redke bolezni, ki jih moramo zaradi ustreznega akutnega ukrepanja in usmeritve v nadaljnji diagnostični postopek dobro poznati. Teoretična predavanja bomo v okviru praktičnih delavnic podkrepili s primeri iz vsakdanje klinične prakse in opozorili na probleme, s katerimi se srečujemo ob obravnavi bolnikov. Eden takšnih je še vedno pogosta hospitalizacija zaradi akutnega gastroenterokolitisa kljub možnosti ambulantnega zdravljenja. Upam, da vam bo posredovano znanje v pomoč pri vsakodnevem delu z bolniki.

Letos, ob tretji organizaciji dogodka, torej lahko rečemo, da smo postavili trdne temelje tradicionalnosti, čeprav je pot do cilja še dolga in »zahvaljujoč« izrednim razmeram tudi precej negotova. Res zanimivo, kako je že dolgo tega v povsem drugačnih časih véliki Napoleon Bonaparte preroško izjavil: »Kdor od začetka ve, kam ga vodi njegova pot, ne pride daleč«.

Srečno in odločno nadaljnjo pot, nefrološka pediatrična šola!

Nataša Marčun Varda

III. PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

**MOTNJE V
HOMEOSTAZI TEKOČIN,
ELEKTROLITOV IN
KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA
PRI OTROCIH**

ANATOMIJA LEDVIC IN ZAGOTAVLJANJE HOMEOSTAZE TEKOČIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA PRI OTROCIH

KIDNEY ANATOMY AND PROVISION OF HOMEOSTASIS OF FLUIDS, ELECTROLYTES AND ACID-BASE STATUS IN CHILDREN

Mirjam Močnik, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Ledvici sta parni organ, ki leži retroperitonealno. Razvije se iz mezoderma skozi tri glavne oblike: pronefros, mezonefros in metanefros. Metanefros je delujoča ledvica v znotrajmaterničnem življenju, ki se oblikuje v končno ledvico. Normalno razvita ledvica je sestavljena iz skorje in sredice. Osnovna funkcionalna enota je nefron, ki se delno nahaja v skorji in delno v sredici. Sestavljen je iz glomerula, Bowmanovega prostora in kapsule, proksimalnega zvitega tubula, Henleyjeve zanke (z navzdolnjim in navzgoršnjim delom), distalnega zvitega tubula ter zbiralca, ki se izliva skozi ledvično papilo v ledvične čašice in meh. Osnovna naloga ledvic je čiščenje krvi, ki se filtrira skozi glomerulne kapilare v Bowmanov prostor, s čimer nastane primarni seč, ki nadalje teče skozi opisani votli sistem. Ob prehodu med številnimi deli nefrona se sestava seča spreminja glede na potrebe organizma tako, da v telesu ohranja številna ravnovesja. Ožiljenost poteka z ledvično arterijo in veno, ki se znotraj ledvice razvejata v številne aferentne in eferentne arteriole, ki so ključne za delovanje ledvic.

Ključne besede: ledvica, anatomija, nefron, homeostaza.

ABSTRACT

The kidneys are paired organs in the body that lie retroperitoneally. They develop from the mesoderm through three main forms: pronephros, mesonephros, and metanephros. The latter constitutes a functioning kidney in intrauterine life that develops into the final kidney. A normally developed kidney is made up of the cortex and medulla. The basic functional unit is the nephron, which is located partly in the cortex and partly in the medulla. It consists of the glomerulus, Bowman's space and capsule, proximal convoluted tubule, Henley's loop (with descending and ascending parts), distal convoluted tubule, and collecting tubule, from where urine passes through the renal papilla into the renal calyces and bladder. The basic function of the kidneys is the production of urine, which is filtered through the glomerular filtration system into Bowman's space and continues to flow through the described hollow system. As it passes between the many different parts of the nephron, the composition of the urine changes according to the needs of the organism to maintain equilibrium in the body. Vascularity is mediated by the renal artery and vein, which branch within the kidney into numerous afferent and efferent arterioles, which are crucial for renal function.

Key words: kidney, anatomy, nephron, homeostasis.

UVOD

Ledvici sta odgovorni za številne funkcije. Glavni izmed njih sta odstranjevanje presnovnih produktov in ohranjanje številnih ravnovesij v telesu. V osnovi je ledvica zgrajena iz skorje in sredice, osnovna funkcionalna enota pa je nefron. Ožiljenost poteka z ledvično arterijo in ledvično veno, ki se znotraj ledvice razvejata v številne aferentne in eferentne arteriole, ključne za delovanje ledvic.

V prispevku natančneje predstavljamo razvoj in anatomijo ledvic ter vlogo posameznih anatomskih delov, ki so nujni za njihovo ustrezno delovanje.

NEFROGENEZA

Razvoj ledvic ali nefrogeneza se prične v tretjem tednu nosečnosti in izhaja iz intermediarnega mezoderma. Slednji se diferencira v paraksialni mezoderm, intermediarni mezoderm in bočno ploščo. Rostralno se razvijejo t. i. nefrotomi, segmentirani celični skupki, ki nadalje rastejo in razvijejo svetlino. Tako nastanejo nefritični tubuli, ki se medialno odpirajo v celotno znotraj zarodka, lateralno pa rastejo v kavdalni smeri. Nefritični tubuli sosednjih segmentov se združijo in tvorijo vzdolžno izvodilo na vsaki strani zarodka. Hkrati poteka invaginacija

manjših vej dorzalne aorte v steno nefritičnih tubulov, ki se razvijejo v notranje glomerule, ter v celotno znotraj zarodka, ki se razvije v zunanje glomerule. Notranji glomeruli in nefritični tubuli skupaj tvorijo ekskrecijsko enoto (1,2).

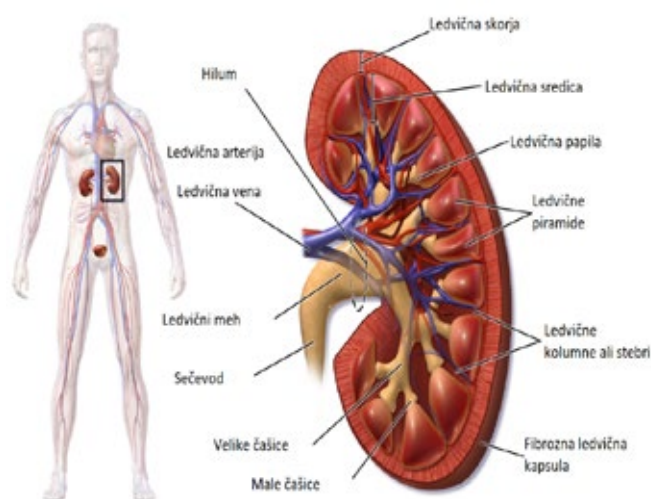
V maternici se nadalje razvijejo trije sistemi sečil. Na začetku, v četrtem tednu, nastane *pronefros*, ki je najbolj preprost sistem. Prehodno se nahaja v vratnem področju in ga tvori opisan segmentirani intermediarni mezoderm. Sistem kmalu propade in nadomesti ga *mezonefros*, prav tako v četrtem tednu nosečnosti, ki nastane iz spodnjih vratnih in zgornjih ledvenih odsekov, kavdalno od zakrnelega pronefrosa. Mezonefrični ledvici sta sestavljeni iz glomerulov in mezonefričnih tubulov, ki se odpirajo v mezonefrične vode, slednji pa v kloako. Mezonefros proti koncu prvega trimesečja propade in igra vlogo pri razvoju različnih struktur, predvsem spolnih organov. Že pred tem se na začetku petega tedna nosečnosti iz spodnje ledvene in križne regije (iz ureternega brstiča in metanefrogenega blastema) razvije *metanefros* ali stalni ledvici, ki začeta delovati štiri tedne kasneje. Tvorijo se urin, ki se izloča v amnijsko votlino in se meša s plodovnico. Zarodek vsak dan pogoltne nekaj sto mililitrov plodovnice, ki se nato absorbira skozi prebavila, izločki pa se preko posteljice izločijo v materino kri. Stalni ledvici se razvijeta iz dveh virov, iz metanefrogenega divertikla (ureterni brstič) in iz metanefrogenega blastema. Iz ureternega brstiča nastanejo sečevod, ledvični mehur, velike in male čašice in 1–3 milijoni zbiralc, iz metanefrogenega blastema pa se razvijejo ledvične cevke. Zbiralca sprožijo nastanek metanefrogene tkivne kape, iz celic metanefrogene tkivne kape pa nastane ob straneh skupek celic – ledvični mehurček. Iz ledvičnega vezikla se postopno razvijejo Bowmanova kapsula, proksimalni zviti tubul, Henleyjeva zanka in distalni zviti tubul. Uriniferi tubul nastane torej iz dveh delov, iz nefrona in iz zbiralc, ki imajo embriološko različen izvor. Nefroni nastajajo do rojstva. Ob rojstvu imajo ledvice lobuliran videz, ki pa z nadaljnjo rastjo nefronov izgine (število nefronov se ne povečuje, ampak samo rastejo) (1,2).

Sečni mehur nastane iz primitivnega urogenitalnega sinusa in je endodermalnega izvora, medtem ko sta sečevoda mezodermalnega izvora. Sečni mehur se začne tvoriti v 4.–7. tednu nosečnosti iz kloake, ko se ta razdeli na zadnji (anorektalni) sinus in na sprednji (primitivni urogenitalni) sinus, ki ju ločuje uroektalni pretin. Iz teh struktur se poleg mehurja pri moških razvijeta membranski in prostatični del sečnice, pri ženskah pa celotna sečnica. Pri dojenčkih in otrocih do 6. leta starosti je sečni mehur v trebuhu. V veliko pelvično votlino začne vstopati po 6. letu starosti, medtem ko v malo pelvično votlino vstopi šele po puberteti (1,2).

ANATOMIJA LEDVIC

Ledvici sta rdečkastorjava organa v retroperitonealnem prostoru. Asimetrija v trebušni votlini, ki jo povzroči položaj jeter, običajno povzroči, da je desna ledvica nekoliko nižja in manjša od leve ter postavljena nekoliko bolj na sredino kot leva ledvica. Na vrhu vsake ledvice je nadledvična žleza. Zgornji deli ledvic so delno zaščiteni z 11. in 12. rebrom. Ledvica je organ s konveksno in konkavno stranjo. Vdolbina na konkavni meji je ledvični hilum. Tu vstopi v ledvico ledvična arterija, izstopita pa ledvična vena in sečevod. Vsaka ledvica z nadledvično žlezo je obdana z dvema plastema maščobe: perirenalno maščobo med ledvično fascijo in ledvično kapsulo (žilavo vlaknasto tkivo) ter pararenalno maščobo (3,4).

Osnovno anatomijo ledvice z makroskopsko strukturo prikazujemo na Sliki 1.



Slika 1: Osnovna anatomija ledvice.

Ledvični parenhim je razdeljen na dve glavni strukturi: zunanjo ledvično skorjo in notranjo ledvično sredico. V grobem imajo te strukture obliko 8–18 stožčastih ledvičnih rež, od katerih vsaka vsebuje ledvično skorjo, ki obdaja del medule, imenovane ledvična piramida. Med ledvičnimi piramidami so štrleče skorje, t. i. ledvični stebri ali kolumne. Nefroni, funkcionalne strukture ledvic, ki proizvajajo urin, segajo v skorjo in medulo. Začetni filtrirni del nefrona je ledvično telo z glomerulom in Bowmanovo kapsulo, in se nahaja v skorji. Sledi ledvični tubul, ki prehaja iz skorje globoko v medularne piramide. Konica ali papila vsake piramide izprazni urin v manjšo čašo, manjše čaše se izpraznijo v velike čaše, velike čaše pa v ledvični mehur. Ta se nadaljuje v sečevod. V hilumu iz ledvic izstopita sečevod in ledvična vena, vstopi pa ledvična arterija. Te strukture obdajajo hilarna maščoba in limfno tkivo z bezgavkami (5).

Ledvice so prekrvljene z ledvičnima arterijama, levo in desno, ki se razvejita neposredno iz trebušne aorte. Kljub

relativno majhni velikosti ledvice prejemajo približno 20 % minutnega volumna srca. Vsaka ledvična arterija se razcepi na segmentne arterije, ki se dalje delijo na interlobarne arterije, ki prodrejo skozi ledvično kapsulo in segajo skozi ledvične stebre med ledvičnimi piramidami. Interlobarne arterije nato dovajajo kri v arkuatne arterije, ki tečejo skozi mejo skorje in medule. Vsaka arkuatna arterija oskrbuje več interlobularnih arterij, ki se napajajo v aferentne arteriole, ki oskrbujejo glomerule. Ko pride do filtracije, se kri premika skozi mrežo majhnih žil (venul), ki se združujejo v interlobularne žile. Tako kot pri porazdelitvi arteriol tudi vene sledijo istemu vzorcu: interlobularne dovajajo kri v arkuatne vene, nato pa nazaj v interlobarne vene, ki tvorijo ledvične vene in izstopajo iz ledvic v spodnjo votlo veno (6).

Ledvice in živčni sistem komunicirajo preko ledvičnega pleksusa, katerega vlakna potujejo vzdolž ledvičnih arterij, da dosežejo vsako ledvico. Signal iz simpatičnega živčnega sistema sproži vazokonstrikcijo v ledvicah in s tem zmanjša pretok krvi skozi ledvice. Ledvice prejemajo tudi signal iz parasimpatičnega živčnega sistema preko ledvičnih vej vagusnega živca; funkcija še ni jasna. Senzorični signal iz ledvic potuje do ravni Th 10–11 hrbtenjače in se zazna v ustreznem dermatomu. Tako se lahko bolečina v bočnem območju nanaša na bolečino iz ustrezne ledvice (7).

NALOGE LEDVIC V TELESU

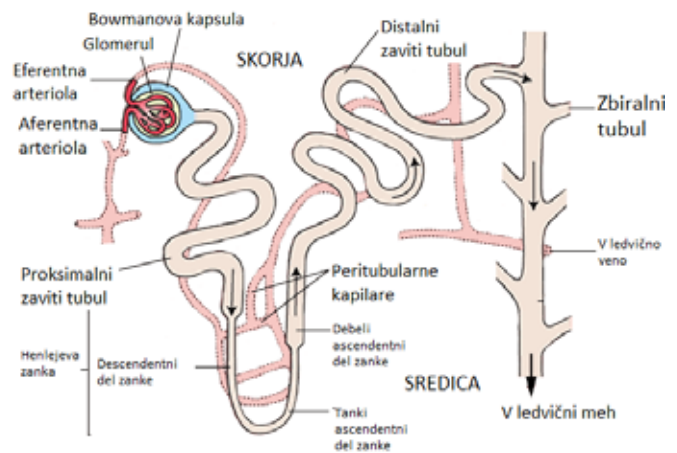
Večina ljudi pozna najpomembnejšo nalogo ledvice – odstranjevanje odpadnih materialov, ki se zaužijejo ali proizvedejo s presnovo, iz telesa. Druga funkcija, ki je še posebej pomembna, vključuje nadzor nad volumnom in sestavo telesnih tekočin. Ta regulativna funkcija ledvic ohranja stabilno notranje okolje, ki je potrebno za različne dejavnosti celic. Ledvice opravljajo svoje najpomembnejšo funkcijo s filtriranjem plazme in odstranjevanjem snovi iz krvi. Filtrat se spreminja glede na potrebe telesa. Na koncu ledvice »očistijo« neželene snovi iz filtrata (in torej iz krvi) z izločanjem v urin in potrebne snovi vračajo nazaj v kri. Ledvice so tako odgovorne za številne homeostatske mehanizme in naloge, vključno z naslednjimi (8):

- izločanje presnovnih odpadkov,
- uravnavanje ravnovesja vode in elektrolitov,
- uravnavanje osmolalnosti in koncentracije elektrolitov,
- uravnavanje arterijskega tlaka,
- uravnavanje kislinско-bazičnega ravnovesja,
- izločanje in presnova hormonov,
- glukoneogeneza.

Glavna funkcionalna enota, ki omogoča opravljanje številnih nalog, je nefron.

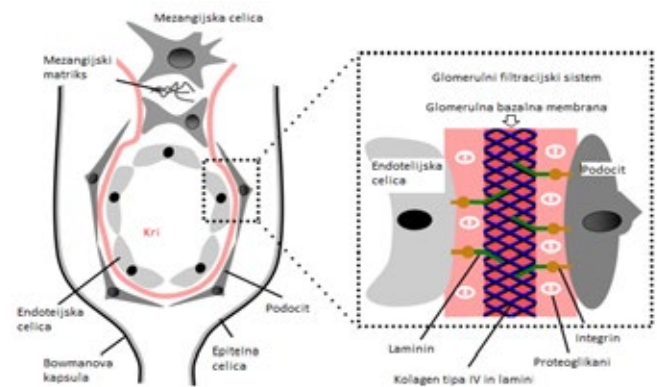
NEFRON

Nefron (Slika 2) je mikroskopska strukturna in funkcionalna enota ledvice.



Slika 2: Nefron.

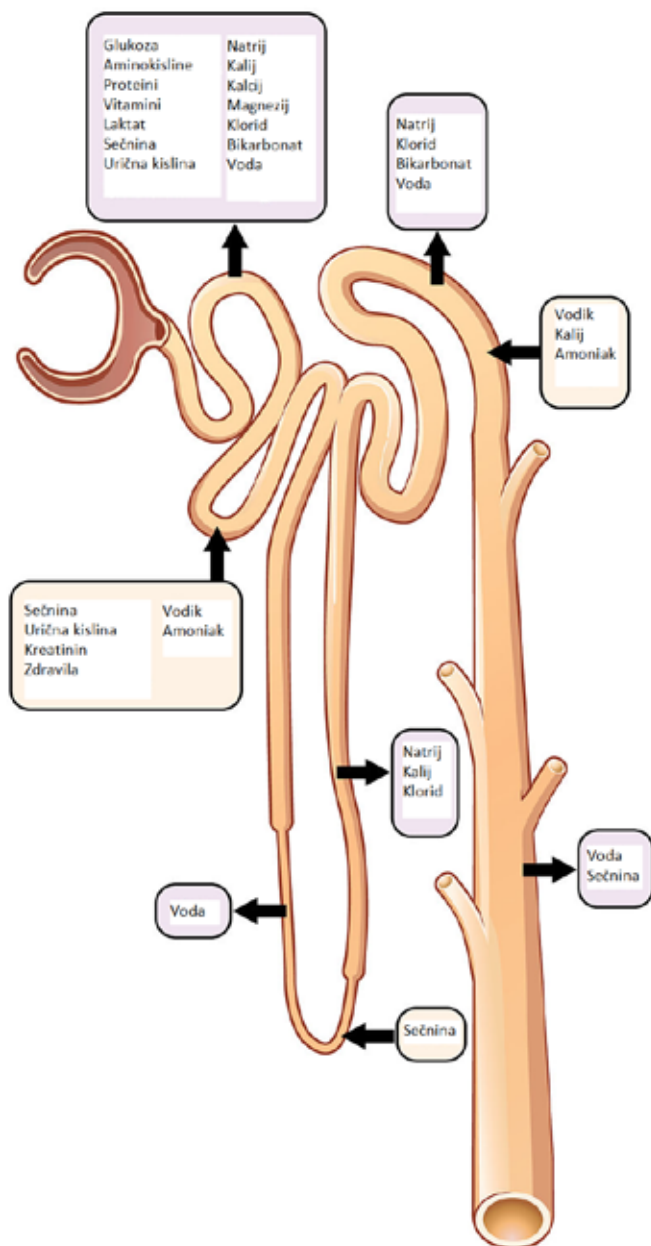
Zdrava odrasla oseba ima v vsaki ledvici od 1–1,5 milijona nefronov, ki so zgrajeni iz ledvičnega telesca in ledvičnih tubulov. Ledvično telo je sestavljeno iz kapilarnega mrežja, ki ga imenujemo glomerulus, in ga obdaja tkivo, t. i. Bowmanova kapsula. Med njima je Bowmanov prostor. Kri se filtrira v glomerulnem filtracijskem sistemu, ki ga sestavljajo endotelne celice kapilarne stene, glomerulna bazalna membrana in podociti (Slika 3).



Slika 3: Glomerul z Bowmanovo kapsulo in glomerulni filtracijski sistem.

Filtrat prehaja v Bowmanov prostor, ki se nadaljuje v proksimalni zviti tubul, navzdolnji del Henlejeve zanke, Henlejevo zanko, tanki navzgornji del Henlejeve zanke, debeli navzgornji del Henlejeve zanke, distalni zviti tubul ter končno zbiralce, ki se zaključuje v zbiralnem tubulu. Ko tekočina iz kapsule teče navzdol v tubule, jo epitelne celice posameznih delov nefrona spreminjajo glede na potrebe telesa: voda se ponovno absorbira in snovi se izmenjajo (nekateri se dodajo, druge odstranijo). S tem postopkom

poteka uravnavanje količine telesne tekočine in ravni številnih telesnih snovi. Na koncu tubula izstopi preostala tekočina – urin, ki je sestavljena iz vode, presnovnih odpadkov in toksinov (9).



Slika 4: Prehajanje topljencev in vode skozi posamezne dele nefrona.

Štirje mehanizmi za nastanek in predelavo filtrata (rezultat je pretvorba krvi v urin), so filtracija, reabsorpcija, sekrecija in ekskrecija. Filtriranje ali ultrafiltracija se odvija v glomerulu in je v veliki meri pasivna, tj. odvisna od intrakapilarnega krvnega tlaka. Pri prehodu krvi skozi glomerulne kapilare se filtrira približno petina plazme, štiri petine pa se nadaljujejo v peritubularne kapilare. Običajno so edine sestavine krvi, ki se ne filtrirajo v Bowmanov prostor, beljakovine v krvi, rdeče krvne celice, bele krvne celice in trombociti. Kar 99 % vode v filtratu se absorbira.

Reabsorpcija poteka v ledvičnih tubulih in je bodisi pasivna zaradi difuzije bodisi aktivna zaradi črpanja proti gradientu koncentracije. Sekrecija poteka v tubulih in zbiralcih ter je aktivna. Reabsorbirane snovi vključujejo vodo, natrijev klorid, glukozo, aminokisline, laktat, magnezij, kalcijev fosfat, sečno kislino in bikarbonat. Izločene snovi vključujejo sečnino, kreatinin, kalij, vodik (vodikov ion) in sečno kislino. Nekateri hormoni signalizirajo tubulom, da spremenijo stopnjo reabsorpcije ali sekrecije in s tem ohranjajo homeostazo. Med glavnimi hormoni so antidiuretični hormon (ADH) (voda), aldosteron (natrij, kalij), obščitnični hormon (kalcij, fosfat), atrijski natriuretični peptid (natrij) in možganski natriuretični peptid (natrij). Protitočni sistem v ledvični sredici zagotavlja mehanizem za ustvarjanje hipertoničnega intersticija, ki omogoča resorpcijo vode brez topljencev, torej proste vode, znotraj nefrona (8,9). Prehajanje vode in topljencev skozi nefron natančneje prikazujemo na Sliki 4 in v nadaljnjih podpoglavjih.

Proksimalni tubul

Proksimalni tubul razdelimo na začetni zaviti del in navzdolnji ravni (padajoči) del. Tekočina v filtratu, ki vstopi v proksimalni zviti tubul, se ponovno absorbira v peritubularne kapilare, vključno z 80 % glukoze, več kot polovico filtrirane soli, vodo in filtriranimi raztopljenimi organskimi snovmi, kot so aminokisline (6).

Henleyjeva zanka

Henleyjeva zanka je cev v obliki črke U, ki se razteza od proksimalnega tubula do distalnega zvitega tubula. Sestavljena je iz navzdolnjega in navzgornjega dela. Začne se v skorji, prejema filtrat iz proksimalnega zvitega tubula, se razteza v medulo kot navzdolnji del, nato se vrne v skorjo kot navzgornji del ter se izprazni v distalni zviti tubul. Primarna vloga Henleyjeve zanke je omogočiti organizmu, da proizvaja koncentriran urin, da postane intersticijska tekočina hipertonična. Navzdolnji del je prepusten za vodo in manj prepusten za sol, zato le posredno prispeva k koncentraciji intersticija. Ko se filtrat spušča globlje v hipertonični intersticij ledvične medule, voda z osmozo prosto teče iz navzdolnjega dela, dokler se toničnost filtrata in toničnost intersticija ne uravnatežita. Hipertoničnost medule (in s tem koncentracija urina) je delno določena z velikostjo Henleyjevih zank. Debeli navzgornji del zanke je neprepusten za vodo, kar je ključna značilnost protitočnega mehanizma, ki ga uporablja zanka. Navzgornji del aktivno črpa natrij iz filtrata in ustvarja hipertonični intersticij, ki poganja izmenjavo protitoka. Pri prehodu skozi ta del filtrat postane hipotoničen, saj je izgubil veliko natrija. Ta hipotonični filtrat prehaja v distalne zvite tubule v ledvični skorji (6,9).

Distalni zviti tubul

Distalni zviti tubul ima drugačno strukturo in funkcijo kot proksimalni. Celice, ki obdajajo tubule, imajo številne mitohondrije, ki proizvajajo dovolj energije za aktivni transport. Velik del ionskega transporta, ki poteka v distalnem zvitem tubulu, ureja endokrini sistem. Ob prisotnosti obščitničnega hormona ta tubul reabsorbira več kalcija in izloča več fosfata. Ko je prisoten aldosteron, se absorbira več natrija in izloča več kalija. Amonijak se absorbira tudi med selektivno reabsorpcijo. Atrijski natriuretični peptid povzroči, da distalni zviti tubul izloča več natrija (6,9).

Sistem zbiralnih tubulov

Vsak distalni zviti tubul odda svoj filtrat v sistem zbiralnih tubulov, katerih prvi segment je povezovalni tubul. Sistem zbiralnih tubulov se začne v ledvični skorji in sega globoko v sredico. Ko urin potuje po sistemu zbiralnih kanalov, gre skozi medularni intersticij, ki ima zaradi protitočnega sistema visoko koncentracijo natrija. Ker ima med razvojem sečil in reproduktivnih organov zbiralni tubul drugačen izvor kot preostali del nefrona, včasih ne velja za del nefrona (6,9).

Zbiralni tubuli so običajno neprepustni za vodo, a ob prisotnosti ADH postanejo vsaj deloma prepustni. ADH vpliva na delovanje akvaporinov, kar povzroči reabsorpcijo molekul vode. Akvaporini so membranske beljakovine, ki selektivno omogočajo prehod molekulam vode, hkrati pa preprečujejo prehod ionov in drugih topil. Kar tri četrtine vode iz urina se lahko v tem delu ponovno absorbira. Tako raven ADH določa, ali bo urin koncentriran ali razredčen. Povečanje ADH je kazalnik dehidracije, medtem ko presežek vode povzroči zmanjšanje ADH, kar omogoča razredčen urin. Slednji zapusti zbiralne tubule v sredici skozi ledvične papile, ki se izprazni v ledvične čaše, ledvični mehur in na koncu skozi sečevod v sečni mehur (6,9).

Spodnji deli zbiralnega tubula so prepustni tudi za sečnino, kar omogoča vstop sečnine v sredico in s tem ohranja njeno visoko koncentracijo (8).

Jukstaklomerularni aparat

Jukstaklomerularni aparat je specializirano območje, povezano z nefronom, a ločeno od njega. Nahaja se med debelim navzgorjim delom Henleyjeve zanke in aferentno arteriolo.

Proizvaja in izloča encim renin, ki cepi angiotenzinogen in povzroči nastanek angiotenzina-1 (A-1). A-1 se nato z odstranitvijo dveh aminokislin pretvori v angiotenzin-2, močan vazokonstriktor. To dosežemo z encimom, ki pretvarja angiotenzin (ACE). Zaporedje dogodkov

imenujemo sistem renin-angiotenzin (RAS) ali sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki ima pomembno vlogo pri vzdrževanju krvnega tlaka in elektrolitov (10).

ZAKLJUČEK

Ledvici sta parni organ v retroperitonealnem področju, ki z osnovno funkcionalno enoto, nefronom, skrbi za odstranjevanje presnovnih produktov ter homeostazo vode, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja. Pomembno vlogo ima pri vzdrževanju normalnih vrednosti krvnega tlaka in ima tudi endokrinološko funkcijo. Fiziologijo in patofiziologijo motenj v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja s poudarkom na motnjah pri otrocih natančneje predstavljamo v spremljajočih prispevkih.

LITERATURA

1. Khoshdel Rad N, Aghdami N, Moghadasali R. Cellular and molecular mechanisms of kidney development: from the embryo to the kidney organoid. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 183.
2. Petrovič D, Zorc M, Zorc Plesković R, Milutinović Živin A. Razvoj sečil. In: Petrovič D, Zorc M, Zorc Plesković R, Milutinović Živin A, eds. *Embriologija*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2011. p. 53–6.
3. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol.* 1993; 160: 83–6.
4. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, et al. Normal kidney size and its influencing factors – a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients. *BMC Urol.* 2009; 9: 19.
5. Clapp WL. Renal anatomy. In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's diagnostic renal pathology*. New York: Cambridge University Press; 2009.
6. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
7. Bard J, Vize D, Woolf AS, eds. *The kidney: from normal development to congenital disease*. Boston: Academic Press; 2003.
8. Hall JE, ed. *The body fluids and kidneys*. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
9. Lote CJ. *Principles of renal physiology*, 5th ed. New York: Springer; 2012.
10. Mescher AL. *Junqueira's basic histology*, 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-mail: mirjammocnik91@gmail.com

HOMEOSTAZA KISLIN IN BAZ TER VODE IN NATRIJA: GRAFIČNI UVOD

ACID-BASE, WATER, AND SODIUM HOMEOSTASIS: A GRAPHICAL INTRODUCTION

Andraž Stožer

Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

IZVLEČEK

Vzdrževanje homeostaze kislin in baz ter vode in natrija obsega različne vire motenj uravnavanih fizioloških spremenljivk, številne receptorje ter nadzorne in efektorske organe, ki med seboj komunicirajo po živčni ali hormonski poti. Razvoj motenj in njihova kompenzacija imata tipično kompleksen časovni potek, ki vključuje prehodno in stacionarno ravnovesno stanje, ki se vzpostavi kljub vztrajanju bolezni. Za prehodne in stacionarne razmere so značilne določene kombinacije vrednosti fizioloških parametrov, ki lahko vsaj v grobem pomagajo pri logičnem diferencialnem diagnosticiranju in omejitvi možnega vzroka na določeno podмноžico bolezni. Prav tako diagnosticiranje in zdravljenje motenj kislinsko-bazičnega stanja ter ravnovesja vode in natrija zahteva računsko kvantifikacijo, a je glede na številčnost in kompleksnost dejavnikov, ki določajo omenjena ravnovesja, navadno zahtevna in pogosto preveč dolgotrajna za klinično okolje. Bolj preprosta in navadno veliko hitrejša rešitev je grafični pristop, ki ob upoštevanju ustrezne ravni kompleksnosti v veliki večini kliničnih primerov omogoča kvantitativno analizo in ukrepanje. Pri kislinsko-bazičnem ravnovesju Davenportov diagram ob upoštevanju izobar in Van Slykovih črt olajša tolmačenje akutnih in kroničnih respiratornih in presnovnih motenj ter zadostnosti kompenzatornih odzivov oziroma ugotovitev tako imenovane mešane motnje. Pri homeostazi vode in natrija pa Darrow-Yannetovi diagrami omogočajo klasifikacijo motenj na hipotonično, izotonično in hipertonično dehidracijo ter hiperhidracijo, pa tudi vizualizacijo prehodnega in stacionarnega stanja tako za zunajcelični prostor kot tudi za znotrajcelični prostor.

Ključne besede: Davenportov diagram, Darrow-Yannetov diagram, kislinsko-bazično ravnovesje, voda, natrij.

ABSTRACT

Maintaining the homeostasis of acids and bases, water and sodium, involves dealing with various sources of disturbances to the regulated physiological variables, numerous receptors and control and effector organs, which communicate with each other via neural or hormonal pathways. The development of disturbances and their compensation additionally display a typical, complex time course involving a transient and a stationary state, which is established despite the persistence of disease. The transient and stationary conditions are characterised by particular combinations of physiological parameter values, which can at least roughly assist with a logical differential diagnosis and in limiting the possible cause to a specific subset of diseases. The diagnosis and therapy of disorders of acid-base, water, and sodium homeostasis also require numerical quantification. However, given the number and complexity of factors determining this equilibrium, such quantification can often be too demanding and time-consuming for the clinical environment. A simpler and usually much faster solution is a graphical approach. Considering the appropriate level of complexity, it facilitates quantitative analysis and intervention in the vast majority of clinical cases. In the case of acid-base balance, the Davenport diagram with its isobars and van Slyke lines enables interpretation of acute and chronic respiratory and metabolic disturbances, estimating the adequacy of compensatory responses, and determining a so-called mixed disorder. In the event of water and sodium homeostasis, the Darrow-Yannet diagrams enable classification of the disorders as hypotonic, isotonic, and hypertonic dehydration and hyperhydration, as well as visualisation of the transient and stationary state for both the intracellular and extracellular space.

Key words: Davenport diagram, Darrow-Yannet diagram, acid-base, balance, water, sodium.

UVOD

Grafični pristop k analizi homeostaze in motenj homeostaze kislin in baz ter vode in natrija je alternativa opisnemu kvalitativnemu pristopu in računskemu kvantitativnemu pristopu. Prvi za ustrezno diferencialno diagnosticiranje in zdravljenje navadno ni ustrezen, medtem ko je drugi preveč kompleksen ali vsaj preveč zamuden tako za uporabo pri pouku fiziologije na vseh stopnjah izobraževanja kot za uporabo v klinični praksi. V prispevku uporabljamo Davenportov diagram in Darrow-Yannetov diagram. Prvi omogoča grafično analizo kislinsko-bazičnega stanja in sprememb pri vseh oblikah acidoze in alkalozе s pomočjo premikanja vzdolž črt, ki nadomeščajo matematično razmeroma kompleksne fizikalno-kemijske lastnosti telesnih pufrov ter glede na nahajanje v določenem kvadrantu diagrama intuitivno prepoznavo kombinacije vrednosti fizioloških parametrov in klasifikacijo motnje na akutno ali kronično, respiratorno ali presnovno acidozo ali alkalozo. Drugi nadomešča predstavo o volumnih vode, koncentracijah in množini topljencev ter razporeditvi in premikih med prehodnimi in stacionarnimi stanji s pomočjo širine, višine, površine, različnih barv in oblike črt pravokotnikov, ki ponazarjajo znotrajcelični in zunajcelični prostor. Hkrati pa glede na smer premika višine in širino omogoča intuitivno prepoznavo pričakovanih vrednosti fizioloških parametrov in klasifikacijo motnje na hipotonično, izotonično ali hipertonično dehidracijo ali hiperhidracijo.

KISLINSKO-BAZIČNO RAVNOVESJE

Homeostaza kislinsko-bazičnega ravnovesja vzdržuje koncentracijo H^+ v plazmi blizu 40 nmol/l (nM). Pri spremembi koncentracije za samo nekaj odstotkov se spremeni stanje protoniranosti stranskih verig beljakovin ter s tem njihov neto naboj, struktura in funkcija (1). To na primer spremeni transportno kapaciteto plazemskih beljakovin in vzdražnost ionskih kanalov. Za zagotavljanje koncentracije H^+ v ozkem območju morajo homeostatski mehanizmi rešiti dva glavna izziva. Prvi je presnovno nastajanje približno 200 ml CO_2 vsako minuto ali skoraj 300 l ali 13 mol na dan, kar pomeni tudi potencialno enako množino H^+ na dan. Vsaka molekula CO_2 namreč lahko reagira z vodo do ogljikove IV kisline, to je H_2CO_3 , ta pa lahko disociira v H^+ in HCO_3^- . Par šibke kisline (H_2CO_3) in njene konjugirane baze (HCO_3^-) imenujemo tudi bikarbonatni ali karbonatni pufer ali puferski sistem. V nadaljevanju bomo uporabljali besedno zvezo karbonatni pufer. Prvi izziv rešujejo pljuča, ki v procesu alveolne ventilacije vsako minuto izločijo približno 200 ml CO_2 ali točno toliko, kot ga je nastalo v presnovi. Od tod tudi izhaja izjemno tesna zveza med alveolno plinsko enačbo za CO_2 , ki povzema dejavnike,

ki vplivajo na delni tlak CO_2 (pCO_2), in ravnotežno enačbo za karbonatni puferski sistem, ki je bolj znana v logaritemsko preoblikovani obliki kot t. i. Henderson-Hasselbalchova enačba in ki opisuje odnos med koncentracijo H^+ oz. pH, ravnotežno konstanto karbonatnega puferskega sistema (K oziroma pK) ter koncentracijo HCO_3^- in H_2CO_3 , hkrati pa upošteva, da je koncentracija H_2CO_3 neposredno odvisna od pCO_2 in topnostnega koeficienta k:

$$pCO_2 = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{AV} \cdot 860 \text{ mmHg} \quad (\text{Enačba 1})$$

$$K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \quad (\text{Enačba 2})$$

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{k \cdot pCO_2} \quad (\text{Enačba 3})$$

To pomeni, da samo hitrost nastajanja CO_2 in alveolna ventilacija določata pCO_2 , ta pa skupaj s koncentracijo HCO_3^- določa vrednost pH. Na koncentracijo HCO_3^- vpliva še drugi od obeh telesnih puferskih sistemov, to je nekarbonatni puferski sistem (2–4).

Drugi problem za homeostazo H^+ je dnevno nastajanje približno 1 mmol na kilogram telesne mase nehlapnih kislin ali H^+ iz virov, ki niso CO_2 . Ta izziv rešujejo ledvice, ki na dan izločijo enako količino H^+ (4).

Vegetarijanska dieta na osnovi zelenjave, sadja in oreščkov vodi v dnevno neto produkcijo HCO_3^- namesto H^+ . Pri dojenčkih, hranjenih z mlečnimi formulami na osnovi kravjega mleka, je neto breme H^+ lahko namesto normalnih 0,8 mmol/kg/dan povečano celo do 2 mmol/kg/dan. Dnevno breme pri otrocih v zahodnem svetu je glede na populacijske raziskave navadno 1–3 mmol/kg/dan, pri čemer je pri adolescentih večje kot pri mlajših otrocih in pri moških večje kot pri ženskah. Prav tako je pri novorojenčkih in dojenčkih koncentracija HCO_3^- nižja od normalne in znaša približno 20 mM. Relativno večje breme H^+ v kombinaciji z nezrelostjo ledvičnih mehanizmov za izločanje H^+ pomeni, da so bolj dovzetni za presnovno acidozo (5).

Vsak H^+ v kateri koli telesni tekočini ima v splošnem dve možni porekli in tri možne usode. Glede na poreklo izvira iz (i) hlapne kisline H_2CO_3 ali (ii) iz ene od številnih nehlapnih kislin, npr. iz mlečne kisline ali ketonskega telesa hidroksibutirata beta. Ko se enkrat pojavi, (i) ostane raztopljen v prosti obliki in v tem primeru zniža vrednost

pH; (ii) se poveže s HCO_3^- , če ni ravno izšel iz H_2CO_3 kot svojega vira, torej če gre za t. i. nehlapni H^+ ; (iii) ne glede na to, ali gre za hlapni ali nehlapni H^+ , se lahko poveže z deprotonirano obliko t. i. nekarbonatnih pufrov oziroma obliko, ki je v tem drugem pufrskem sistemu šibka baza.

Kot pove ime, je nekarbonatni sistem teoretični koncept, ki pod svojim okriljem kot nadpomenka združuje vse pufre, ki niso del karbonatnega sistema. To so številne različne beljakovine, ki so na svoje stranske verige sposobne vezati H^+ , kot tudi različni anioni, npr. fosfatni anion, ki nastane pri disociaciji fosforjeve V kisline (H_2PO_4^-). Ker v primeru nekarbonatnega pufrskega sistema v vlogi konjugirane baze nastopajo številne različne molekule, ga v simbolni obliki v prispevku prikazujemo v obliki šibke kisline, to je v protonirani različici kot NCH (angl. non-carbonate buffer) in v deprotonirani obliki oziroma v obliki šibke baze kot NC^- (1).

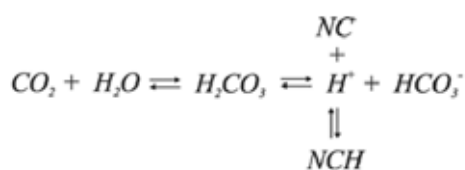
Nekarbonatni pufrski sistem je numerično skoraj nemogoče obravnavati na način, ki bi bil primerljiv s karbonatnim sistemom, saj gre za izjemno veliko posameznih pufrov, od katerih ima vsak svojo ravnotežno konstanto. Da je zadeva še bolj zapletena, ima skoraj vsak več H^+ , ki jih lahko odda ali sprejme.

Zanimivo je, da se vsi nekarbonatni pufri skupaj v področju fiziološko in patofiziološko relevantnih vrednosti pH obnašajo praktično linearno. Odnos med koncentracijo šibke kisline in konjugirane baze zato lahko zapišemo kot linearno funkcijo:

$$\Delta[\text{NCH}] = -\Delta[\text{NC}^-] = \beta \cdot \Delta\text{pH} \quad (\text{Enačba 4})$$

To hkrati pomeni, da lahko k analizi spreminjanja vrednosti pH pristopimo grafično, če le znamo tudi obnašanje karbonatnega sistema upodobiti na grafični način (6).

Za oba pufra velja, da sta v raztopini v ravnovesju z isto koncentracijo prostih H^+ . Ta princip imenujemo princip izohidričnosti, ki ga lahko lepo upodobimo v obliki križa kemijskih reakcij, katerih skupni produkt oziroma reaktant je H^+ (Slika 1). Bralec naj bo pozoren, da sta šibki kislini v križu levo in spodaj, šibki bazi pa zgoraj in desno. H^+ je v sredini (1).

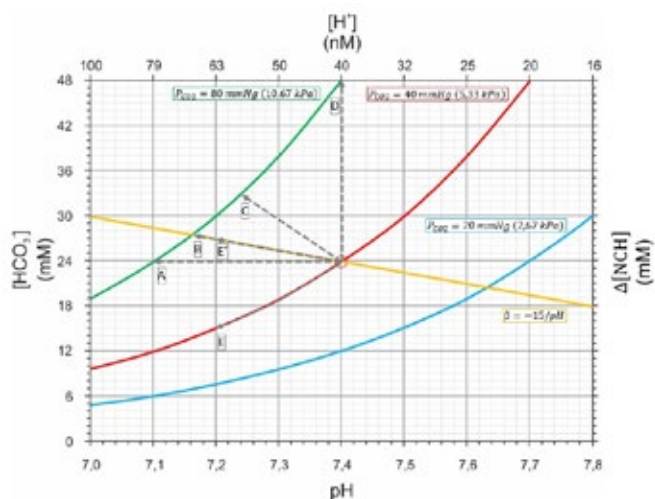


Slika 1: Križna shema interakcije med karbonatnim pufrskim sistemom in nekarbonatnim pufrskim sistemom. Pri zvišanju delnega tlaka CO_2 teče vodoravna reakcija v desno in navpično navzdol.

Kako lahko v grafični obliki prikažemo obnašanje karbonatnega pufrskega sistema? Za to obstaja več pristopov. Koncentracijo HCO_3^- bomo prikazali kot odvisno spremenljivko, vrednost pH pa kot neodvisno spremenljivko, kar lahko storimo s preoblikovanjem Enačbe 3:

$$[\text{HCO}_3^-] = k \cdot p\text{CO}_2 \cdot 10^{\text{pH}-\text{pK}} \quad (\text{Enačba 5})$$

V tem odnosu pH ni edina neodvisna spremenljivka, saj kot druga neodvisna spremenljivka nastopa $p\text{CO}_2$. Problem lahko rešimo tako, da odnos med HCO_3^- in pH narišemo za različne vrednosti $p\text{CO}_2$, pri čemer posamezno krivuljo, vzdolž katere se $p\text{CO}_2$ ne spreminja, imenujemo izobara. Drugo os y na istem grafu namenimo upodobitvi spreminjanja koncentracije NCH, drugo os x pa koncentraciji H^+ v nM, saj je pH nelinearna in zato manj intuitivna enota. Takšnemu grafičnemu prikazu pravimo tudi Davenportov diagram (Slika 2) (7).



Slika 2: Davenportov diagram. Zelena, rdeča in modra krivulja so izobare pri polovični, normalni in dvojni alveolni ventilaciji. Z oranžno je prikazana Van Slykova črta. Strmina izobar in črte v vsaki točki označuje moč karbonatnega in nekarbonatnega pufrskega sistema. Pri akutni respiratorni acidozi velja (i) pomik v točko A, če ni nekarbonatnih pufrov, (ii) pomik v točko B, če imajo pufri normalno moč, (iii) pomik v točko C, če imajo večjo moč od normalne in (iv) pomik v točko D, če imajo neskončno moč.

Kaj se torej zgodi, če se v plazmi zviša vrednost $p\text{CO}_2$? Zaradi $p\text{CO}_2$ se zviša koncentracija H_2CO_3 ter posledično H^+ in HCO_3^- . Novi H^+ vstopajo v vertikalno reakcijo, tako da se začne porabljati NC^- in nastajati NCH. Za boljše ali bolj natančno kvantitativno predstavbo že zdaj omenjamo, da se zaradi razmeroma velike moči nekarbonatnega pufra velika večina v horizontalni reakciji nastalih H^+ porabi v

vertikalni reakciji. To ima dve pomembni posledici: (i) disociacija H_2CO_3 poteka veliko dlje, kot če vertikalnega sistema ne bi bilo in (ii) ker pri disociaciji vsake molekule H_2CO_3 nastane po ena molekula H^+ in HCO_3^- in ker skoraj vse H^+ pobere NC^- , to pomeni, da se koncentraciji HCO_3^- in NCH do vzpostavitve ravnovesnega stanja spremenita za praktično enako vrednost. Konkretno: če se pCO_2 s 40 mmHg (5,33 kPa) podvoji na 80 mmHg (10,67 kPa) in s tem koncentracija H_2CO_3 z 1,2 mM na 2,4 mM, se glede na ravnotežno konstanto za disociacijo H_2CO_3 novo ravnovesje vzpostavi pri dvakratni vrednosti produkta med koncentracijama H^+ in HCO_3^- (Enačba 2). Če vertikalnega sistema ne bi bilo, bi se ravnovesno stanje vzpostavilo praktično takoj, saj bi se koncentracija H^+ zelo hitro zvišala z normalnih 40 nM na 80 nM, koncentracija HCO_3^- ($[\text{HCO}_3^-]$) pa se pri tem praktično ne bi spremenila (z normalnih 24 mM bi se zvišala na 24,00004 mM (Slika 2, točka A). Pri neskončno močnem vertikalnem nekarbonatnem sistemu, ki bi pobral vse nastale H^+ , bi se novo ravnovesno stanje vzpostavilo tako, da bi koncentracija H^+ ostala enaka 40 nM in se torej pH ne bi spremenil, koncentracija bikarbonata pa bi se morala z normalnih 24 mM zvišati na 48 mM (Slika 2, točka D). V primeru moči nekarbonatnega pufra, kakršna je prikazana na Sliki 2, se do vzpostavitve ravnovesnega stanja vrednost pH s 7,4 zniža na 7,16, $[\text{HCO}_3^-]$ pa se s 24 mM zviša na približno 27,5 mM (Slika 2, točka B). Če bi bila moč večja, bi se vrednost pH znižala manj, $[\text{HCO}_3^-]$ pa bolj (Slika 2, točka C).

V matematičnem smislu torej prisotnost nekarbonatnega pufra povzroči, da se produkt do novega ravnovesnega stanja poveča na račun manjšega zvišanja koncentracije H^+ in značilnega zvišanja $[\text{HCO}_3^-]$. V tem je tudi bistvo procesa pufranja.

V primeru, da se pojavijo v raztopini H^+ iz kakšnega drugega vira, to je nehlapni H^+ , horizontalna reakcija teče proti levi, torej v smeri nastajanja H_2CO_3 in pride do porabe HCO_3^- , vsak novo nastali H_2CO_3 pa se zaradi regulacije pCO_2 izdiha in pCO_2 ostane nespremenjen (Slika 2, točka E). Vertikalna reakcija poteka navzdol, torej v smeri nastajanja NCH (Slika 2, točka E'). Koliko H^+ bo šlo v eno in drugo reakcijo, je odvisno od moči obeh puferskih sistemov (glej naslednje poglavje). Pomembno pa je poudariti, da oba pufra skupaj nista neskončno močna, zato nekaj H^+ zmeraj ostane prostih v raztopini in ti znižajo pH (Slika 2, vrednost v točkah E in E'). Pri povečani ventilaciji in znižanju pCO_2 oziroma pri izgubi H^+ seveda velja ravno obratno.

PATOFIZIOLOGIJA NAJPOGOSTEJŠIH KISLINSKO-BAZIČNIH NERAVNOVESIJ

ACIDOZA

Pri vrednosti pH plazme pod 7,35 govorimo o acidemiji, stanje v telesu, ki je povezano s tem laboratorijskim rezultatom, pa je acidoza. Glede na primarno spremembo razlikujemo respiratorno acidozo in presnovno acidozo (2,5). Po nekaterih virih se meja začne že pri vrednosti pH pod 7,38 (8). Pri respiratorni acidozi je primarna sprememba zvišana vrednost pCO_2 ($\text{pCO}_2 > 42$ mmHg (5,6 kPa)) zaradi povečanega nastajanja CO_2 , zmanjšane alveolne ventilacije ali kombinacije obeh (Enačba 1) (8). Zvišan pCO_2 vodi v zvišano koncentracijo H_2CO_3 , H^+ in HCO_3^- . Pri tem moramo poudariti, da se v primeru zvišanja pCO_2 za nekaj mmHg ali nekaj desetink kPa $[\text{HCO}_3^-]$ zviša za nekaj mM, koncentracija H^+ pa za nekaj nM, čeprav ob disociaciji vsake molekule H_2CO_3 nastane po ena molekula HCO_3^- in H^+ . Tako različno zvišanje obeh produktov se zgodi, ker se praktično vsi med disociacijo nastali H^+ (razen tistih nekaj nM, ki znižajo pH) vežejo z nekarbonatnimi pufri v skladu z njihovo pufersko močjo oziroma v grafičnem smislu s strmimo t. i. Van Slykove črte (6,9,10). To hkrati pomeni, da se koncentracija protonirane oblike nekarbonatnih pufrov zviša (in koncentracija deprotonirane oblike zniža) za praktično enako vrednost kot naraste $[\text{HCO}_3^-]$ (Slika 3, točka A). Glavna vzroka respiratorne acidoze sta okvara respiratornega centra (npr. zaradi intoksikacije z opiodi) in nezmožnost ventilacije, bodisi zaradi okvare živcev in mišic, ki zagotavljajo alveolno ventilacijo (različne živčno-mišične bolezni), bodisi zaradi mehanske motnje v pljučih (obstrukcija) ali v prsnem košu (pnevmotoraks). Kompenzatorno se pri respiratorni acidozi pojavi produkcija novega HCO_3^- v ledvicah. Z drugimi besedami, respiratorna acidoza se kompenzira s presnovno alkalozo. To normalizira vrednost pH in nadalje močno zviša $[\text{HCO}_3^-]$, pri čemer se pCO_2 ne spremeni (Slika 3, točka B). Pomembno je poudariti, da je stopnja primarnega zvišanja $[\text{HCO}_3^-]$ odvisna od moči nekarbonatnega pufra, stopnja sekundarnega kompenzatornega zvišanja $[\text{HCO}_3^-]$ pa od odziva ledvic in trajanja motnje (11). Za primarno zvišanje velja, da se $[\text{HCO}_3^-]$ zviša za približno 1 mM za vsakih 10 mmHg (1,33 kPa) zvišanja pCO_2 . Za sekundarno zvišanje velja, da je $[\text{HCO}_3^-]$ zvišana za približno 3–5 mM za vsakih 10 mmHg (1,33 kPa) zvišanja pCO_2 (12,13). Če se torej vrednost pCO_2 zviša na 80 mmHg, gre za zvišanje za 40 mmHg, kar pomeni, da bi akutno pričakovali zvišanje $[\text{HCO}_3^-]$ za približno 4 mM, kronično pa za približno 12–20 mM. Polna kompenzacija se razvije v 2–5 dneh (8,12–14). Če je dejansko izmerjena vrednost $[\text{HCO}_3^-]$ nižja ali višja od predvidene, gre za pridruženo presnovno acidozo oziroma

alkalozo (8). Za respiratorno acidozo je zaradi primarnih in sekundarnih sprememb značilna naslednja kombinacija vrednosti: $\text{pH}\downarrow$, $[\text{HCO}_3^-]\uparrow$, $\text{pCO}_2\uparrow$ (13).

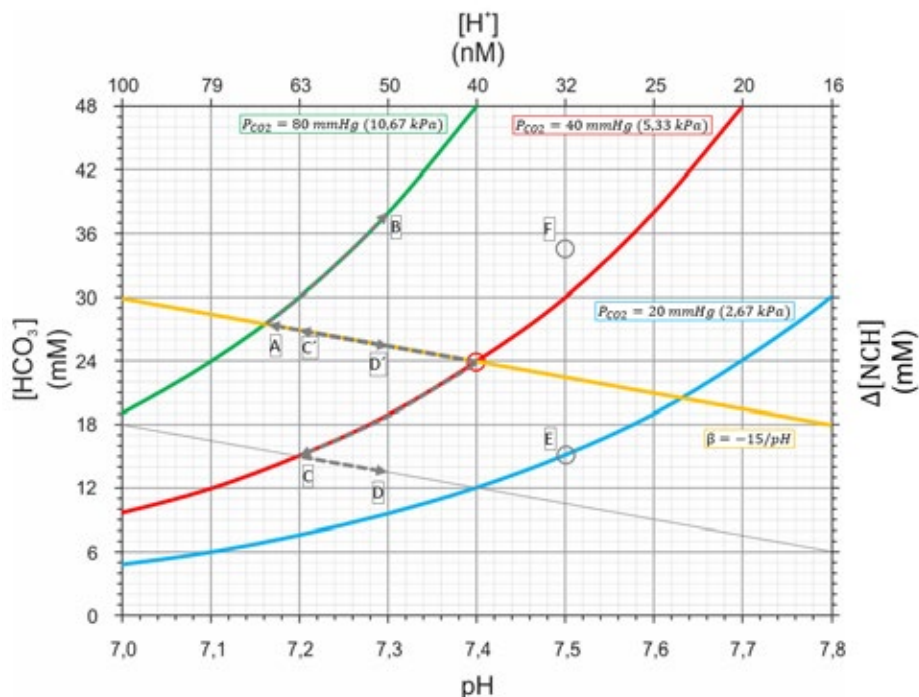
Pri presnovni acidozi je primarna sprememba povečan eksogeni vnos, endogeno nastajanje, zmanjšano izločanje H^+ , izguba baz po kateri koli poti ali kombinacija naštetih sprememb. Zvišanje koncentracije H^+ vodi v pufranje s strani nekarbonatnega in karbonatnega sistema, zaradi česar se zniža $[\text{HCO}_3^-]$ ($[\text{HCO}_3^-] < 22 \text{ mM}$) (8). Vsak pufra glede na svojo pufersko moč, karbonatni vzdolž aktualne izobare, nekarbonatni pa vzdolž Van Slykove črte (Slika 3, točki C in C'). Razmerje med obema je pri acidozah tipično približno 3:1 v korist karbonatnega sistema. Pri tem je potrebno poudariti, da se velika večina ali nekaj mM H^+ pufra, nekaj nM H^+ pa ostane prostih v raztopini in ti znižajo pH raztopine (Slika 3, $\text{pH} = 7,2$). Med najpogostejšimi vzroki presnovne acidoze so povečano nastajanje mlečne kisline, ketonskih teles, ledvična insuficienca, intoksikacija z alkoholom ali zdravili, driska, ledvična tubulna acidoza in Addisonova bolezen. Kompenzatorno se pri presnovni acidozi pojavi hiperventilacija. Presnovna acidoza se torej kompenzira z respiratorno alkalozo. To zniža pCO_2 , normalizira pH in dodatno zniža $[\text{HCO}_3^-]$ (Slika 3, premik v točki D in D'). Ustrezen respiratorni odziv lahko podobno kot pri respiratorni acidozi ocenimo z empiričnim pravilom, da je pričakovana vrednost pCO_2 približno 15 mmHg višja od $[\text{HCO}_3^-]$ v mM ali za 8 mmHg višja od

$1,5 \times [\text{HCO}_3^-]$. Kompenzacija se v celoti izrazi v 12–24 urah (8,12–14). Če je izmerjena vrednost pCO_2 višja ali nižja od pričakovane, gre za pridruženo respiratorno acidozo oziroma alkalozo (8). Za presnovno acidozo je zaradi primarnih in sekundarnih sprememb značilna naslednja kombinacija vrednosti: $\text{pH}\downarrow$, $[\text{HCO}_3^-]\downarrow$, $\text{pCO}_2\downarrow$ (15).

Primerjava kombinacij vrednosti pri respiratorni in presnovni acidozi pokaže, da se med seboj razlikujeta glede na $[\text{HCO}_3^-]$ in pCO_2 . Pri respiratorni acidozi sta obe vrednosti zvišani, pri presnovni acidozi pa znižani (točki B in D na Sliki 3).

ALKALOZA

Pri vrednosti pH plazme nad 7,45 govorimo o alkalemiji, stanje v telesu, povezano s tem laboratorijskim rezultatom, pa je alkalozo. Glede na primarno spremembo poznamo respiratorno alkalozo in presnovno alkalozo (2,5). Po nekaterih virih se meja začne že pri pH nad 7,42 (8). Pri respiratorni alkalozii je primarna sprememba znižan pCO_2 ($\text{pCO}_2 < 38 \text{ mmHg}$ (5,6 kPa)) zaradi zmanjšane nastajanja CO_2 , zvečane alveolne ventilacije ali kombinacije obeh (8). Znižan pCO_2 vodi v znižano koncentracijo H_2CO_3 , H^+ in HCO_3^- . Pri tem moramo poudariti, da se v primeru znižanja pCO_2 za nekaj mmHg ali nekaj desetink kPa $[\text{HCO}_3^-]$ zniža za nekaj mM, koncentracija H^+ pa za nekaj nM, čeprav se ob nastanku vsake molekule H_2CO_3 porabita po ena molekula HCO_3^- in H^+ . Tako različno znižanje obeh produktov se



Slika 3: Razvoj respiratorne in presnovne acidoze in alkaloze na Davenportovem diagramu. Pri akutni respiratorni acidozi za oba puferska sistema velja premik v točko A in med kompenzacijo za karbonatni sistem premik v točko B. Med prehodom od točke A do točke B se nekarbonatni pufri delno regenerirajo v točko D'. Med akutno presnovno acidozo se karbonatni sistem premakne v točko C, nekarbonatni pa v točko C', med kompenzacijo pa karbonatni in nekarbonatni vzdolž ustrezne Van Slykove črte v točko D in točko D'. Pri respiratorni in presnovni alkalozii pride do premikov v točko E in točko F.

zgodí, ker se praktično vsi med disociacijo porabljeni H^+ (razen tistih nekaj nM, katerih odsotnost zviša pH) pridobijo od protonirane oblike nekarbonatnih pufrov v skladu z njihovo pufersko močjo oziroma strmino Van Slykove rte. To hkrati pomeni, da se koncentracija protonirane oblike nekarbonatnih pufrov zniža (in koncentracija deprotonirane oblike zviša) za praktično enako vrednost, kot se zniža $[HCO_3^-]$. Glavni vzroki respiratorne alkalozе so psihogena hiperventilacija (panični napad), hiperventilacija v sklopu pljučnih bolezni (ob hipoksemiji in ventilacijsko-prefuzijskem nesorazmerju) ali zaradi bivanja na visoki nadmorski višini. Kompenzatorno se pri respiratorni alkalozí zmanjša izločanje H^+ preko ledvic. Z drugimi besedami, respiratorna alkalozá se kompenzira s presnovno acidozo. To normalizira pH in nadalje mono zniža $[HCO_3^-]$, pri čemer se pCO_2 ob tem ne spremeni (Slika 3, točka E). Motiviran bralec lahko po zgledu premikov pri respiratorni acidozi sam najde korake do točke E na Sliki 3. Stopnja primarnega znižanja $[HCO_3^-]$ je odvisna od moči nekarbonatnega pufrá, stopnja sekundarnega kompenzatornega znižanja $[HCO_3^-]$ pa od odziva ledvic in trajanja motnje (11). Za primarno znižanje velja, da se $[HCO_3^-]$ zniža za približno 2 mM za vsakih 10 mmHg (1,33 kPa) znižanja pCO_2 pod 40 mmHg. Za sekundarno znižanje velja, da je $[HCO_3^-]$ znižana za približno 4–5 mM za vsakih 10 mmHg (1,33 kPa) znižanja pCO_2 pod 40 mmHg. Polna kompenzacija se razvije v 2–5 dneh (8,12–14). e je dejansko izmerjena vrednost $[HCO_3^-]$ niža ali viša od predvidene, gre za pridruženó presnovno acidozo oziroma alkalozo (8). Za respiratorno alkalozo je zaradi primarnih in sekundarnih sprememb značilna naslednja kombinacija vrednosti: $pH\uparrow$, $[HCO_3^-]\downarrow$, $pCO_2\downarrow$ (13).

Pri presnovni alkalozí je primarna sprememba povečan eksogeni vnos baz, endogeno nastajanje baz, zmanjšano izločanje baz, izguba kislin po kateri koli poti ali kombinacija naštetih sprememb. Znižanje koncentracije H^+ vodi v pufranje s strani karbonatnega in nekarbonatnega puferskega sistema. Vsak pufrá glede na svojo pufersko mo. Karbonatni vzdolž aktualne izobare, zaradi česar naraste $[HCO_3^-]$ ($[HCO_3^-] > 26$ mM), nekarbonatni pa vzdolž Van Slykove rte. Razmerje med obema je pri alkalozah tipično približno 4:1 v korist karbonatnega sistema. Razlika v razmerju v primeru z acidozami je posledica naraščajoče strmine in s tem moči karbonatnega sistema z naraščanjem pH. Poudarjamo, da se velika večina ali nekaj mM H^+ pufrá, nekaj nM H^+ pa se pobere prosto iz raztopine in primanjkljaj teh nekaj protonov zviša pH raztopine. Najpogostejši vzroki presnovne alkalozе so bruhanje, prekomerno užívanje antacidov, diuretiki in stanja s povečano aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron (izguba soli, Connov sindrom, Cushingov sindrom, prekomerno užívanje

lakrice). Kompenzatorno se pri presnovni alkalozí pojavi hipoventilacija, ki je omejena z nastankom hipoksemije, tj. s padanjem pO_2 do nekje največ $pCO_2 = 60$ mmHg (4). Presnovna alkalozá se torej kompenzira z respiratorno acidozo. To zviša pCO_2 , normalizira pH in dodatno zviša $[HCO_3^-]$ (Slika 3, točka F). Motiviran bralec lahko po zgledu premikov pri presnovni acidozi sam najde korake do točke F na Sliki 3. Ustrezen respiratorni odziv lahko enako kot pri presnovni acidozi ocenimo z empiričnim pravilom, da je pričakovana vrednost pCO_2 približno 15 mmHg viša od $[HCO_3^-]$ v mM. Kompenzacija se v celoti izrazi v 24–36 urah (8,12–14). e je izmerjena vrednost pCO_2 viša ali niža od pričakovane, gre za pridruženó respiratorno acidozo oziroma alkalozo (8). Za vse oblike sekundarnih kompenzatornih odzivov obstajajo poleg omenjenih še številna druga pravila (8,12–14). Za presnovno alkalozo je zaradi primarnih in sekundarnih sprememb značilna naslednja kombinacija vrednosti: $pH\uparrow$, $[HCO_3^-]\uparrow$, $pCO_2\uparrow$ (15). Primerjava kombinacij vrednosti pri respiratorni in presnovni alkalozí pokaže, da se med seboj razlikujeta glede na $[HCO_3^-]$ in pCO_2 . Pri respiratorni alkalozí sta oba znižana, pri presnovni pa zvišana (primerjaj točki E in F na Sliki 3).

RAVNOVESJE VODE IN Na^+

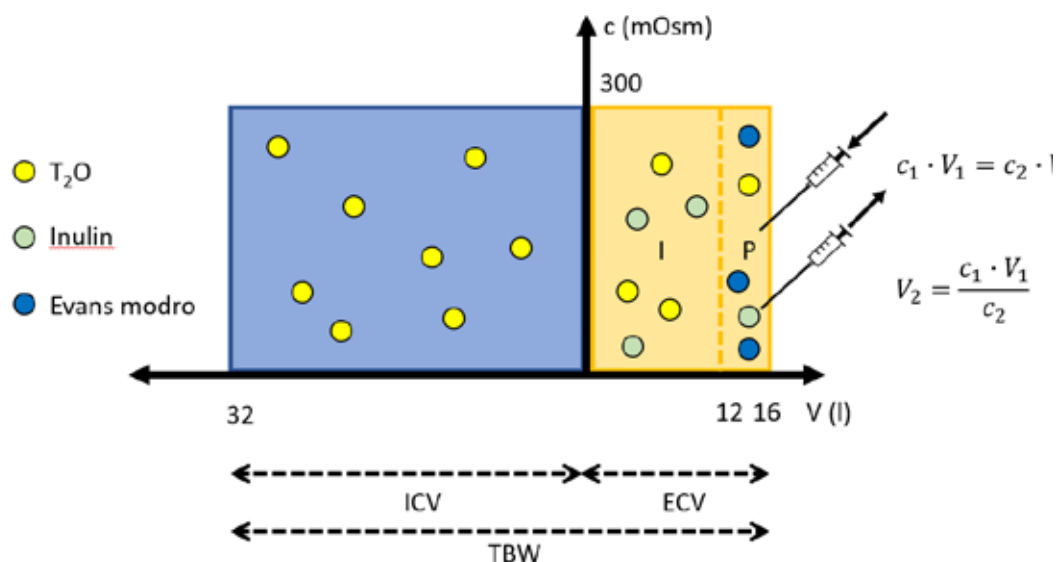
V telesu odraslega moškega s telesno maso 80 kg predstavlja voda približno 60 % ali 48 l, od tega sta v znotrajceličnem prostoru približno dve tretjini ali 32 l, v zunajceličnem prostoru pa približno tretjina ali 16 l. Zunajcelični prostor nadalje delimo na intersticijski prostor, v katerem je približno tri četrtine vse vode v zunajceličnem prostoru ali 12 l, in na plazmo, v kateri je preostala četrtina vode ali 4 l. Prostornino vode v posameznem od omenjenih prostorov lahko določimo z razredčitvijo specifičnih indikatorjev, ki se razporedijo samo po določenih prostorih. Tritiarna voda (T_2O), ki namesto atoma vodika vsebuje izotop tritij z enim protonom in dvema nevtronoma, tako prehaja v vse prostore, inulin ne prehaja v znotrajcelični prostor, Evansovo modrilo pa ostane omejeno na plazmo. Prostornino vode v intersticijskem prostoru tako lahko ocenimo kot razliko med volumnom distribucije inulina in Evansovega modrila (Slika 4), prostornino vode v znotrajceličnem prostoru pa kot razliko med volumnom distribucije T_2O vode in inulina (16). V kliničnem okolju volumnov in sprememb volumna praviloma ne določamo z indikatorskimi metodami, ampak z ugotavljanjem znakov in simptomov hipovolemije (ortostatska hipotenzija, motnje zavesti, znaki akutne odpovedi ledvic) ter znakov aktivacije kompenzatornih homeostatskih mehanizmov (tahikardija, žeja, oligurija) (17).

Navedeni deleži so močno odvisni od spola, deleža maščevja in starosti. Pri suhih moških delež vode v telesni masi lahko znaša do 70 % in pri ženskah z več maščobnega tkiva samo 50 %. Tudi Friis-Hansen je v pionirskem delu pokazal, da se volumni in deleži celokupne, znotrajcelične in zunajcelične vode v telesu močno spreminjajo od intrauterinega razvoja do poroda in v prvih letih življenja (18). Delež celokupne vode se tako od sredine nosečnosti do rojstva zmanjša s približno 90 % na približno 75 %, po porodu pa se nato v prvem letu zmanjša do odrasle vrednosti približno 60 %. V tem času se delež znotrajcelične vode od sredine nosečnosti do rojstva poveča s približno 25 % telesne mase na približno 33 % telesne mase, nato pa se v prvem letu življenja stabilizira v območju okrog 40 % telesne mase ali dveh tretjin celokupne vode. Delež zunajcelične vode se od sredine nosečnosti do poroda z dveh tretjin telesne mase zmanjša na približno 40 % telesne mase, nato pa do prvega leta življenja na približno 20 % telesne mase ali tretjino celokupne vode (19–21).

Pred predstavitvijo glavnih topljencev velja poudariti pomembno razliko med enotami mM (mmol/liter), mOsm (miliosmol/l) in mEq (miliekvivalent/l). Prva pomeni koncentracijo neke snovi ne glede na to, ali snov disociira ali ne, druga se nanaša na osmotsko aktivne delce, tretja pa na koncentracijo nabojev, ki jo moramo upoštevati pri računanju elektronevtralnosti. 150 mM NaCl tako ob popolni disociaciji v raztopini prispeva 150 mOsm in 150 mEq Na⁺ in 150 mOsm in 150 mEq Cl⁻. 1 mM glukoze prispeva 1 mOsm in 0 mEq, 1 mM CaCl₂ pa pomeni v

raztopini 3 mOsm (1 mOsm na račun 1 Ca²⁺, 2 mOsm na račun 2 Cl⁻) in 4 mEq (2 mEq na račun 1 Ca²⁺ in 2 mEq na račun 2 Cl⁻). Posebnost znotrajceličnega prostora je, da koncentracija pozitivno in negativno nabitih molekul ni enaka, je pa zagotovljena elektronevtralnost, hkrati pa je koncentracija vseh osmotsko aktivnih delcev v znotrajceličnem prostoru enaka tisti v zunajceličnem prostoru. Izraz toničnost pomeni učinek na volumen celic. Če neka raztopina ne spremeni volumna celic oziroma znotrajceličnega prostora, pravimo, da je izotonična. Če raztopina povzroči zmanjšanje znotrajceličnega volumna, je hipertonična, če povzroči zvečanje znotrajceličnega volumna, pa je hipotonična. Raztopini sečnine in saharoze, ki imata koncentracijo 300 mOsm, sta glede na skupno koncentracijo vseh topljencev v odnosu druga do druge in v odnosu do znotrajcelične raztopine izosmotski. Ker saharoza ne more prehajati v celice, sečnina pa lahko, deluje raztopina saharoze izotonično, raztopina sečnine pa hipotonično, saj zaradi prehajanja sečnine v celice (zaradi koncentracijskega gradienta za sečnino) v celice prehaja tudi voda.

Glavni topljenci, ki prispevajo k osmolarnosti znotrajceličnega prostora, so od kationov K⁺ (120–160 mOsm), od anionov pa znotrajcelični fosfati (50–60 mOsm in 100–120 mEq) in beljakovine (2–6 mOsm in 50–100 mEq). V zunajceličnem prostoru je glavni kation Na⁺ (135–145 mOsm), od anionov pa sta kvantitativno najpomembnejša Cl⁻ (95–115 mOsm) in HCO₃⁻ (22–30 mOsm) (21–23).



Slika 4: Darrow-Yannetov diagram. Znotrajcelični volumen (ICV) je prikazan z modro barvo, zunajcelični volumen (ECV), katerega del sta intersticijski prostor (I) in plazma (P), pa z oranžno. Prikazani so tudi trije specifični označevalci in matematični princip določanja volumna distribucije z dilucijsko metodo, pri kateri v veno vnesemo znano množino indikatorja, nato pa iz vzorca določimo novo koncentracijo in z njeno pomočjo volumen distribucije.

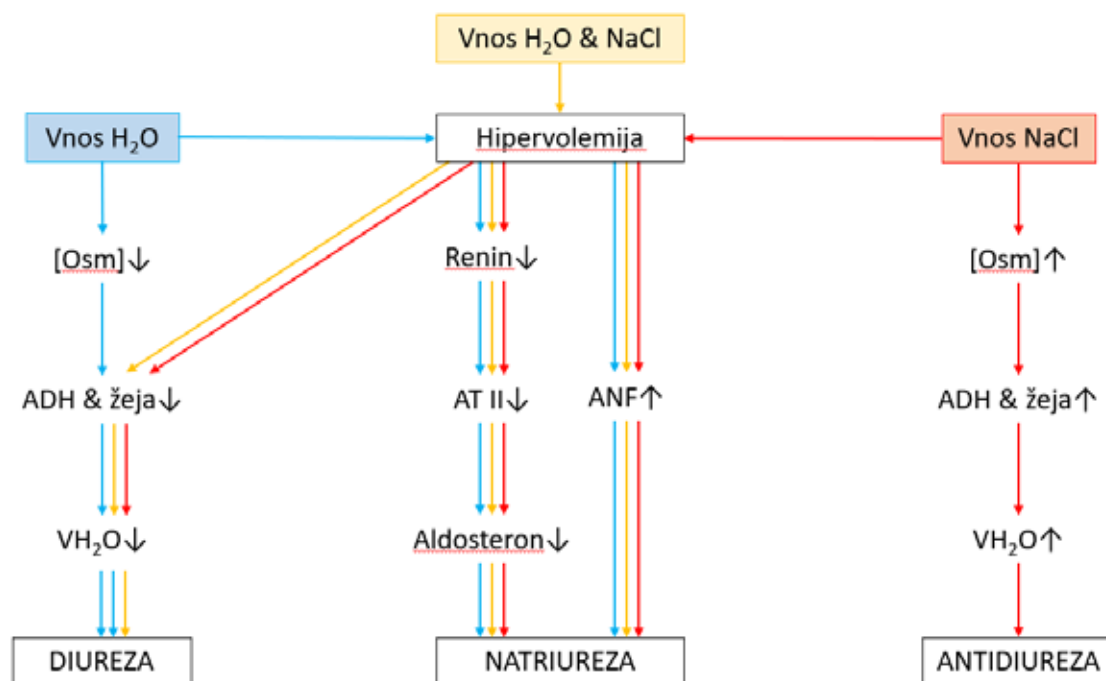
Legenda: T₂O – tritiarna voda; c₁ – začetna koncentracija; c₂ – končna koncentracija; V₁ – začetni volumen; V₂ – končni volumen.

Skupno koncentracijo znotrajceličnega in zunajceličnega prostora ter razporeditev vode v obeh glavnih prostorih in v obeh delih zunajceličnega prostora v fiziologiji pogosto pokažemo z grafom, na katerem je volumen predstavljen na obeh oseh x, koncentracija pa na osi y. Prvima predlagateljema na čast graf imenujemo tudi Darrow-Yannetov diagram (Slika 4) (24,25). Tovrstno poimenovanje pa za razliko od Davenportovega diagrama izginja iz fizioloških učbenikov, zato z omembo na tem mestu želimo to krivico vsaj delno popraviti (21,23). Predvsem pa tovrstna grafična upodobitev omogoča logično delitev motenj volumna vode in koncentracije topljencev po eni strani glede na to, ali je primarna motnja presežek ali primanjkljaj vode oziroma topljencev, po drugi strani pa glede na to, ali je zunajcelični volumen povečan, nespremenjen ali zmanjšan ob zvišanji, nespremenjeni ali znižani koncentraciji topljencev. Poudariti moramo, da je površina določenega pravokotnika množina topljencev in se od prehodnega do stacionarnega stanja ne spremeni.

Če v homeostazi kislinsko-bazičnega ravnovesja izzive predstavljajo presnovno nastajanje hlapnih in nehlapnih kislin in drugi viri vnosa ali izgube kislin in baz, je homeostaza volumna in sestave telesnih tekočin sistem, ki se sooča z velikimi nihanjem v dnevnem vnosu in izgubi vode, celokupnem vnosu in izgubi topljencev ter v specifičnem vnosu in izgubi posameznih biološko aktivnih topljencev. V povprečju odrasel človek v telo dnevno vnese približno 0,7

l vode s hrano, dodatnih 0,3 l vode nastane ob oksidaciji energijsko bogatih molekul, več kot 0,6 l vode pa običajno vnese v obliki pijač. Ob tem se v povprečju v ničelnem ravnovesju izgubi iz telesa približno 0,8 l vode z vsemi oblikami evaporacije, 0,1 l vode z blatom in navadno več kot 0,7 l vode z urinom. Pri tem je lahko slednja vrednost zelo raznolika, od približno 0,5 l do več kot 20 l. Izjemno variabilna je tudi količina vode, ki se izgubi z znojenjem, saj znaša od 0 l do vsaj 10 l. Količina dnevno zaužitih najpomembnejših zunajceličnih topljencev, natrijevega kationa Na^+ in kloridnega aniona Cl^- znaša približno 150 mmol (3,5 g) in 100 mmol (3,5 g). Dnevno se v ničelnem ravnovesju izloči iz telesa 95 % Na^+ z urinom, 4 % z blatom in 1 % z znojem, od Cl^- pa 98 % z urinom ter po 1 % z blatom in znojem (21).

Seveda pa vnos in izločanje v okviru vsakega dneva in od dneva do dneva zelo nihata. Glavni regulator bilance vode so ledvice, ki v primeru povečanega vnosa vode povečajo izločanje vode (diureza) in ga v primeru zmanjšane vnosa zmanjšajo (antidiureza). Proces je v glavnem pod vplivom antidiuretičnega hormona (ADH), katerega izločanje se poveča v primeru povečane osmolarnosti in zmanjšane učinkovitega volumna krvi zaradi stimulacije osmoreceptorjev in baroreceptorjev, glavna naloga pa je vzdrževanje osmolarnosti in ustreznega volumna, slednjega včasih tudi za ceno spremenjene osmolarnosti (17).



Slika 5: Ključni stimulusi, mehanizmi in učinki v homeostazi vode in soli. Po vnosu čiste soli sledijo koraki vzdolž rdečih puščic, po vnosu soli in vode v izotoničnem razmerju koraki vzdolž oranžnih puščic ter po vnosu čiste vode koraki vzdolž modrih puščic. Povzeto po (21).

Legenda: ADH – antidiuretični hormon; AT II – angiotenzin II; ANF – atrijski natriuretični faktor; VH_2O – volumen vode; $[\text{Osm}]$ – osmolarnost.

Hierarhično je torej uravnavanje volumna nad uravnavanjem osmolarnosti, pa tudi nad uravnavanjem kislinsko-bazičnega ravnovesja, kot pokaže primer t. i. paradoksnе acidurije pri hipovolemiji po bruhanju, ki poslabša presnovno alkalozo. Pri uravnavanju izločanja ADH je občutljivost osmoreceptorjev bistveno večja (sprememba osmolarnosti za 1–2 %) od občutljivosti baroreceptorjev (sprememba volumna ali srednjega arterijskega tlaka za 5–10 %).

Pri povečevanju volumna vode učinkom ADH pomaga tudi povečan vnos preko mehanizma žeje. Glavni regulator bilance NaCl so prav tako ledvice, ki v primeru povečanega vnosa povečajo izločanje NaCl (natriureza) in v primeru manjšega vnosa NaCl zadržujejo. Poudariti moramo, da Na^+ kot glavni zunajcelični topljenec ključno določa tudi koncentracijo Cl^- ter s tem celokupno količino osmotsko aktivnih delcev v zunajceličnem prostoru. Zaradi natančne regulacije osmolarnosti določa tudi volumen zunajceličnega prostora in efektivni volumen krvi, ta pa polnitev srca, tlak v desnem atriju in minutni volumen srca ter s tem srednji arterijski tlak. Ta po več poteh vpliva na aktivnost sistema renin-angiotenzin II-aldosteron (RAAS), ki je glavni regulator ledvičnega izločanja in zadrževanja Na^+ . Pri hipervolemiji se poleg inhibicije RAAS natriureza tudi aktivno poveča preko atrijskega natriuretičnega faktorja (Slika 4) (17,21).

Ob povečanem vnosu NaCl se pojavita antagonistična vpliva na izločanje ADH, saj povečanje osmolarnosti stimulira izločanje ADH (in žejo preko osmoreceptorjev) in s tem antidiurezo, medtem ko hipervolemija (zaradi prehoda tekočine iz znotrajceličnega prostora) inhibira izločanje ADH in s tem spodbuja diurezo. Razvoj diureze je zato po vnosu čiste soli počasnejši kot po vnosu čiste vode ali kombinacije vode in soli.

Zadnjega od izzivov rešujejo številni različni organski sistemi pod vplivom številnih različnih hormonov, katerih vloge se od enega do drugega specifičnega topljenca tudi razlikujejo. Za ilustracijo samo omenimo homeostazo kalcijevih in fosfatnih ionov, ki vključuje kot efektorske organe poleg ledvic vsaj še prebavni trakt in kostnino, od hormonov pa vsaj vitamin D, parathormon in kalcitonin, pri čemer parathormon spodbuja reabsorpcijo kalcijevih ionov in izločanje fosfatnega aniona v ledvicah. Homeostaza specifičnih topljencev presega okvire tega prispevka, prav tako pa se v pričujočem prispevku v zvezi s prvima dvema izzivoma, to je homeostazo vode in Na^+ , omejujemo na zgornjo kratko razlago hormonske regulacije, predvsem pa na grafično analizo sprememb volumna in koncentracije Na^+ v prehodnem in ravnovesnem stanju ter na patofiziološko logiko sprememb v okviru najpogostejših

motenj. Organe in hormone, ki sodelujejo pri normalni in patofiziološki homeostazi, zavoljo preglednosti omenjamo le, kolikor je nujno potrebno. Slednji so namreč v učbenikih in prispevkih tipično pokriti veliko bolje od logičnega kvantitativnega in grafičnega razumevanja, na katerega se osredotočamo v prispevku (4,17,21,23).

PATOFIZIOLOGIJA NAJPOGOSTEJŠIH NERAVNOVESIJ VODE IN Na^+

Za razumevanje prehodnih in stacionarnih stanj, ki se pojavijo pri motnjah volumna in celokupne koncentracije topljencev, moramo upoštevati nekaj osnovnih principov, ki veljajo v vseh primerih, in sicer: (i) motnje delujejo zmeraj v zunajceličnem prostoru, saj ta edini neposredno komunicira z zunanjim okoljem, in povzročijo prehodno neravnovesje med zunajceličnim in znotrajceličnim prostorom; (ii) topljenci med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom praktično nikdar ne prehajajo; (iii) voda prehaja med obema prostoroma po principu osmoze, torej iz prostora, kjer je njena koncentracija višja (in koncentracija topljencev nižja), v prostor, kjer je njena koncentracija nižja (in koncentracija topljencev višja); (iv) prehajanje vode vodi v vzpostavitev stacionarnega stanja, v katerem imata znotrajcelični in zunajcelični prostor enaki koncentraciji, a ne nujno normalni. Glede na to, ali je koncentracija zunajceličnega prostora enaka normalni (izotonična, $[\text{Na}^+] = 135\text{--}145 \text{ mOsm}$), nižja od normalne (hipotonična, $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mOsm}$) ali višja od normalne (hipertonična, $[\text{Na}^+] > 145 \text{ mOsm}$) in ali se pri posamezni motnji volumen zunajceličnega prostora zmanjša (dehidracija) ali poveča (hiperhidracija), razlikujemo šest različnih patofizioloških stanj: izotonično dehidracijo in hiperhidracijo, hipotonično dehidracijo in hiperhidracijo ter hipertonično dehidracijo in hiperhidracijo (17,21).

V splošnem je normalno stanje samo izotonična normohidracija; tudi hipotonična in hipertonična normohidracija sta patološki, a je prva navadno prisotna skoraj izključno pri sindromu neustreznega izločanja ADH, pa še v tem primeru navadno ob blagi hiperhidraciji, druga pa akutno, na primer ob infuziji NaHCO_3 , zato jih tukaj ne obravnavamo podrobneje oziroma sindrom neustreznega izločanja ADH (angl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) omenjamo med hiperhidracijami. Pomembno je tudi upoštevati, da je v času razvite dehidracije lahko bilanca soli in vode negativna in stacionarno stanje še ni doseženo, ampak se dehidracija stopnjuje, lahko pa je bilanca ničelna in dehidracija stabilna. Podobno velja za hiperhidracijo.

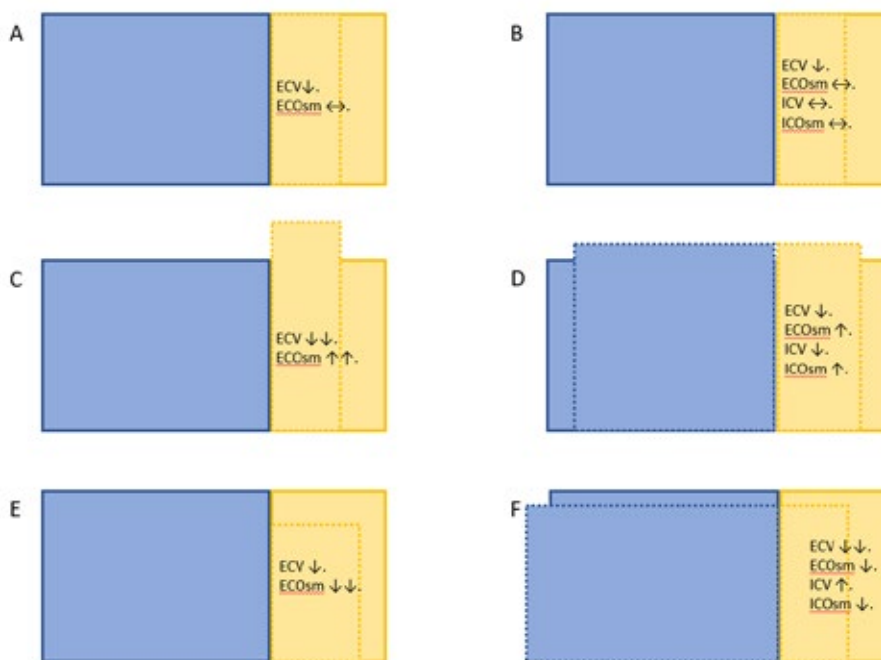
DEHIDRACIJA

Pri **izotonični dehidraciji** se iz zunajceličnega prostora sorazmerno izgubljata Na^+ in voda oziroma se izgubi izotonična raztopina, tako da se toničnost zunajceličnega prostora ne spremeni. Klinični primeri takšne motnje bi bili izguba krvi ali izotonične izgube zaradi bruhanja, driske, fistul, znojenja, opeklin ali izgube preko ledvic v sklopu hipoaldosteronizma, Fanconijevega sindroma, diuretikov ali osmotske diureze, na primer pri sladkorni bolezni. Ker se pri tej motnji ne pojavi koncentracijska razlika med obema prostoroma, voda ne prehaja preko celičnih membran in znotrajcelični prostor ostane nespremenjen. Vrednosti tipičnih parametrov v stacionarnem stanju tako kot za ostale dehidracije povzemamo na Sliki 5. Zanimivost te motnje je, da ni razlike med prehodnim stanjem in stacionarnim stanjem (primerjaj Sliki 6A in 6B) (17,21).

Pri **hipertonični dehidraciji** se iz zunajceličnega prostora izgubi več vode kot Na^+ , zato zunajcelični prostor postane hipertoničen glede na znotrajcelični prostor (Slika 6C). To povzroči premik vode iz znotrajceličnega prostora v zunajcelični prostor, kar popravi volumen in koncentracijo topljencev v zunajceličnem prostoru (Slika 6D). Ob tem se zmanjša volumen in zviša koncentracija topljencev v znotrajceličnem prostoru. Klinični primeri hipertonične dehidracije so izguba hipotonične tekočine pri znojenju, ob hiperventilaciji, zaradi bruhanja ali driske in diabetes

insipidus z izgubo hipotoničnega urina zaradi izpada koncentracijske sposobnosti ledvic ob pomanjkanju hormona (centralni tip) ali defektu receptorjev (periferni tip). Hipertonična dehidracija je pogosta tudi ob manjšem pitju vode (hipodipsiji), ki nima nujno očitnega vzroka ali je posledica poškodbe hipotalamusa (17,21,26).

Pri **hipotonični dehidraciji** se iz zunajceličnega prostora izgubi več Na^+ kot vode, zato postane glede na znotrajcelični prostor hipotoničen (Slika 6E). Voda zato prehaja v znotrajcelični prostor. Ob tem se koncentracija zunajceličnega prostora popravi, volumen pa dodatno zmanjša. Hkrati se zniža koncentracija in zveča volumen znotrajceličnega prostora (Slika 6F). Klinični primeri hipotonične dehidracije so praktično enaki kot pri izotonični dehidraciji. Hipotonična dehidracija se pojavi ob nadomeščanju proste vode v primeru izotoničnih izgub (potenje). Prav tako baroreceptorji ob izotonični dehidraciji stimulirajo sproščanje ADH, zato se v ledvicah kljub normalni osmolarnosti poveča reabsorpcija vode (premik občutljivosti zaradi hipovolemije). Povečana reabsorpcija Na^+ zaradi zvišane koncentracije aldosterona po hipovolemiji je lahko v teh stanjih povečana nezadostno, saj izločanje aldosterona začne omejevati nastajajoča hipokalemija. Iz navedenih razlogov ne preseneča, da je najbolj klasičen primer hipotonične dehidracije hipoaldosteronizem (17,21,26).



Slika 6: Darrow-Yannetovi diagrami pri izotonični (A in B), hipertonični (C in D) in hipotonični dehidraciji (E in F). Levo so prehodna stanja in desno stacionarna stanja. Puščice prikazujejo smeri sprememb ključnih ocenjenih ali izmerjenih parametrov.

Legenda: ECV – volumen zunajceličnega prostora; ICV – volumen znotrajceličnega prostora;

ECOsm – koncentracija zunajceličnega prostora; ICOsm – koncentracija znotrajceličnega prostora.

HIPERHIDRACIJA

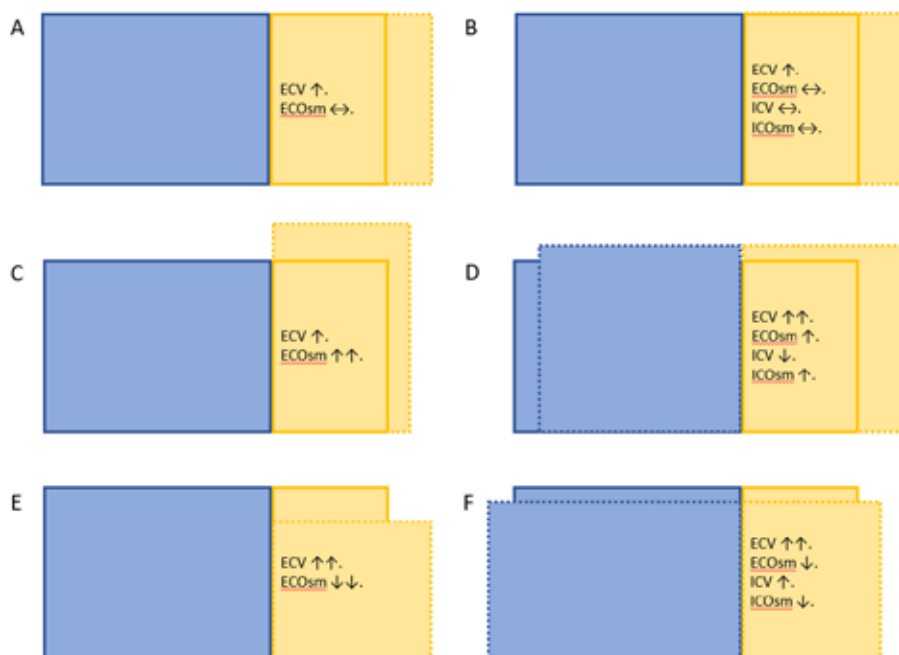
Pri **izotonični hiperhidraciji** se v zunajcelični prostor sorazmerno dodajata Na^+ in voda oziroma izotonična raztopina, tako da se toničnost raztopine ne spremeni. Klinični primer takšne motnje bi bila infuzija izotonične (0,9-odstotne) raztopine NaCl. Ker se pri tej motnji ne pojavi koncentracijska razlika med obema prostoroma, voda ne prehaja preko celičnih membran in znotrajcelični prostor ostane nespremenjen. Vrednosti tipičnih parametrov v stacionarnem stanju tako kot za ostale hiperhidracije povzemamo na Sliki 5. Podobno kot pri izotonični dehidraciji je zanimivost te motnje, da ni razlike med prehodnim in stacionarnim stanjem (primerjaj Sliki 7A in 7B) (17,21).

Pri **hipertonični hiperhidraciji** se v zunajcelični prostor doda več Na^+ kot vode, zato zunajcelični prostor postane hipertoničen glede na znotrajcelični prostor (Slika 7C). To povzroči premik vode iz znotrajceličnega prostora v zunajcelični prostor, kar še poveča volumen, a popravi koncentracijo topljencev v zunajceličnem prostoru (Slika 7D). Ob tem se zmanjša volumen in zviša koncentracija topljencev v znotrajceličnem prostoru, podobno kot pri hipertonični dehidraciji (primerjaj Sliki 6D in 7D). Klinični primeri so neustrezno intravensko nadomeščanje tekočin z infuzijami hipertonične (npr. 3-odstotne) raztopine NaCl, zastrupitev s soljo, hiperaldosteronizem in Cushingova bolezen (17,21,26).

Pri **hipotonični hiperhidraciji** se v zunajcelični prostor doda več vode kot Na^+ , zato postane glede na znotrajcelični prostor hipotoničen (Slika 7E). Voda zato prehaja v znotrajcelični prostor. Ob tem se koncentracija in volumen zunajceličnega prostora popravita. Hkrati se zniža koncentracija in zveča volumen znotrajceličnega prostora (Slika 7F). Klinični primeri hipotonične hiperhidracije so psihogena polidipsija in sindrom neustreznega izločanja ADH (Schwartz-Bartterjev sindrom), ledvična odpoved, nefrotski sindrom, ciroza jeter in srčno popuščanje (17,21,26).

ZAKLJUČEK

Grafični pristopi ob upoštevanju ustrezne mere kompleksnosti omogočajo uporabo in dobro prenosljivost osnovnega znanja fiziologije v klinično okolje. Davenportov diagram z izobarami za karbonatni sistem in Van Slykovimi črtami za nekarbonatni sistem omogoča kvantitativno razumevanje akutnih in kroničnih respiratornih in presnovnih motenj, oceno ustreznosti oziroma zadostnosti kompenzatornih odzivov ter v primeru odstopanja od predvidenih sprememb ugotovitev t.i. mešane motnje. Z Darrow-Yannetovimi diagrami grafično klasificiramo motnje homeostaze vode in Na^+ na hipotonične, izotonične in hipertonične dehidracije ter hiperhidracije, prav tako pa lahko vizualiziramo prehodno stanje in stacionarno stanje



Slika 7: Darrow-Yannetovi diagrami pri izotonični (A in B), hipertonični (C in D) in hipotonični (E in F) hiperhidraciji. Levo so prehodna stanja in desno stacionarna stanja. Puščice prikazujejo smeri sprememb ključnih ocenjenih ali izmerjenih parametrov.

Legenda: ECV – volumen zunajceličnega prostora; ICV – volumen znotrajceličnega prostora; ECOsm – koncentracija zunajceličnega prostora; ICOsm – koncentracija znotrajceličnega prostora.

za zunajcelični in znotrajcelični prostor ter bolje razumemo, ali homeostatski sistem vzročno ali kompenzatorno deluje predvsem v smeri zadrževanja ali izločanja vode in Na^+ .

LITERATURA

1. Stožer A, Slak Rupnik M. Akutna respiracijska acidoza in alkalozna – sodobna kvantitativna interpretacija. Acute respiratory acidosis and alkalosis – a modern quantitative interpretation. Zdrav Vestn. 2014; 83: 147–57.
2. Ribarič S. Motnje acidobaznega ravnovesja. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2008. p. 27–37.
3. Deetjen P, Lichtwarck-Aschoff M. Säure-Base-Haushalt aus der Perspektive von P. Stewart. Anaesthesist. 2007; 56: 1185–200.
4. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy physiology. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric nephrology. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009.
6. Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. J Appl Physiol. 1999; 86: 326–34.
7. Davenport HW. The ABC of acid-base chemistry: the elements of physiological blood-gas chemistry for medical students and physicians. Chicago: University of Chicago Press; 1974.
8. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. New Eng J Med. 2014; 371: 1434–45.
9. Wooten EW. Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartments systems with application to human blood. J Appl Physiol. 2003; 95: 2333–44.
10. Wooten EW. The standard strong ion difference, standard total titratable base, and their relationship to the Boston compensation rules and the Van Slyke equation for extracellular fluid. J Clin Monit Comput. 2010; 24: 177–88.
11. Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. Adv Physiol Educ. 2009; 33: 275–81.
12. Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol. 2010; 21: 920–3.
13. Deetjen P, Lichtwarck-Aschoff M. Praktische Diagnostik des Säure-Base-Haushalts. Anaesthesist. 2012; 61: 989–1000.
14. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care. 2000; 4: 6–14.
15. Deetjen P, Lichtwarck-Aschoff M. Praktische Diagnostik des Säure-Base-Haushalts. Anaesthesist. 2012; 61: 1067–78.
16. Costanzo LS. Physiology. Amsterdam: Elsevier; 2018.
17. Ribarič S. Motnje presnove vode in Na^+ . In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2008. p. 27–37.
18. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. Pediatrics. 1961; 28: 169–81.
19. Bianchetti MG, Simonetti GD, Bettinelli A. Body fluids and salt metabolism – part I. It J Pediatr. 2009; 35: 36.
20. Friis-Hansen B. Changes in body water compartments during growth. Acta Paediatr Suppl. 1957; 46 (suppl 110): 1–68.
21. Greger R, Windhorst U. Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1996.
22. Morgan DB. Body water, sodium, potassium and hydrogen ions: some basic facts and concepts. Clin Endocrinol Metabol. 1984; 13: 233–47.
23. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
24. Darrow DC, Hellerstein S. Interpretation of certain changes in body water and electrolytes. Physiol Rev. 1958; 38: 114–37.
25. Darrow DC, Yannet H. The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte. J Clin Invest. 1935; 14: 266–75.
26. Peruzzo M, Milani GP, Garzoni L, Longoni L, Simonetti GD, Bettinelli A, et al. Body fluids and salt metabolism – part II. It J Pediatr. 2010; 36: 78.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Andraž Stožer, dr. med.

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Inštitut za fiziologijo

Taborska ulica 8, 2000 Maribor

E-mail: andraz.stozer@um.si

PRISTOP K DIAGNOSTICIRANJU IN ZDRAVLJENJU HIPONATREMIJE IN PRESNOVNE ACIDOZE PRI INTERNISTIČNEM BOLNIKU

AN APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPONATRAEMIA AND METABOLIC ACIDOSIS IN AN INTERNAL MEDICINE PATIENT

Tadej Petreski ^{1,2}, Nejc Piko ^{2,3}, Sebastjan Bevc ^{1,2}

¹ Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

² Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

³ Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja so pri odraslih pogosta stanja, ki neredko zahtevajo bolnišnično zdravljenje. Same motnje sicer niso bolezensko stanje, saj so posledica vzročnih bolezni, ki jih je potrebno diagnosticirati in ciljno zdraviti. Za pomoč pri obravnavi bolnikov so razvili protokole za simptomatsko in/ali urgentno zdravljenje motenj, s katerimi pridobimo čas do dokončnega diagnosticiranja in oskrbe. V prispevku predstavljamo obravnavo hiponatremije in presnovne acidoze pri internističnem bolniku.

Ključne besede: hiponatremija, presnovna acidoza, motnje elektrolitov, odrasli, interna medicina.

ABSTRACT

Disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis are very common findings in adults that often require in-hospital management. They themselves are not illnesses, but a consequence of underlying diseases that must be diagnosed and treated. To help with patient treatment, several protocols have been introduced for symptomatic/emergent treatment of the disorders present, which gain time for the patient until the diagnostic workup and treatment are finished. In this article, we will describe the management of hyponatraemia and metabolic acidosis in internal medicine patient.

Key words: hyponatraemia, metabolic acidosis, electrolyte disorders, adults, internal medicine.

HIPONATREMIJA

Serumska koncentracija natrija (Na^+) pri zdravem človeku se giblje med 135 mmol/l in 145 mmol/l. Stanje, ko se koncentracija Na^+ zniža pod 135 mmol/l, imenujemo hiponatremija, stanje, ko koncentracija poraste nad 145 mmol/l, pa hipernatremija (1). Hiponatremija je najpogostejša motnja pri hospitaliziranih bolnikih. Prisotna je v 15–22 % in je posledica presežka vode glede na Na^+ . Pri obravnavi bolnika moramo najprej izključiti lažno hiponatremijo, ki je lahko posledica premika vode ali posledica laboratorijskega načina določanja koncentracije Na^+ (pseudohiponatremija). Do napak pri merjenju lahko pride pri hiperlipidemijah ali paraproteinemijah, do translokacije vode pa pri povečanju topljencev, ki ne prehajajo prosto skozi celično membrano (glukoza, manitol, glicin), torej pri hiperglikemiji ali po operacijah,

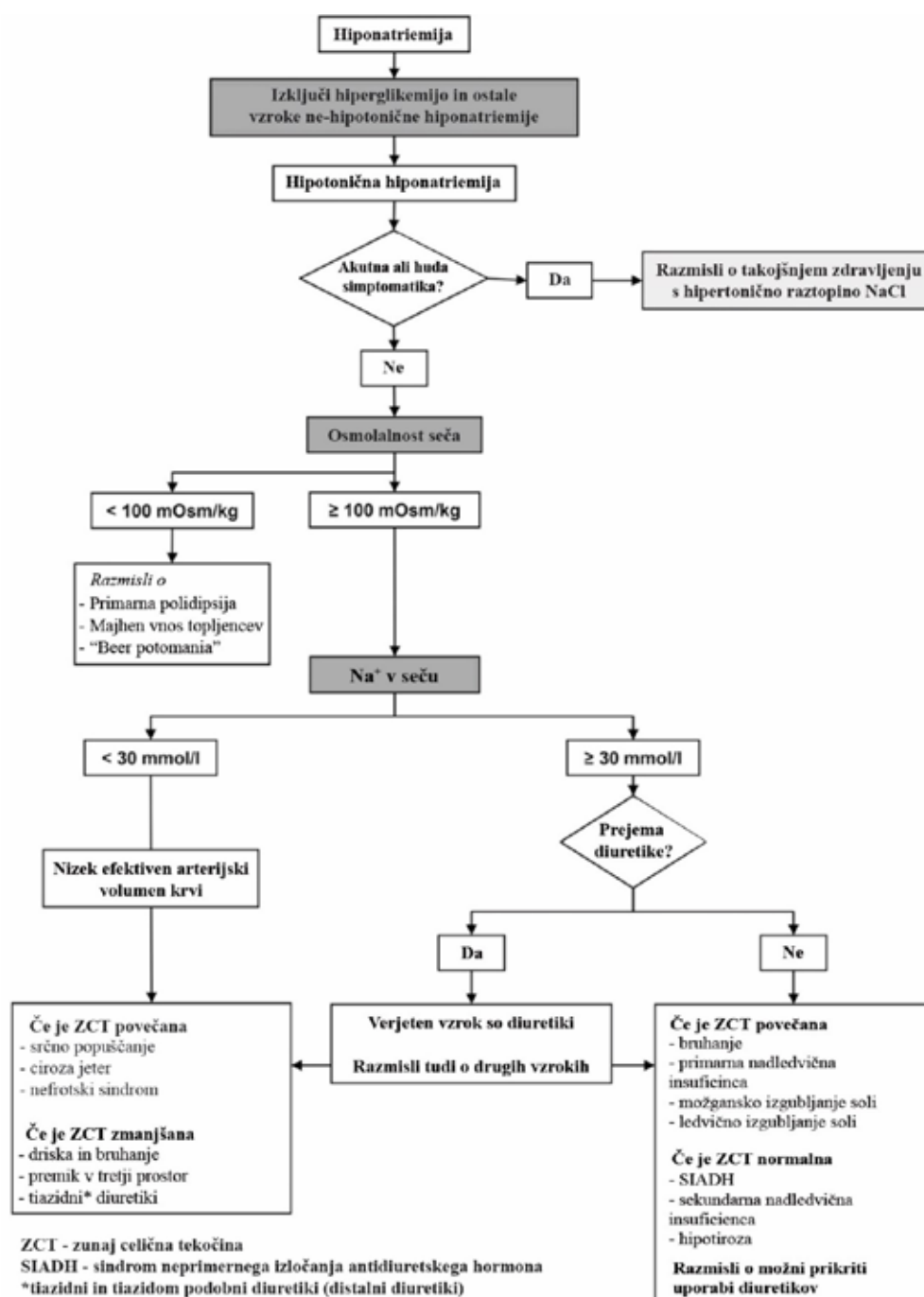
pri katerih uporabljajo različne raztopine (npr. pri transuretralni odstranitvi prostate, TURP). Pri potrjevanju prave hiponatremije si lahko pomagamo z določitvijo serumske osmolalnosti, ki mora biti $< 275 \text{ mOsm/kg}$ (1).

Simptomatska hiponatremija je običajno akutna (nastane v manj kot 48 urah) in jo moramo zdraviti takoj. Simptomi so večinoma nevrološki ter se stopnjujejo od slabosti in bruhanja do letargije, glavobola, zmedenosti in mišičnih krčev. V hudih primerih lahko pride tudi do možganskega edema, konvulzij, kome, herniacije možganskega debla in nevrogenega pljučnega edema (2). Tako evropske smernice kot tudi ameriške smernice priporočajo uporabo 3 % NaCl, a se razlikujejo v količini in času odmerjanja. Evropske smernice ob hudih simptomih priporočajo uporabo 150 ml 3 % NaCl v 20 minutah, kar lahko ponovimo 2- do 3-krat. Pri zmernih simptomih uporabimo le eno infuzijo 150 ml 3 % NaCl (3).

Pri kronični hiponatremiji sta nastanek težav in zdravljenje bolj dolgotrajna. Pomagamo si s preiskavami seča, pri čemer nas zanimata predvsem osmolalnost seča in koncentracija Na^+ v seču. V primeru nizke osmolalnosti seča ($< 100 \text{ mOsm/kg}$) so vzroki bodisi prevelik vnos tekočine (primarna polidipsija), premajhen vnos topljencev (*angl.* tea and toast syndrome) ali njuna kombinacija (*angl.* beer potomania) (3,4).

Pri povišani osmolalnosti seča ($> 100 \text{ mOsm/kg}$) preverimo vrednost Na^+ v seču. Znižana koncentracija ($< 30 \text{ mmol/l}$) nakazuje nizek efektivni arterijski volumen krvi. Klinično je pomembno razlikovanje med

hiponatremijo glede na volumsko stanje bolnika, pri čemer poznamo hipervolemično, euvolemično in hipovolemično hiponatremijo. Pri nizki vrednosti Na^+ v seču ($< 30 \text{ mmol/l}$) in hipervolemiji posumimo na srčno popuščanje, cirozo ali nefrotski sindrom, pri hipovolemiji pa na izgubo vode in topljencev zaradi driske, bruhanja, premika tekočine v tretji prostor ali uporabo diuretikov. Pri povišani vrednosti Na^+ v seču ($> 30 \text{ mmol/l}$) moramo preveriti, ali bolnik prejema diuretike (predvsem tiazidne in tiazidom podobne), ki so pogost vzrok hiponatremije. Pri visoki vrednosti Na^+ v seču ($> 30 \text{ mmol/l}$) in hipovolemiji posumimo na primarno nadledvično insuficienco, bruhanje, izgubo soli preko ledvic



Slika 1: Preveden algoritem diagnosticiranja hiponatremije (4).

ali zaradi možganov (*angl.* renal salt wasting ali cerebral salt wasting). Ob normovolemiji posumimo na sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*angl.* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH), sekundarno nadledvično insuficienco ali hipotireozo (3,4). Algoritem postopanja pri diagnosticiranju so objavili v evropskih smernicah za hiponatremijo leta 2014 (Slika 1).

Bolnikom, ki so prvič obravnavani zaradi hiponatremije in pri katerih iz anamneze ne moremo izluščiti vzroka, opravimo hitri adrenokortikotropni hormonski (ACTH) test in določimo tiroideo stimulirajoči hormon (TSH) ter ščitnične hormone (T3 in T4). Pri diagnosticiranju SIADH si lahko ob navedenih merilih dodatno pomagamo z določitvijo vrednosti serumskega urata (< 238 mmol/l), deležem izločanja urata v seču (> 10 %), s prisotnostjo neustrezno povišanih vrednosti plazemskega vazopresina ali kopeptina, s slabšanjem hiponatremije ob infuziji fiziološke raztopine ali z nenormalnim odzivom na obremenitev z vodo (bolnika obremenimo z 20 ml/kg vode, v 4 urah izloči < 80 % vode in ob tem seča ne razredči na < 100 mOsm/kg) (2).

Če je mogoče, bolezen zdravimo vzročno, do postavitve diagnoze pa simptomatsko in empirično. Pri hipovolemični hiponatremiji nadomeščamo kristaloide intravensko, pri euvolemični in hipervolemični hiponatremiji pa omejimo vnos tekočin ter po potrebi uporabimo diuretik zanke (furosemid). Ob SIADH se poslužujemo dosoljevanja hrane, zunaj Slovenije pa so na voljo tudi tablete NaCl in sečnine, ki se priporočajo v odmerku 0,25–0,5 g/kg/dan (7,5–90 g/dan). Sečnina se izloči preko ledvic, poveča koncentracijo topljencev v seču in s tem očistek proste vode. Evropske smernice pri zdravljenju hiponatremije odsvetujejo uporabo vaptanov, sicer pa v Združenih državah Amerike (ZDA) lahko uporabljajo selektivni vazopresinski V2 receptor inhibitor tolvaptan v odmerku 15 mg dnevno, ki ga titriramo do 60 mg dnevno (2,3).

Pri zdravljenju hiponatremije je ključno, da zagotovimo počasno povečevanje vrednosti serumskega Na^+ , ki prvi dan ne sme preseči 10 mmol/l, od drugega dne dalje pa ne več kot 8 mmol/l, saj lahko prehiter dvig povzroči nepovratno osmotsko demielinizacijo (4,5). Ob prekoračitvi predlagane meje dviga serumskega Na^+ priporočamo infuzijo tekočine brez elektrolitov (npr. 5 % glukoze), po potrebi tudi dezmopresin intravensko (3).

PRESNOVNA ACIDOZA

Za normalno celično presnovo in delovanje sta ključnega pomena homeostaza kislinsko-bazičnega ravnovesja in

uravnava vrednosti pH. Arterijska vrednost pH je v krvi strogo uravnana med pH 7,36 in pH 7,44, znotrajcelična vrednost pH pa je večinoma približno 7,20. To dosežemo s številnimi mehanizmi, med katerimi je nedvomno najpomembnejši bikarbonatni puferski sistem. V njem sodelujejo pljuča z izločanjem ali zadrževanjem CO_2 ter ledvice z izločanjem, zadrževanjem in ustvarjanjem HCO_3^- (6). Presnovna acidoza je stanje, pri katerem pride do znižanja vrednosti pH zaradi zmanjšanja količine HCO_3^- . Vzroki so številni, najpogostejši pa so i) čezmerno nastajanje kislin v presnovi, ii) povečan vnos kislin (zastrupitve), iii) izguba baz preko prebavil ali sečil ali iv) zmanjšano izločanje kislin iz telesa (7). Presnovna acidoza povzroči povečanje ventilacije, s čimer pljuča poskušajo izločiti CO_2 in tako povzročijo kompenzatorno respiratorno alkalozo, ki zmanjša motnjo v kislinsko-bazičnem ravnovesju. Do maksimalnega dihalnega odziva pride običajno v 12–24 urah od akutno nastale motnje v presnovnem ravnovesju. Zdrav posameznik lahko v tem času doseže znižanje pCO_2 do približno 1,5 kPa (6).

Obravnava bolnika z motnjo v kislinsko-bazičnem ravnovesju se prične s skrbno anamnezo, pri čemer se osredotočimo na izgubo ali pribitek telesnih tekočin, zaužite snovi in prisotnost kroničnih bolezni, kot so kronična ledvična bolezen (KLB) ali kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (8). Simptomi so odvisni od hitrosti nastanka motenj, pri čemer velja, da so akutno nastale motnje bolj simptomatske. Lahko se pojavijo glavobol, slabost, bruhanje, utrujenost, inapetenca, bolečine v trebuhu, kostna bolečina, tahipneja (Kussmaulovo dihanje), motnje srčnega ritma in motnje zavesti (7). Izmed krvnih preiskav opravimo analizo elektrolitov, dušičnih retentov, določitev albuminov in plinsko analizo krvi. V zadnjih časih se uveljavlja predvsem plinska analiza venske krvi (PAVK), zlati standard pa je še vedno plinska analiza arterijske krvi (PAAK). Pomagamo si lahko z določitvijo vrednosti pH seča in elektrolitov v seču. Iz navedenih podatkov izračunamo še anionsko vrzel v plazmi in seču ter osmolalno vrzel plazme (7,8).

Če je v PAAK prisotno znižanje pH in HCO_3^- , govorimo o presnovni acidozi. Oceniti moramo ustreznost dihalnega odgovora, pri čemer za vsako znižanje HCO_3^- za 1,0 mmol/l pričakujemo znižanje pCO_2 za 0,16 kPa. Če je znižanje manjše, je motnji pridružena še sekundarna respiratorna acidoza, če je večje, pa sekundarna respiratorna alkalozo (7).

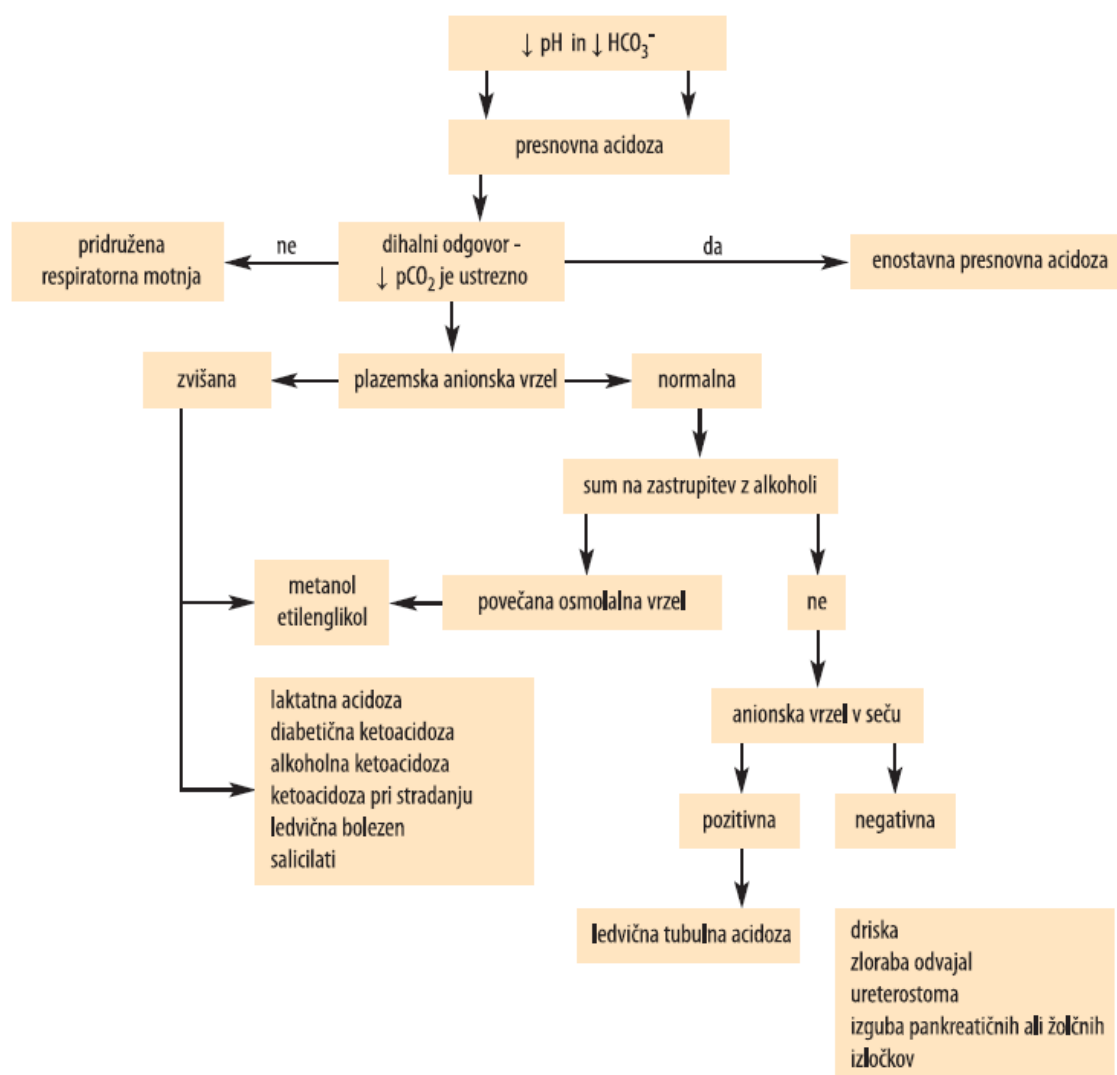
Pri ugotavljanju vzroka si pomagamo z določitvijo oz. izračunom anionske vrzeli, ki nam poda informacijo o anionih, ki jih rutinsko ne moremo izmeriti. To storimo tako, da od koncentracije serumskega Na^+ odštejemo

seštevek serumske koncentracije klorida in HCO_3^- . Pričakovana vrednost je 12 ± 2 mmol/l in je zmanjšana ob hipoalbuminemiji. Če anionska vrzel znaša > 30 mmol/l, zanesljivo govorimo o presnovni acidozi z zvečano anionsko vrzeljo, če je manjša, predvsem < 20 mmol/l, pa o presnovni acidozi z normalno anionsko vrzeljo ali hiperkloremični presnovni acidozi (7).

Ob presnovni acidozi z zvečano anionsko vrzeljo so v telesu prisotni novonastali ali vneseni anioni. Pri iskanju vzroka si pomagamo s številnimi akronimi, kot so **MUDPILES CAT** (metanol, uremija, diabetična ketoacidoza, paraldehyd, izoniazid/železo (*angl.* iron), laktat, etanol/etilenglikol, salicilati/aspirin, ogljikov monoksid (*angl.* carbon monoxide), aminoglikozidi, teofilin), **SLUMPED** (salicilati, laktat, uremija, metanol, paraldehyd, etilenglikol, diabetična ketoacidoza) in **GOLD MARK** (glikoli (etilenglikol in propilenglikol), oksoprolin, L-laktat, D-laktat, metanol, aspirin/salicilati, renalna (ledvična) odpoved/rabdomioliza, ketoacidoza (alkohol, sladkorna bolezen)) (7,8). Pri

hiperkloremični presnovni acidozi oz. presnovni acidozi z normalno anionsko vrzeljo moramo ugotoviti, ali gre za ledvične ali neledvične izgube HCO_3^- ionov. Pomagamo si z določitvijo anionske vrzeli seča $[(\text{Na}^+) + (\text{K}^+) - (\text{Cl}^-)]$ v seču]. Če je anionska vrzel seča < 0 , pomeni, da ledvice izločajo presežek anionov in se ustrezno odzovejo. Izgube so tako neledvične, najpogostejši vzroki pa so driska, zloraba odvajal ali drenaža iz tankega črevesa ali trebušne slinavke. Če je anionska vrzel seča > 0 , ledvice ne izločajo anionov (amonijaka) in je vzrok nastanka ledvični, lahko zaradi ledvične tubulne acidoze ali KLB. Pomagamo si lahko tudi z določitvijo vrednosti pH seča, pri čemer ledvice ob akutni motnji kislinsko-bazičnega stanja prenehajo izločati HCO_3^- , zato seč postane kisel, vrednost pH pa se zniža pod 5,5 (7).

Pri sumu na zastrupitev z alkoholi sprva ugotavljamo hiperkloremično presnovno acidozo. Ob razgradnji alkoholov se anionska vrzel poveča, zato si lahko pomagamo z določitvijo osmolalne vrzeli, saj so alkoholi osmotsko aktivni. Od izmerjene osmolalnosti odštejemo dvakratnik



Slika 2: Algoritem diagnosticiranja presnovne acidoze (7).

serumske koncentracije Na^+ ter enkratnik serumske koncentracije glukoze in sečnine. Pričakovana vrednost je 10–15 mOsm/kg vode, vrednosti > 25 mOsm/kg vode pa kažejo na zaužitje osmotsko aktivnih učinkovin (7). Pristop k diagnosticiranju presnovne acidoze prikazujemo na Sliki 2.

Pri zdravljenju bolnika je ključno, da prepoznamo etiološki vzrok presnovne acidoze. Pri hudi presnovni acidozi ($\text{pH} < 7,15$ in $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/l) s cirkulatorno nestabilnostjo, akutni ledvični okvari s hiperkalemijo ali hkratni anuriji in hipervolemiji, ki se ne odzivata na diuretično zdravljenje, ter ob zastrupitvah bolnika urgentno hemodializiramo. Če navedeni pogoji niso izpolnjeni, se lahko ob hudi presnovni acidozi odločimo za intravensko dajanje natrijevega bikarbonata (NaHCO_3) in praviloma nadomeščamo po 100 ml 1M NaHCO_3 skupaj s 5 % glukozo, s čimer zmanjšamo obremenitev z Na^+ . Cilj je dvigniti vrednost pH nad 7,2. Problematici so predvsem bolniki s slabim izdihavanjem CO_2 (npr. bolniki s KOPB), pri katerih zastajanje CO_2 , ki nastane ob infuziji NaHCO_3 , vodi v respiratorno acidozo (7). Če je prisotna kronična presnovna acidoza (npr. pri bolnikih s KLB), se lahko poslužujemo nefarmakoloških, tj. prehranskih ukrepov, ali nadomeščamo HCO_3^- peroralno. Izsledki številnih raziskav kažejo, da je presnovna acidoza pri bolnikih s KLB povezana z demineralizacijo kosti, katabolizmom mišic in večjim tveganjem napredovanja KLB in smrtnosti (9). Prehransko ukrepanje temelji na omejitvi vnosa beljakovin na 0,8–1 g/kg telesne teže ter uživanju živil, bogatih z bazami (zelenjava in sadje, rozine, špinača), ter vina, kave in olja. Žal omenjena živila praviloma vsebujejo večje količine kalija, kar lahko pri bolnikih s KLB vodi v hiperkalemijo (10,11). V tem primeru preostane le nadomeščanje HCO_3^- , ki je v Sloveniji na voljo kot NaHCO_3 v 500 mg kapsulah. Terapijo odmerjamo postopno, dokler ne vzpostavimo serumske vrednosti CO_3^- vsaj nad 22 mmol/l, idealno 24–26 mmol/l. Vrednosti $\text{HCO}_3^- > 26$ mmol/l so povezane s poslabšanjem srčnega popuščanja in povečano smrtnostjo (9,10). Nadomeščanje HCO_3^- pričnemo z nizkimi odmerki in jih titriramo do odmerka 3 x 5 kapsul dnevno.

ZAKLJUČEK

Motnje v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja so pri odraslih pogosta stanja, ki so lahko tudi smrtno nevarna. Pri urgentnem ukrepanju si pomagamo s protokoli zdravljenja. Dokončna oskrba bolnikov zahteva široko diferencialnodiagnostično razmišljanje, saj je odvisna od poznavanja etiologije bolezenskega stanja, ki vodi v motnjo ravnovesja elektrolitov, tekočin ali kislinsko-bazičnega stanja.

LITERATURA

1. Kovač D. Motnje v presnovi vode in natrija. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., eds. Bolezni ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo; 2014.
2. Seay NW, Leichner RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity – hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020;75: 272–86.
3. Hoon EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1340–9.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014; 170: G1–47.
5. Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13: 641–9.
6. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10: 2232–42.
7. Borštnar Š, Lindič J. Presnovna acidoza. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, et al., eds. Bolezni ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo; 2014.
8. Seifter JL, Chang HY. Disorders of acid-base balance: new perspectives. Kidney Dis (Basel). 2017; 2: 170–86.
9. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 376–82.
10. Raphael KL. Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019; 74: 263–75.
11. Siener R. Dietary treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease. Nutrients. 2018; 10: 512.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., specialist internist
Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center
Maribor
Oddelek za nefrologijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-mail: sebastjan.bevc@ukc-mb.si

IZZIVI GENETSKEGA DIAGNOSTICIRANJA DEDNIH OBLIK LEDVIČNIH TUBULOPATIJ

CHALLENGES IN THE GENETIC DIAGNOSTICS OF INHERITED RENAL TUBULOPATHIES

Danijela Krgović

Laboratorij za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Ledvice vzdržujejo homeostazo tekočin in elektrolitov ter kislinsko-bazično ravnovesje, ki sta ključna za pravilno celično delovanje. Homeostazo vzdržujejo celice v ledvičnih tubulih s pomočjo med seboj povezanih proteinov za transport vode in različnih topljencev v telesni tekočinah. Dedne oblike tubulopatij so posledica okvare v eni ali več molekulah, ki skrbijo za ta transport. Klinične posledice so različne, od izoliranih stanj do hudih in življenje ogrožajočih motenj. Pri otrocih z dedno obliko tubulopatij lahko bolezen spremlja tudi zastoj v rasti in razvoju, v nekaterih primerih pa se pojavijo celo razvojno-nevrološke motnje. Diagnozo zaradi nespecifičnih ali prikritih kliničnih znakov pogosto postavimo prepozno.

Genetsko testiranje bolnikov s tubulopatijami je priporočljivo ne le zaradi potrditve klinične diagnoze, ampak tudi zaradi genetskega svetovanja in zdravljenja. Z genetskim diagnosticiranjem lahko namreč popravimo ali celo spremenimo klinično diagnozo. Zaradi pomanjkanja znanstvenih dokazov je postavitve genetske diagnoze pri dednih tubulopatijah predvsem zaradi genetske in fenotipske heterogenosti ter opredelitve natančne vloge preiskovanega gena nadvse zahtevna naloga.

V prispevku se osredotočamo na genetski vidik tubulopatij, opredeljujemo, kako genetska spoznanja prispevajo k prepoznavanju bolezni, in razpravljamo o pravilnem tolmačenju rezultatov.

Ključne besede: dedne oblike tubulopatij, molekularno diagnosticiranje, sekvenciranje naslednje generacije.

ABSTRACT

The kidneys maintain the homeostasis of fluids, electrolytes, and acid-base balance, which are crucial for proper cellular function. To play such a role, the cells in the renal tubules have different proteins to transport water and various solutes in body fluids. Inherited tubulopathies result from a defect in one or more molecules that provide this transport. The clinical consequences range from isolated conditions to severe life-threatening disorders. In children with an inherited form of tubulopathies, the disease may be accompanied by growth and developmental delay, and in some cases, neurodevelopmental disorders. The diagnosis is often made too late due to nonspecific or latent clinical signs.

Genetic testing of patients with tubulopathies is recommended, not only for confirmation of the clinical diagnosis but also for genetic counselling and treatment. The genetic diagnosis can further refine or even change the clinical diagnosis. Making a genetic diagnosis in inherited tubulopathies is a challenging task due to genetic and phenotypic heterogeneity and defining the exact role of the gene under investigation due to a lack of scientific evidence.

In this paper, we focus on the genetic aspect of tubulopathies, how genetic knowledge contributes to the identification of diseases, as well as controversies over the correct interpretation of the results obtained.

Key words: inherited tubulopathies, molecular diagnostics, next-generation sequencing.

UVOD

Ledvice vzdržujejo ravnovesje tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja kljub velikim nihanjem v prehrani, presnovi in delovanju okoljskih dejavnikov. Pri vzdrževanju homeostaze ima poglavito vlogo ledvični tubul, ki uravnava reabsorpcijo ter izločanje vode in različnih topljencev v telesnih tekočinah tako, da končni volumen urina in njegova sestava ustrezata načinu prehrane in okoljskim dejavnikom (1). V proces je vpleten niz transportnih proteinov v tubulnih epitelialnih celicah, kot so ionski kanalčki, transporterji, izmenjevalci, kotransporterji in črpalke. Njihov pomen opazimo šele, ko pride do okvare ene ali več molekul. Napake v genih, ki kodirajo proteine, odgovorne za pravilen transport, vodijo v dedne oblike tubulopatij, ki so heterogena oblika redkih bolezni (2). Trenutno poznamo več kot 50 različnih genov, katerih okvare vodijo v tubulopatije (Tabela 1), njihov seznam pa se še dopolnjuje (2–6). Klinične posledice so raznolike. Napake v transportnem sistemu se lahko kažejo kot izolirana izguba posameznega topljenca (npr. glukozurija), lahko pa porušena homeostaza vpliva na zelo pomembne fiziološke funkcije, kot je dihanje (3).

Pri otrocih z dedno obliko tubulopatij lahko bolezen spremlja tudi zastoj v rasti in razvoju, v nekaterih primerih pa se pojavijo celo razvojno-nevrološke motnje. Diagnozo zaradi nespecifičnih ali prikritih kliničnih znakov pogosto postavimo prepozno, zato je poznavanje fiziologije bolezni ter molekularnih osnov transportnega sistema in patofiziologije ključnega pomena za lažje prepoznavanje bolezni (1). V zadnjem desetletju se je na področju genetike razvilo novo orodje, tehnologija sekvenciranja nove generacije (*angl.* next-generation sequencing, NGS) za proučevanje prisotnosti dednih oblik tubulopatij, ter izboljšalo diagnosticiranje, zdravljenje in napoved izida bolezni bolnih otrok (1).

Tehnologija NGS je sicer postala široko dostopna tako raziskovalcem kot tudi zdravnikom in omogočila odkritje številnih novih genov, a je s seboj prinesla izzive v tolmačenju rezultatov (7–9). V prispevku želimo predstaviti genetski vidik tubulopatij, način, kako genetska spoznanja prispevajo k prepoznavanju bolezni, ter tudi polemike o pravilnem tolmačenju rezultatov.

Tabela 1: Geni, vpleteni v dedne oblike tubulopatij. Povzeto po Downie et al. (2).

Disorder	Inheritance	Gene	Protein	OMIM
Proximal tubule				
Fanconi renal tubular syndrome 1	AD	GATM	L-ARGININE:GLYCINE AMIDINOTRANSFERASE	#134600
Fanconi renal tubular syndrome 2	AR	SLC34A1	NaPi2A	#182309
Fanconi renal tubular syndrome 3	AD	EHFADH	PBFE	#607037
Fanconi renal tubular syndrome 4	AD	HNF4A	HNF-4	#600281
Fanconi Bickel syndrome	AR	SLC2A2	GLUT-2	#138160
Dent disease type 1	XLR	CLCN5	CLC-5	#300008
Dent disease type 2/Lowe syndrome	XLR	OCRL	OCRL	#300535
Renal tubular acidosis type 3	AR	CA2	Carbonic anhydrase 2	#611492
Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria	AR	SLC34A3	NaPi2c	#241530
X-linked hypophosphatemic rickets	XLD	PHEX	PHEX	#307800
Cystinuria A	AD	SLC3A1	rBAT	#104614
Cystinuria B	AR	SLC7A9	b(0,+)-AT1	#604144
Lysinuric protein intolerance	AR	SLC7A7	y(+)-LAT1	#222700
Hartnup disorder	AR	SLC6A19	B(0)AT1	#234500
Iminohydrinuria	AR/digenic	SLC36A2+SLC6A20/SLC6A19	SLC36A2+SLC6A20/SLC6A19	#242600
Dicarboxylic aminoaciduria	AR	SLC1A1	?	#222730
Thick ascending limb				
Bartter type 1	AR	SLC12A1	NKCC2	#600839
Bartter type 2	AR	KCNJ1	ROMK	#600359
Bartter type 3	AR	CLCNKB	CLC-Kb	#602023
Bartter type 4a	AR	BSND	Barttin	#606412
Bartter type 4b	Digenic	CLCNKA+CLCNKB	CLC-Ka+CLC-Kb	#602024
Bartter type 5	XR	MAGED2	MAGED2	#601199
Hypomagnesemia type 3/familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis	AR	CLDN16	Claudin16	#603959
Hypomagnesemia type 5/familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis	AR	CLDN19	Claudin19	#610036
Autosomal dominant hypocalcemia	AD	CaSR	Calcium-sensing receptor	#601198
Kenny–Caffey syndrome type 2	AD	FAM111A	FAM111A	#127000
Distal convoluted tubule				
Gitelman syndrome	AR	SLC12A3	NCCT	#600968
EAST/SeSAME syndrome	AR	KCNJ10	Kir4.1	#602028
Pseudohypoparathyroidism type 2b	AD	WNK4	WNK4	#601844
Pseudohypoparathyroidism type 2c	AD	WNK1	WNK1	#605232
Pseudohypoparathyroidism type 2d	AD/AR	KLHL3	KLHL3	#614495
Pseudohypoparathyroidism type 2e	AD	CUL3	CUL3	#614496
Hypomagnesemia type 1/hypomagnesemia with secondary hypocalcemia	AR	TRPM6	TRPM6	#607009
Hypomagnesemia type 2	AD	FXD2	Na-K-ATPase	#154020
Autosomal dominant hypomagnesemia	AD	KCNA1	Kv1.1	#176260
HNF1B-related kidney disease	AD	HNF1B	HNF1B	#137920
Hyperphenylalaninemia BH4-deficient	AR	PCBD1	PCBD1	#264070
Hypomagnesemia type 4	AR	EGF	EGF	#611718
Neonatal inflammatory skin and bowel disease type 2	AR	EGFR	EGFR	#616069

DOLOČANJE GENETSKIH VZROKOV TUBULOPATIJ

Prepoznavanje genetskih vzrokov tubulopatij je bilo mogoče zaradi določitve mutacije v kandidatnem genu ter postavljanja povezav genotip-fenotip, kar zahteva natančen kliničen opis. Tudi v velikih referenčnih centrih je namreč genetsko testiranje bolnikov s tubulopatijami priporočljivo ne le zaradi potrditve klinične diagnoze ampak tudi zaradi genetskega svetovanja in zdravljenja (10,11). Genetska diagnoza lahko namreč dodatni opredeli ali celo spremeni klinično diagnozo (2).

Ena od skupin tubulopatij je ledvična tubulna acidoza (*angl.* renal tubular acidosis, RTA), skupina bolezni, pri katerih pride do transportne okvare pri reabsorpciji bikarbonata. Odkritje genov je potrdilo dosedanje klinično vedenje, saj so

Table 1. (Continued)

Disorder	Inheritance	Gene	Protein	OMIM
Hypomagnesemia, seizures, and mental retardation type 1	AD/AR	CNNM2	CNNM2	#613882
Hypomagnesemia, seizures, and mental retardation type 2	De novo	ATP1A1	ATP1A1	#618314
Collecting duct Pseudohypoaldosteronism type 1	AR	SCNN1A	ENaC α subunit	#600228
Pseudohypoaldosteronism type 1	AR	SCNN1B	ENaC β subunit	#600760
Pseudohypoaldosteronism type 1	AR	SCNN1G	ENaC γ subunit	#600761
Pseudohypoaldosteronism type 1A	AD	NR3C2	MR	#600983
Liddle syndrome	AD	SCNN1B	ENaC β subunit	#600760
Liddle syndrome	AD	SCNN1G	ENaC γ subunit	#600761
Apparent mineralocorticoid excess	AR	HSD11B2	11- β -HSD2	#614232
Glucocorticoid remediable aldosteronism	AD	CYP11B1/CYP11B2	11- β -hydroxylase/ALDO5	#610613
Congenital adrenal hyperplasia type 1	AR	CYP21A2	21-hydroxylase	#613815
Congenital adrenal hyperplasia type 2	AR	HSD3B2	3- β -HSD2	#613890
Congenital adrenal hyperplasia type 4	AR	CYP11B1	11- β -hydroxylase	#610613
Congenital adrenal hyperplasia type 5	AR	CYP17A1	17- α -hydroxylase	#609300
Nephrogenic diabetes insipidus	XL	AVPR2	AVPR2	#300538
Nephrogenic diabetes insipidus	AR/AD	AQP2	AQP2	#107777
Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis	XL	AVPR2	V2R	#300538
Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis	AD	GNAS	G α s	
Distal RTA	AD/AR	SLC4A1	AE1	#109270
Distal RTA	AR	ATF6V1B1	V-ATPase subunit B1	#192132
Distal RTA	AR	ATF6V1A4	V-ATPase subunit a4	#605239
Distal RTA	AR	FOXN1	Forkhead box protein 11	#601093
Distal RTA	AR	WDR72	WD repeat-containing protein 72	#613214

Listed are primary renal tubulopathies grouped by affected nephron segment, the underlying gene(s), and encoded protein(s), as well as their OMIM entry number. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XL, x-linked recessive; RTA, renal tubular acidosis.

Opomba: V tabeli so navedene tubulopatije glede na prizadeti predel nefrona, način dedovanja bolezni, gen in njegov proteinski produkt ter oznako bolezni v bazi OMIM.

napake določili v genih za proteine, vpletene v proksimalno reabsorpcijo bikarbonata, ali proteine, vpletene v distalno sekrecijo protona, ali v obeh (2). Nove genetske tehnologije so omogočile odkritje novih genov, kot je gen *WDR72*. Mutacije v genu *WDR72* so določili pri družinskih članih z avtosomno recesivno obliko distalne RTA z nepojasnjeno genetsko etiologijo. Uporaba tehnologije NGS je pokazala prisotnost dveh heterozigotnih različic v genu *WDR72* (sestavljene heterozigot) pri treh sorojencih z distalno RTA v prvi družini ter homozigotno nesmiselno mutacijo pri članu druge konsangvine družine s kombinirano klinično sliko imperfektne amelogeneze (*lat.* amelogenesis imperfecta, AI) in distalne RTA (12). Vloga gena *WDR72* v AI so opisali že leta 2009 (13), medtem ko jasen genetski vpliv na razvoj RTA še ni pojasnjen. Ni namreč povsem jasno, zakaj določene mutacije v genu *WDR72* vodijo v dentalne težave, druge v tubulopatije, spet tretje v kombinacijo obeh. Rezultati raziskave, ki so jo opravili Rungroj in sod. (2018), nakazujejo, da se bolezni izražata različno glede na vrsto mutacije v genu *WDR72*. Popolna izguba funkcionalnosti proteina (nesmiselne mutacije) v homozigotni ali sestavljeni heterozigotni obliki naj bi povzročila AI, medtem ko naj bi drugačnopomenske mutacije v homozigotni ali sestavljeni

heterozigotni obliki vodile v distalno RTA z AI ali brez nje. Avtorji raziskave zato izpostavljajo pomembnost celostne obravnave bolnikov z AI ter genetskega testiranja bolnikov z distalno RTA in dentalnimi težavami (12).

Genetsko diagnosticiranje lahko vpliva tudi na diferencialno diagnosticiranje bolezni. Tudi drugi sindromi lahko namreč posnemajo določene vrste dednih tubulopatij (npr. podobna klinična slika Gitelmanovega sindroma kot redka posledica Sjögrenovega sindroma ipd.) in tako pri bolniku vodijo v napačno diagnozo (14).

GENETSKO DIAGNOSTICIRANJE DEDNIH OBLIK TUBULOPATIJ

Genetsko diagnosticiranje dednih oblik tubulopatij obsega sekvenciranje posameznega gena ali dela gena z metodo sekvenciranja po Sangerju. Največkrat ga uporabljamo pri znanih družinskih mutacijah, tj. pri določanju segregacije mutacije pri družinskih članih. V nasprotju s klasičnim sekvenciranjem po Sangerju tehnologija NGS omogoča, da hkrati sekvenciramo več različnih genov pri različnih posameznikih. Poznamo različne metode NGS. S sekvenciranjem celotnega genoma (*angl.* Whole Genome Sequencing, WGS) določimo sekvenco celotnega genoma (eksonov in intronov), postopek pa je dolgotrajen in zahteva kompleksno razlago rezultatov. Pogostejše uporabljamo sekvenciranje celotnega eksoma (*angl.* Whole Exome Sequencing, WES), s katerim določimo sekvenco vseh kodirajočih regij genoma (približno 25.000 genov), vključno z geni z neznanim delovanjem. Tarčno sekvenciranje obsega samo izbrani nabor genov, navadno z znano etiologijo bolezni.

Pri dednih oblikah tubulopatij danes poznamo 57 različnih genov, od katerih je glede na število opisanih primerov, funkcijske raziskave in druga znanstvena dognanja z visoko stopnjo zaupanja validiranih 37 genov (Slika 1).

Referrals

Patients with a strong clinical suspicion of a monogenic predisposition to a renal tubulopathy. Referrals will be accepted from clinical geneticists and consultant nephrologists.

Prenatal testing

Prenatal testing may be available for families following analysis of the affected proband - please contact the laboratory to discuss.

Service offered

Variant screening is carried out by next generation sequencing with library preparation using the Agilent focused clinical exome +1 kit followed by sequencing on the Illumina platforms. Data is analysed using an in-house pipeline with all pathogenic variants confirmed by Sanger sequencing. Screening of the 37 gene panel or one of the following sub-panels may be requested:

- Magnesium related renal tubulopathy 10 gene panel (FXD2, TRPM6, EGF, HNF1B, CLDN16, CLDN19, KCNA1, KCNJ10, SLC12A3, CLCNKB)
- Dent disease 2 gene panel (CLCN5, OCRL)
- Hypokalaemic alkalosis (Bartter; Gitelman; EAST; Liddle) 8 gene panel (SLC12A3, SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB, BSND, KCNJ10, SCNN1B, SCNN1G)
- Hyperkalaemic acidosis (PHA1/2) 8 gene panel (WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, NR3C2)
- Hypophosphataemia with hypercalciuria 3 gene panel (SLC9A3R1, SLC34A1, SLC34A3)
- Autosomal dominant interstitial kidney disease 2 gene panel (UMOD, REN)
- Nephrogenic diabetes insipidus 2 gene panel (AQP2, AVPR2)
- Calcium related renal tubulopathy 3 gene panel (CASR, GNA11, AP2S1)
- Renal tubular acidosis 4 gene panel (SLC4A4, SLC4A1, ATP6V1B1, ATP6V0A4)

Target reporting time

4 months for next generation sequencing screening in an index case. 4 weeks for familial testing.

Slika 1: Primer genetskega diagnosticiranja s tarčno metodo NGS (angl. next generation sequencing) angleškega diagnosticnega centra na pediatrični kliniki (http://www.labs.gosh.nhs.uk/media/1390150/renal_tubulopathies_v10.pdf).

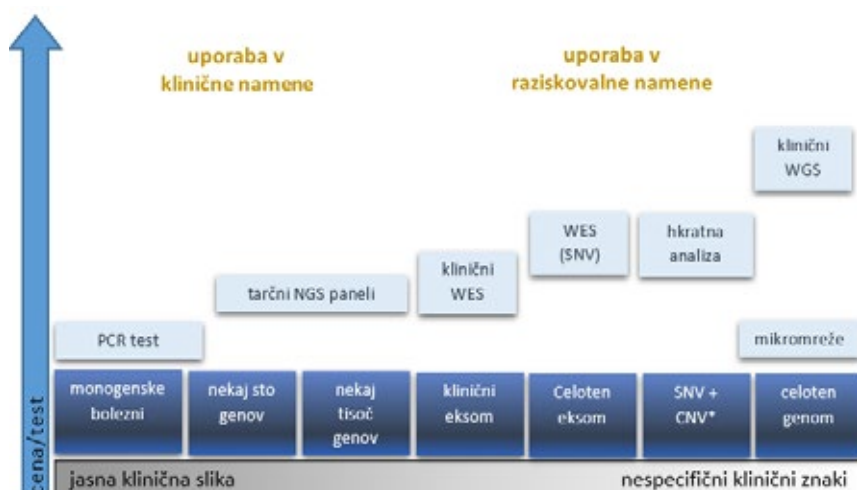
Če s tarčnim sekvenciranjem ne moremo določiti genetskega vzroka bolezni, je potrebno za postavitev genetske diagnoze uporabiti bolj celovit pristop, ki vključuje uporabo WES ali WGS. V Združenem kraljestvu (UK) za različne genetske bolezni že uporabljajo tehnologijo WGS, a zaradi lažje obdelave podatkov in možnosti naključnih najdb analizirajo samo izbrane nabore genov, ki jih morajo ažurno dopolnjevati (15).

Tehnologija NGS omogoča, da se pri diagnosticiranju izognemo vprašanju prekrivanja kliničnih znakov in genetski heterogenosti, a se je v obilici podatkov, zlasti pri uporabi tehnologij WES in WGS, pojavila skupina genetskih različic, ki jih s trenutnim znanjem težko tolmačimo. Da bi zagotovili natančnost genetske diagnoze, si pri tolmačenju pomagamo s smernicami iz leta 2015, ki jih je objavilo Ameriško združenje za medicinsko genetiko (angl. American College of Medical Genetics, ACMG) (16). Priporočila so se izkazala kot izjemno uporabna v kliničnem kontekstu, če je preiskovana različica določena v že znanih genih, povezanih z boleznijo, pri odkrivanju novih genov ali načinov dedovanja pa niso zadostna (14). V teh primerih moramo

spoznanja podkrepiti s funkcionalnimi raziskavami in živalskimi modeli, ki se pri ledvičnih boleznih niso vedno izkazali kot uporabni (17), ter z zbiranjem bolnikov za postavitev povezav genotip-fenotip ipd.

DIAGNOSTIČNI IZPLEN GENETSKEGA TESTIRANJA DEDNIH OBLIK TUBULOPATIJE

Diagnostični izplen genetskega testiranja pri tubulopatijah je znatno višji kot pri drugih boleznih ledvic, a genetskega izvora kljub temu pri tretjini pediatričnih bolnikov in pri več kot dveh tretjinah odraslih ne moremo pojasniti. Ashton s sod. je v obsežni raziskavi na vzorcu 410 otrok, obolelih za eno od oblik tubulopatij, iz 384 družin z uporabo tarčnega nabora 37 genov postavil genetsko diagnozo pri kar 245 preiskovancih (10). Najbolj pogosta sta bila Bartterjev sindrom in Gitelmanov sindrom (128 primerov). Enako raziskavo so opravili na vzorcu 1033 odraslih bolnikov z 20 različnimi oblikami tubulopatij in družinsko hipokalcemično hiperkalcemijo. Genetsko diagnozo so postavili pri 29 % bolnikov s tubulopatijo in pri 12 % bolnikov z družinsko hipokalcemično hiperkalcemijo. Klinična diagnoza je bila spremenjena na podlagi genetske diagnoze pri 16 bolnikih (2,1 %), predvsem na račun Bartterjevega in Gitelmanovega sindroma (11). Opravili so še manjše raziskave pri različnih vrstah tubulopatij s skromnim diagnostičnim izpletom (npr. pakistansko raziskavo na vzorcu 235 bolnikov, raziskavo z nefrolitiazio z uspešnostjo 7 %, določanje monogenega vzroka nefrolitiazije in nefrokalcinoze pri otrocih in odraslih z uspešnostjo 17 % in druge) (18,19).



Slika 2: Uporaba različnih tehnologij NGS v genetskem diagnosticiranju se razlikuje glede na kompleksnost klinične slike bolnika.

Legenda: SNV - različice posameznega nukleotida (angl. single nucleotide variants); CNV - strukturne genomske variabilnosti (angl. copy number variations); WES - sekvenciranje celotnega eksoma (angl. whole exome sequencing); WGS - sekvenciranje celotnega genoma (angl. whole genome sequencing); PCR - verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction).

Večji delež genetsko nediagnosticiranih tubulopatij pri odraslih in otrocih lahko pojasnimo s kompleksno naravo tubulopatij, z genetskimi in okoljskimi dejavniki, ki vplivajo na razvoj bolezni, omejenim znanjem o vplivu posameznega gena in majhnim številom bolnikov z redko boleznijo ter s fenotipsko variabilnostjo (14).

Na področju genetike in uporabe tehnologije NGS poskušajo doseči konsenz glede genov, ki naj bi bili vključeni v molekularno diagnosticiranje genetskih bolezni (15). Za tubulopatije je predviden nabor 57 genov (Tabela 1), od katerih je danes z visoko stopnjo zaupanja glede na število opisanih primerov, funkcijske raziskave in druga znanstvena dognanja validiranih 37 (Slika 1). Nabor genov bo glede na nova genetska spoznanja potrebno nadgrajevati.

Genetska heterogenost in fenotipska variabilnost sta verjetno največja izziva v genetskem diagnosticiranju ledvičnih tubulopatij.

Fanconijev sindrom (FRTS) je eden najboljših primerov genetske in fenotipske heterogenosti. Lahko je deden ali sekundarni znak zaradi uporabe nefrotoksičnih snovi, avtoimunskih bolezni in drugega. Bolezen vodi v nepravilno reabsorpcijo glukoze, aminokislin, sečne kisline, fosfata in bikarbonata v proksimalnih ledvičnih tubulih (20). Obstajajo štiri oblike bolezni. FRTS1, FRTS3 in FRTS4 se dedujejo avtosomno dominantno, medtem ko menijo, da gre pri FRTS2 za avtosomno recesivno dedovanje. FRTS2 so opisali samo pri dveh sorojcih iz konsangvine arabske družine, zato potrebujemo za razjasnitev natančne patofiziologije bolezni dodatne opise bolnikov, podprepljene z znanstvenimi raziskavami (21).

Sindrom vodi v širok spekter kliničnih znakov, kot so poliurija, polidipsija, hipofosfatemični rahitis pri otrocih oziroma osteomalacija pri odraslih, motnje rasti, acidoza, hipokalemija in drugo (20). Ker se klinični znaki pogosto ne razvijejo pravočasno, lahko skupaj s klinično heterogenostjo Fanconijevega sindroma vodijo v nepopolno vodenje bolnika in tveganje odpovedi ledvic. Postavitev diagnoze zato poleg intenzivnega kliničnega diagnosticiranja zahteva tudi široko genetsko diagnosticiranje (22).

Genetsko diagnosticiranje dodatno zapletajo mutacije v genih, ki ne sledijo mendelskemu dedovanju. Mutacije v genih, kot so *SLC5A2*, *AQP2*, *KLHL3*, *SLC4A1* in *SLC2A9* imajo namreč lahko avtosomno dominanten in avtosomno recesiven učinek. Navadno je eden od načinov bolj pogost, drug pa bolj redek. Način dedovanja je lahko drugačen tudi pri enaki ali podobni klinični sliki (23).

Mehanizem mutacije pogosto dodatno otežuje tolmačenje genetskih rezultatov. Pri večini tubulopatij je mehanizem

bolezni mutacija, ki vodi v izgubo funkcionalnosti njenega proteinskega produkta (*angl.* loss-of-function), v nekaterih primerih pa so opisane mutacije, ki vodijo v pridobitev nove funkcije (*angl.* gain-of-function) (23). Podoben primer so tudi že omenjene mutacije v genu *WDR72* in njegova vloga pri razvoju AI in distalne RTA (12).

Vse širša uporaba tehnologije WGS vodi v določanje mutacij v nekodirajočih (intronskih) regijah genov. Intronske regije veljajo za manj konzervativne predele genov, v katerih se spremembe v zaporedju lahko akumulirajo brez kliničnih posledic, razen če do njih pride na mestih izreza (*angl.* splice) eksonov. V intronih se prav tako nahajajo regulatorna mesta, uvedeta se lahko novo mesto izrezovanja in psevdoekson, pride lahko do insercije novega zaporedja in s tem do premika bralnega okvira idr. Globoke intronske mutacije so z uporabo tehnologije WGS že opisali kot mehanizem bolezni pri 77 različnih genih (24).

Primer takšnih mutacij pri tubulopatijah so opisali v genu *SLC5A2*. Drugačnopomenske in nesmiselne heterozigotne ali homozigotne mutacije v genu *SLC5A2* vodijo v izolirano glukozurijo (OMIM #233100). Zhao s sod. je z uporabo novejših tehnologij kot vzrok bolezni določil intronsko delecijo (25).

Uporaba tehnologije WES, še bolj pa WGS, pri bolnikih vodi v določitev patogenih različic v dveh ali več genih. Menijo, da gre za digensko ali poligensko dedovanje, a sta za tovrstne raziskave potrebni dokazljiva interakcija med preiskovanimi geni in jasna konsistenca čez rodovnik oziroma več rodov (26).

ZAKLJUČEK

Uvedba novih tehnologij v genetsko diagnosticiranje dednih oblik tubulopatij je vodila v odkritje številnih genov, njihovo število pa se zaradi raziskav o povezavah genotip-fenotip pri bolnikih z enakimi oz. podobnimi kliničnimi znaki še vedno dopolnjuje. Velik doprinos imajo konzorciji in podatkovne baze, ki omogočajo zbiranje bolnikov z redkimi oblikami bolezni, ter tehnološki razmah na področju genetike. Ta spoznanja vodijo v boljše in hitrejše diagnosticiranje in zdravljenje bolnikov.

Kljub temu je število genov, vpletenih v etiologijo tubulopatij, ki sledijo mendelskemu dedovanju, omejeno. Nova genetska spoznanja vodijo tudi v ustvarjanje velikega seznama genetskih različic z nejasnim kliničnim pomenom in različic v genih z nejasno molekularno funkcijo, kar lahko vodi v napačno tolmačenje ali lažne diagnostične povezave. Nove tehnologije omogočajo tudi odkrivanje naključnih mutacij, ki vodijo v bolezen s poznim začetkom,

zato je pri tovrstnih preiskavah ključna uporaba strogih meril in smernic.

Uporaba metode NGS lahko znatno prispeva k izboljšanju diagnosticiranja tubulopatij, zlasti pri otrocih. Prepoznavna vzročnega gena in s tem določitev patogeneze bolezni vplivata tako na diagnozo kot tudi na napoved izida bolezni oziroma na zdravljenje ter omogočata lažje genetsko svetovanje za bolnika in njegovo družino.

LITERATURA

- Soeiro EM, Helou CM. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. *J Bras Nefrol.* 2015; 37: 385–98.
- Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 620–30.
- Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol.* 2006; 104:73–80.
- Rumballe B, Georgas K, Wilkinson L, Little M. Molecular anatomy of the kidney: what have we learned from gene expression and functional genomics? *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1005–16.
- Emma F, Montini G, Salviati L, Dionisi-Vici C. Renal mitochondrial cytopathies. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 609213.
- Emma F, Bertini E, Salviati L, Montini G. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 539–50.
- Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med.* 2014 370: 2418–25.
- Goldstein DB, Allen A, Keebler J, Margulies EH, Petrou S, Petrovski S, Sunyaev S. Sequencing studies in human genetics: design and interpretation. *Nat Rev Genet.* 2013; 14: 460–70.
- Groopman EE, Gharavi AG. Expanding opportunities and emerging challenges: broadening the scope of genetic testing in nephrology. *Kidney Int.* 2019; 95: 743–6.
- Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro MC, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018; 93: 961–7.
- Hureauux M, Ashton E, Dahan K, Houillier P, Blanchard A, Cormier C, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int.* 2019; 96: 1408–16.
- Rungroj N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Sangnual S, Deejai N, Misgar RA, et al. Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72 (WDR72) mutations. *Clin Genet.* 2018; 94: 409–18.
- El-Sayed W, Parry DA, Shore RC, Ahmed M, Jafri H, Rashid Y, et al. Mutations in the beta propeller WDR72 cause autosomal-recessive hypomaturational amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2009; 85: 699–705.
- Iancu D, Ashton E. Inherited renal tubulopathies – challenges and controversies. *Genes (Basel).* 2020; 11: 277.
- Martin AR, Williams E, Foulger RE, Leigh S, Daugherty LC, Niblock O, et al. PanelApp crowdsources expert knowledge to establish consensus diagnostic gene panels. *Nat Genet.* 2019; 51: 1560–5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405–24.
- Wagner CA, Biber J, Murer H. Of men and mice: who is in control of renal phosphate reabsorption? *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1625–6.
- Amar A, Majmundar AJ, Ullah I, Afzal A, Braun DA, Shril S, et al. Gene panel sequencing identifies a likely monogenic cause in 7% of 235 Pakistani families with nephrolithiasis. *Hum Genet.* 2019; 138: 211–9.
- Braun DA, Lawson JA, Gee HY, Halbritter J, Shril S, Tan W, et al. Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 664–72.
- van der Wijst J, Belge H, Bindels RJM, Devuyst O. Learning physiology from inherited kidney disorders. *Physiol Rev.* 2019; 99: 1575–653.
- Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D, Tieder M, et al. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1102–9.
- Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019; 95: 914–28.
- Guo Y, Wei X, Das J, Grimson A, Lipkin SM, Clark AG, Yu H. Dissecting disease inheritance modes in a three-dimensional protein network challenges the »guilt-by-association« principle. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 78–89.
- Vaz-Drago R, Custódio N, Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Hum Genet.* 2017; 136: 1093–111.
- Zhao X, Cui L, Lang Y, Liu T, Lu J, Wang C, et al. A recurrent deletion in the SLC5A2 gene including the intron 7 branch site responsible for familial renal glucosuria. *Sci Rep.* 2016; 6: 33920.
- Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, et al. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet.* 2008; 45: 182–6.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.
Univerzitetni klinični center Maribor
Laboratorij za medicinsko genetiko
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
e-mail: danijela.krgovic@ukc-mb.si

MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOČIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA – OSNOVE DIAGNOSTICIRANJA IN ZDRAVLJENJA PEDIATRIČNEGA BOLNIKA

DISORDERS OF FLUID, ELECTROLYTE AND ACID-BASE HOMEOSTASIS – BASIC DIAGNOSTIC WORKUP AND MANAGEMENT OF THE PAEDIATRIC PATIENT

Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Motnje v homeostazi tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega stanja so v pediatrični populaciji zelo pogoste in se pojavljajo pri različnih kliničnih stanjih. Obravnava mora biti v prvi vrsti klinična z dobro anamnezo, natančnim pregledom otroka in sledenjem njegovega stanja, vključno z merjenjem telesne teže, krvnega tlaka in tekočinske bilance. Laboratorijski parametri so pomembni dopolnilni dejavniki, ki jih ob pomembnih odstopanjih spremljamo serijsko, zlasti kot odgovor na ukrepe, ki jih sprejmemo s ciljem uspešnega zdravljenja. Zdravljenje je usmerjeno v popravilo motnje ob upoštevanju patofiziološkega mehanizma njenega nastanka kot tudi v zdravljenje osnovne bolezni, ki je pripeljala do motnje.

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k obravnavi in zdravljenju motenj homeostaze tekočin, natrija, kalija in kislinsko-bazičnega stanja, zlasti kratke algoritme diagnostične obravnave. Kot prototip tipičnega in pogostega bolnika z motnjo na tem področju v pediatrični praksi opisujemo obravnavo majhnega otroka z drisko.

Ključne besede: tekočine, elektroliti, homeostaza, kislinsko-bazično ravnovesje, obravnava, driska, otrok.

UVOD

Ker so motnje v homeostazi tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega stanja v pediatrični klinični praksi pogoste, jih moramo dobro poznati, tako z diagnostičnega kot s terapevtskega vidika. Ledvice imajo pri njihovi regulaciji pomembno osrednjo vlogo (1).

Odrasla ledvica filtrira 150 litrov plazme dnevno, ki jo tubuli v normalnih pogojih 99 % reabsorbirajo. Glede na potrebe

ABSTRACT

Disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis are very common in the paediatric population, and they occur in a variety of clinical conditions. The diagnostic approach to a child with this problem should be primarily clinical, with a good history, accurate examination of the child and monitoring of his/her condition, including measurement of body weight, blood pressure and fluid balance. Laboratory parameters are important supplementary factors that are monitored serially if there are significant deviations, especially in response to measures adopted with the goal of successful treatment. Treatment is aimed at correcting the disorder, taking into account the pathophysiological mechanism of its origin as well as treatment of the underlying disease causing the fluid, electrolyte and acid-base disorder.

In this paper, we briefly present an approach to the management and treatment of disorders of fluid, sodium, potassium and acid-base homeostasis, in particular short diagnostic algorithms. In addition, as a prototype of a typical and frequent patient with such a disorder in paediatric practice, we present a young child with diarrhoea.

Key words: fluids, electrolytes, homeostasis, acid-base balance, management, diarrhoea, child.

organizma v tubulih poteka selektivna reabsorpcija filtriranih topljencev, odpadli produkti pa se izločijo. Poleg sistema filtracije in reabsorpcije ledvice preko sistema specifičnih prenašalcev lahko secernirajo številne organske anione in katione in s tem povečajo učinkovitost izločanja, zlasti na proteine vezanih topljencev, ki se ne filtrirajo (1).

Natančno uravnavanje notranjega okolja človeškega telesa poleg kompleksne koordinacije medsebojno

odvisnih ledvičnih funkcij vključuje delovanje mehanizma žeje, volumskih receptorjev in številnih hormonov (2). Neustrezno delovanje katerekoli od naštetih komponent lahko vodi v resna odstopanja v tekočinskem, elektrolitskem in kislinsko-bazičnem ravnovesju. Za ustrezno obravnavo kliničnih motenj je nujno poznavanje fizioloških mehanizmov, ki te zapletene procese vodijo in nadzorujejo (3–6).

V članku na kratko predstavljamo pristop k obravnavi otroka z motnjo v homeostazi tekočin, natrija, kalija in kislinsko-bazičnega stanja, s poudarkom na kratkih algoritmičnih obravnave, ki so v pomoč zlasti pri redkejši patologiji (6–10). Predstavimo tudi obravnavo majhnega otroka z infekcijsko drisko, v vsakodnevni pediatrični praksi pogosto boleznijo, ki lahko povzroči pomembno dehidracijo in elektrolitske motnje.

OBRAVNAVA PEDIATRIČNEGA BOLNIKA Z MOTNJO V TEKOČINSKEM, ELEKTROLITSKEM IN KISLINSKO-BAZIČNEM RAVNOVESJU

Bolezni, ki se lahko kažejo z motnjami v tekočinskem, elektrolitskem in kislinsko-bazičnem ravnovesju, so številne in različne. Nekatere pri vsakdanjem kliničnem delu obravnavamo vsak dan, a so med njimi tudi takšne, ki se pojavljajo bistveno redkeje. Vzroke zanje natančno predstavljamo v posameznih poglavjih tega zbornika. Poleg prerazporeditev v telesu so njihov vzrok v osnovi odstopanja v vnosu ali izločanju posameznih komponent (8–10).

Motnje so lahko brezsimptomne in jih odkrijemo slučajno ob rutinskem odvzemu krvi. Manjša odstopanja ne zahtevajo akutnega zdravljenja, če vztrajajo, pa je potrebno diagnosticiranje osnovne bolezni, ki povzroča motnjo (2). Osnova obravnave simptomatskih bolnikov sta natančna anamneza in klinični pregled z meritvami osnovnih življenjskih parametrov, ki jih moramo med zdravljenjem skrbno spremljati. V diagnostičnem postopku so nam v pomoč osnovne laboratorijske preiskave, ki jih ob zdravljenju prav tako serijsko spremljamo, dokler motnje ustrezno ne popravimo (8,9). Glede na verjetno patologijo po potrebi opravimo tudi druge diagnostične preiskave, vključno z genetskimi (8,9,11,12). Pristop k obravnavi bolnikov z motnjo v homeostazi tekočin, natrija, kalija in kislinsko-bazičnega stanja predstavljamo v obliki diagnostičnih algoritmov, ki so v pomoč zlasti pri redkejši patologiji (Slika 1–6) (8,9).

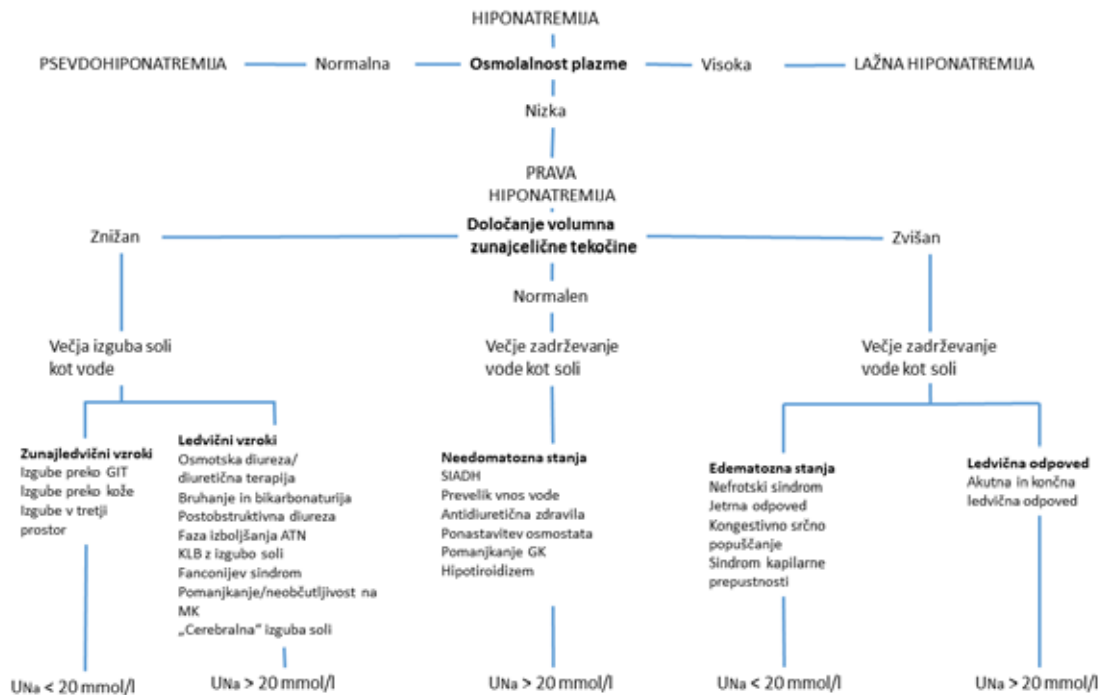
Znižan in zvišan volumen zunajcelične tekočine sta posledica zvišane oziroma znižane količine celokupnega

natrija v telesu in sta lahko prisotna pri nizkih, normalnih ali zvišanih vrednostih natrija v plazmi (8,13,14). Znake znižanega volumna zunajcelične tekočine navadno delimo na znake znižanega volumna intersticijske tekočine (dehidracija) in znake znižanega efektivnega znotrajžilnega volumna (hipovolemija) (8,13). V sklopu prvih ocenjujemo turgor kože, oči, sluznice, barvo kože, fontanelo, v sklopu drugih srčni utrip, krvni tlak, kapilarni povratek in diurezo (8). Natančno določanje obsega znižanja volumna je zahtevno. Idealno bi bilo, če bi poznali bolnikovo predhodno telesno težo, kar je v praksi redko. Klinična ocena dehidracije je tako le približek, zato je med zdravljenjem potrebno kontinuirano spremljanje bolnikov. Otroci s hiponatremično dehidracijo imajo znižano osmolarnost plazme, kar lahko vodi do premika tekočine iz zunajceličnega prostora v znotrajcelični prostor, zato so zaradi znižanega znotraj-žilnega volumna lahko znaki dehidracije precenjeni. Nasprotno gre pri otrocih s hipernatremično dehidracijo zaradi zvišane osmolarnosti plazme za premik tekočine iz znotrajceličnega prostora v zunajcelični prostor, kar vzdržuje žilni volumen in podceni klinično sliko (15).

Hiponatremija je plazemska koncentracija natrija, nižja od 130 mmol/L, in odraža relativno pomanjkanje natrija glede na vodo. Skupna količina natrija v telesu je lahko nizka, normalna ali visoka. Čisto pomanjkanje natrija je zelo redko, pojavlja pa se tako s pomanjkanjem tekočine kot z zadrževanjem tekočine. Za opredelitev hiponatremije moramo izmeriti osmolalnost plazme, ki jo določa koncentracija različnih topljencev v plazmi, v normalnih razmerah zlasti soli natrija, glukoza in sečnina. Slednja je znižana (< 280 mOsm/kg) kot tudi osmolalna vrzel, ki jo določimo kot razliko med izmerjeno in izračunano vrednostjo osmolalnosti plazme [$2 \times$ natrij v plazmi + glukoza v plazmi + sečnina v plazmi (v mmol/l)] in normalno znaša 5–10 mOsm/kg. Poleg določanja volumskega statusa določimo še natrij v naključnem vzorcu seča, ki je ob hipovolemiji < 20 mmol/L, ob normalnem ali zvišanem znotraj-žilnem volumnu pa > 20 mmol/L. Vsi vzroki zunajledvične izgube soli in tekočine lahko vodijo tudi v izotonične izgube, pri čemer je osmolalnost plazme normalna, natrij v urinu pa < 20 mmol/L. Nepričakovano visoka koncentracija natrija ob hipovolemiji je možna ob presnovni alkalozii ali stanjih izgube soli (ledvična ali nadledvična insuficienca, zdravljenje z diuretiki) (8). Pri presnovni alkalozii, npr. zaradi prolongiranega bruhanja, je natrij v urinu > 20 mmol/L, klorid pa < 20 mmol/L. Pojavljanje hiponatremije s pomembno hiperkalemijo kaže na nadledvično insuficienco ali neobčutljivost na mineralokortikoide (8). Algoritem obravnave predstavljamo na Sliki 1 (8).

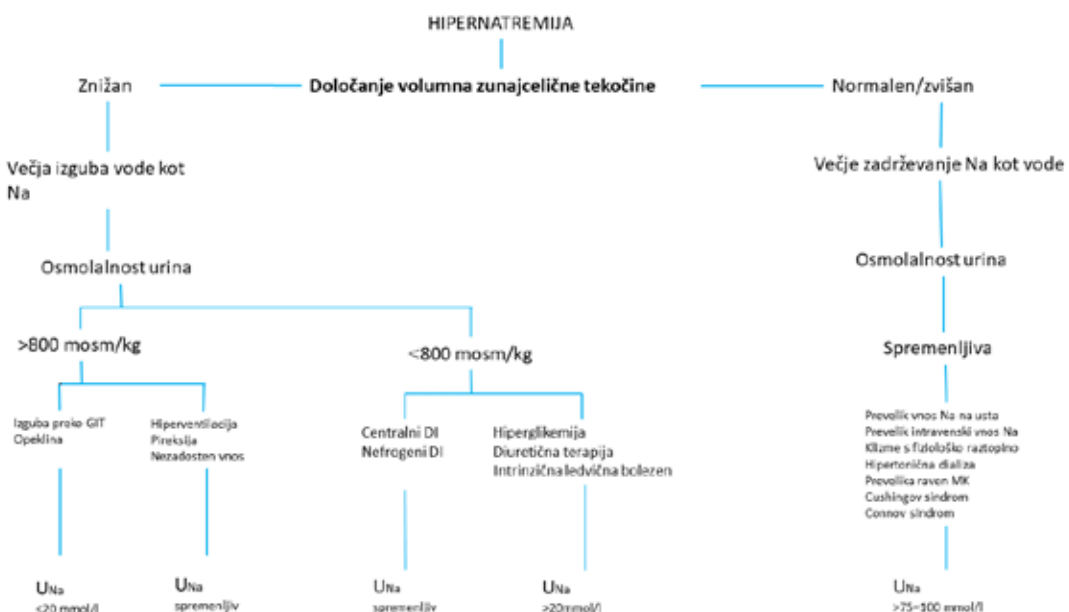
Hipernatremija je plazemska koncentracija natrija, višja od 150 mmol/l, in odraža relativno pomanjkanje vode glede na natrij. Ob tem je skupna količina natrija v telesu lahko visoka, nizka ali normalna, zato je pri obravnavi ključno določanje volumna zunajcelične tekočine. Poleg tega določimo natrij v urinu in osmolalnost urina. Diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 2 (8). Najpogostejši zunajledvični vzrok, povezan z izgubo tekočine, je hipernatremična dehidracija, pri kateri je

natrij v urinu < 20 mmol/l, osmolalnost urina pa > 800 mOsm/kg. Zaradi relativno dobrega vzdrževanja volumna zunajcelične tekočine so znaki dehidracije/hipovolemije manj vidni. Klinično ima dojenček anamnezo razdražljivosti in pospanosti, ki vodi v motnjo zavesti, konvulzije in komo (15). Nežadosten vnos vode vodi v enako klinično in biokemično sliko kot hipernatremična dehidracija, vrednosti natrija v urinu pa so spremenljive.



Slika 1: Diagnostični algoritem obravnave otroka s hiponatremijo.

Legenda: GIT – gastrointestinalni trakt; ATN – akutna tubulna nekroza; KLB – kronična ledvična bolezen; MK – mineralokortikoidi; GK – glukokortikoidi; SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona.



Slika 2: Diagnostični algoritem obravnave otroka s hipernatremijo.

Legenda: Na – natrij; GIT – gastrointestinalni trakt; MK – mineralokortikoidi; DI – diabetes insipidus.

Nenadzorovane izgube vode preko ledvic nastanejo ob moteni koncentracijski sposobnosti ledvic zaradi odsotnega oz. motenega odgovora na antidiuretični hormon (ADH) ali njegovo moteno oz. odsotno izločanje. Za bolezen so značilne poliurija, žeja, polidipsija v odsotnosti osmotske diureze in epizode hipernatremije (16,17). Diagnosticiranje poleg določitve elektrolitskega statusa zahteva določitev plazemskega kalcija, ultrazvočni pregled (UZ) sečil in test odtegnitve vode s kasnejšim dajanjem dezmozpresina, ki je pomemben za ugotavljanje delnih pomanjkanj v izločanju/delovanju ADH. Hipernatremija zaradi večjega vnosa soli kot vode je redka, pri čemer so vrednosti natrija v urinu visoke. Možen vzrok je tudi nenaključna zastrupitev s soljo. Pri hipernatremiji moramo pozornost usmeriti predvsem na povečano tveganje nevroloških zapletov ob prezentaciji in tudi ob zdravljenju (8).

Hipokalemija je serumska koncentracija kalija, nižja od 3,5 mmol/l, in ob znižanju pod 2,5 mmol/l ogroža življenje (18). Povezana je z znižanjem celotnega kalija v telesu ali z njegovo prerazporeditvijo, na katero vplivajo kislinosklopično stanje, toničnost zunajcelične tekočine, hormoni (inzulin, mineralokortikoidi) ter adrenergična aktivnost α in β . Prerazporeditev najpogosteje vidimo pri presnovni ali respiratorni alkalozii, če je epizodična, pa je lahko povezana s hipokalemično periodično paralizo (19). Hipokalemija zaradi nezadostnega vnosa je lahko ob visokem vnosu soli še bolj izražena (8,20). Najpogosteje jo vidimo v sklopu zunajledvičnih izgub pri boleznih prebavil.

Učinki hipokalemije so odvisni od obsega, hitrosti nastanka in trajanja motnje ter so odraz delovanja na srce, gladke in skeletne mišice ter tubulno ledvično funkcijo. Tako se pojavljajo poliurija in polidipsija, šibkost mišic, zaprtje, paralični ileus, spremembe v EKG (podaljšanje PQ, denivelacija spojnice ST, podaljšanje QT, znižanje ali inverzija vala T, prominenca vala U, motnje srčnega ritma) (18). Lahko se pojavijo tudi glukozna intoleranca in nevropsihiatrični simptomi (8).

Poleg določanja elektrolitov je v diagnostičnem postopku pomembna določitev bikarbonata v plazmi ter kalija in klorida v urinu. Ob odsotnosti poliurije in hipovolemije vrednost kalija v urinu > 20 mmol/l kaže na izgubo kalija preko ledvic. Ob hkratni presnovni alkalozii in normalnem krvnem tlaku je najpogostejši vzrok ponavljajoče se bruhanje. Hipokalemija s hipertenzijo in presnovno alkalozo kaže na primarni presežek mineralokortikoidov (8). Pri stanjih z zvišanim krvnim tlakom moramo zaradi postavitve diagnoze določiti tudi vrednost plazemskega renina in aldosterona. Diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 3 (8).

Hiperkalemija je serumska koncentracija kalija, višja od

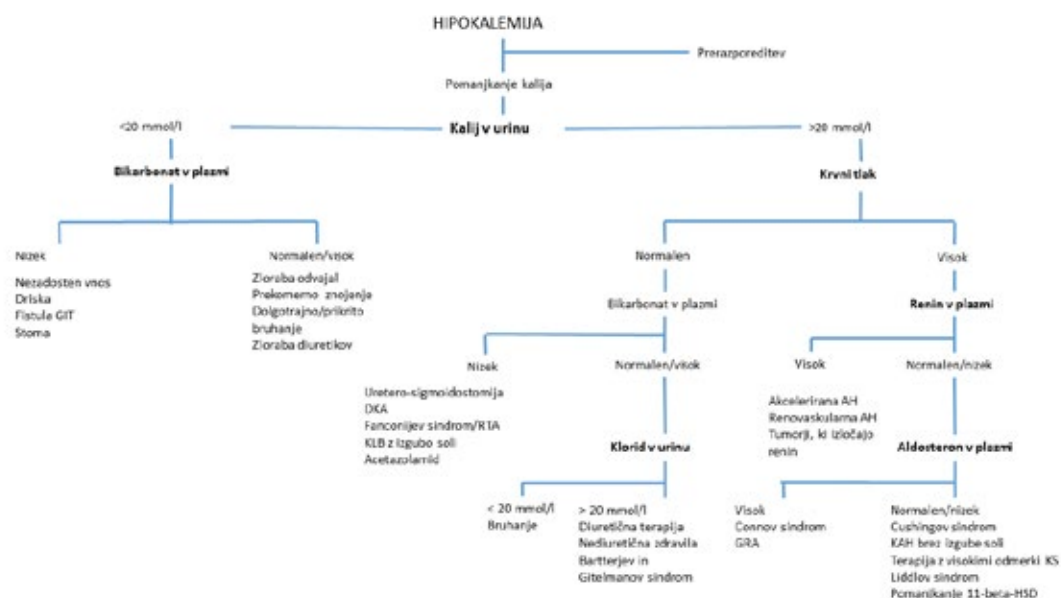
5,5 mmol/l (pri novorojenčkih nad 6,0 mmol/l), življenje ogrožujoča pa je vrednost, ki presega 7,0 mmol/l (18). Najpogostejši vzrok je psevdohiperkalemija zaradi hemolize krvnega vzorca, sicer pa v sklopu končne in akutne ledvične odpovedi (18,21,22). Diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 4 (8). Obremenitev s kalijem se najhitreje odrazi pri okrnjeni ledvični funkciji, možna je tudi pri normalni ali malo okrnjeni ledvični funkciji, ki jo opredelimo s Schwartzovo formulo (8). Kombinacija hiperkalemije in normalne ali malo višje vrednosti kreatinina je običajno posledica motenega izločanja kalija zaradi pomanjkanja aldosterona, neobčutljivosti nanj in/ali znižanega dotoka natrija in vode v distalni nefron. Delovanje aldosterona v distalnem nefronu lahko testiramo z izračunom transtubularnega gradienta kalija po formuli $[(\text{kalij v urinu} / (\text{osmolalnost urina} / \text{osmolalnost plazme})) / \text{kalij v plazmi}]$, ki je pri pomanjkanju aldosterona ali neobčutljivosti nanj znižan. Izguba soli s hiperkalemijo ob relativno normalni ledvični funkciji z nizko vrednostjo aldosterona in visoko vrednostjo renina kaže na nadledvično insuficienco ali uporabo inhibitorjev angiotenzinske konvertaze oz. zaviralcev receptorjev za angiotenzin II. Opisana klinična slika z normalnim/zvišanim aldosteronom pa kaže neobčutljivost na aldosteron. Zadrževanje natrija in kalija je možno pri psevdohipoaldosteronizmu tipa 2 in obstruktivni uropatiji (8). Prerazporeditvena hiperkalemija je najpogosteje prisotna pri presnovni acidozi, pojavlja pa se tudi pri diabetični ketoacidozi, pomanjkanju mineralokortikoidov, uporabi nekaterih zdravil in družinski hiperkalemični paralizi (18,23). Klinična slika vključuje mišično šibkost, zmedenost, mišično in dihalno paralizo ter spremembe v EKG (podaljšanje intervala PQ, širši QRS, visok T, denivelacija spojnice ST, motnje srčnega ritma) (8,18).

Presnovna acidoza je neto izguba bikarbonata ali presežek vodikovih ionov, kar vodi v znižanje pH arterijske krvi pod 7,36 in znižanje bikarbonata (10). Kot rezultat respiratorne kompenzacije s povečano ventilacijo se za vsako znižanje bikarbonata za 1 mEq/l (1 mmol/l) $p\text{CO}_2$ zniža za 1,2 mm Hg (10). Najpogostejši vzroki so hipoksija, sepsa, gastroenteritis in hipovolemija (24). Pristop obravnave pediatričnega bolnika s presnovno acidozo se začne z izračunom serumske anionske vrzeli po formuli $[\text{natrij} - (\text{klorid} + \text{bikarbonat})]$, kar omogoča uvrstitev v eno od dveh kategorij: i) acidozo z normalno anionsko vrzeljo ali ii) acidozo z visoko anionsko vrzeljo. Normalna vrednost znaša 12 ± 2 mmol/l. Povečana anionska vrzel, zlasti nad 16 mmol/l, predstavlja neizmerjene anione kot rezultat notranje produkcije ali zunanega vnosa, npr. laktat pri laktacidozi (9,24,25). Poleg laktacidoze je acidoza z visoko anionsko vrzeljo prisotna pri nekaterih

prirojenih presnovnih motnjah, kot so organske acidemije (26), ketoacidozi zaradi sladkorne bolezni ali stradanja in nekaterih zastrupitvah (9). Diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 5 (9). Pri sumu na prirojeno presnovno motnjo določimo aminokisline v plazmi in urinu ter organske kisline v urinu in omejimo vnos beljakovin (26). Klinična slika vključuje pospanost, apnejo ali tahipnejo, težave pri hranjenju, bruhanje, hipotonijo, konvulzije in motnje zavesti (26). Na diagnozo kaže tudi ketonurija, ki je sicer v neonatalnem obdobju redka (9). Laktacidozo delimo na laktacidozo tipa A, ki je povezana s slabšo tkivno perfuzijo in hipoksijo, in laktacidozo tipa B z normalno

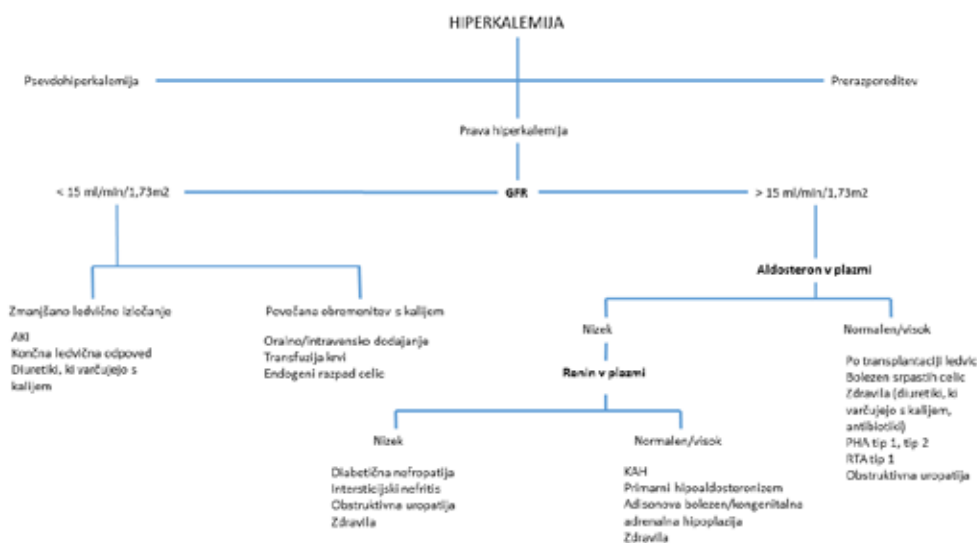
tkivno perfuzijo. Slednja je povezana z nekaterimi prirojenimi motnjami presnove, kot sta glikogenoza tipa 1 ali motnja v presnovi piruvata, in z nekaterimi zdravili/toksini kot so salicilati ali metformin (9,27). Zunajledvična hiperkloremična acidoza je povezana zlasti z izgubami bikarbonata preko prebavil (driska, drenaža ali fistula), lahko pa nastane tudi pri povezavah med prebavili in sečili (cistoplastika iz črevesa) ali ob pomanjkanju/inhibitorjih karbonske anhidraze (9,28).

V nadaljevanju diagnosticiranja določimo pH urina, ki odraža oceno sposobnosti ledvičnega izločanja kisline obremenitve, a zahteva previdno tolmačenje, saj je



Slika 3: Diagnostični algoritem obravnave otroka s hipokalemijo.

Legenda: GIT – gastrointestinalni trakt; KLB – kronična ledvična bolezen; GK – glukokortikoidi; AH – arterijska hipertenzija; DKA – diabetična ketoacidoza; RTA – renalna tubulna acidoza; KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija; 11-beta HSD – encim 11-beta-hidroksisteroidna dehidrogenaza; GRA – na glukokortikoide odzivni aldosteronizem.



Slika 4: Diagnostični algoritem obravnave otroka s hiperkalemijo.

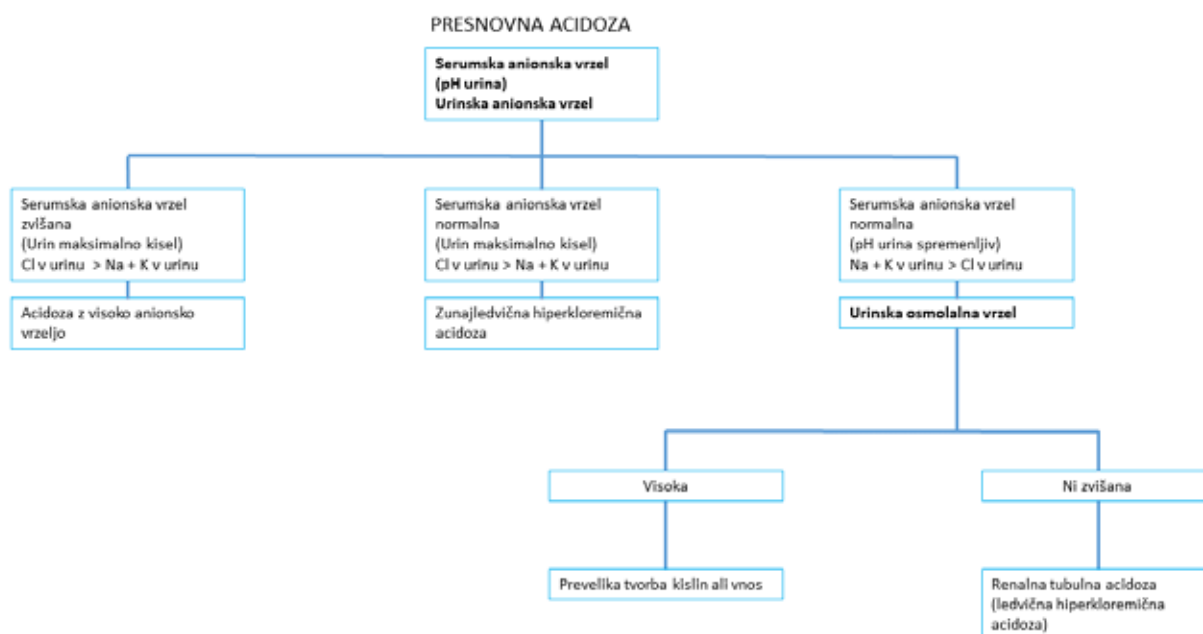
Legenda: GFR – glomerulna filtracija; AKI – akutna ledvična insuficienca; KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija; PHA – psevdohipoaldosteronizem; RTA – renalna tubulna acidoza.

odvisen od otrokove starosti in je lahko kisel (čeprav ne maksimalno) tudi pri ledvični tubulni acidozi. Potrebna je meritev s pH-metrom (9). Določimo tudi urinsko anionsko vrzel po formuli $[(\text{natrij v urinu} + \text{kalijski v urinu}) - \text{klorid v urinu}]$, s katero ocenimo ledvično sposobnost izločanja amonijaka in s tem ledvični odgovor na obremenitev s kislinami. Normalno anioni presegajo katione, zato je urinska anionska vrzel pozitivna. Ob obremenitvi s kislino postane negativna, torej velja $[\text{klorid v urinu} > \text{natrij} + \text{kalijski v urinu}]$, kar odraža normalen odgovor ledvic na acidozo in na zvišano vrednost amonijaka v urinu (ki s kloridom tvori amonijev klorid). Normalna serumska anionska vrzel in nezmožnost acidifikacije urina oz. $[\text{natrij} + \text{kalijski v urinu} > \text{klorid v urinu}]$ zahtevata nadaljnje diagnosticiranje in določitev urinske osmolalne vrzeli (izmerjena osmolalnost urina – izračunana osmolalnost urina), ki pri vrednostih $> 40 \text{ mOsm/kg}$ kaže na pomembno izločanje amonijaka. Osmolalnost urina izračunamo po formuli $[2 \times (\text{natrij} + \text{kalijski}) + \text{urea} + \text{glukoza} (\text{vse v mmol/l})]$ (9). V primeru visoke urinske osmolalne vrzeli diagnosticirana povečana tvorba ali vnos kislin predstavlja obliko acidoze z visoko anionsko vrzeljo ali zunajledvično hiperkloremično acidozo z zavajajočima serumsko in/ali urinsko anionsko vrzeljo. Bolniki s sumom na ledvično tubulno acidozo potrebujejo nadaljnjo opredelitev (normalna serumska anionska vrzel, $\text{natrij} + \text{kalijski v urinu} > \text{klorid v urinu}$, urinska osmolalna vrzel $< 40 \text{ mOsm/kg}$) (9). Ob tem določimo še kalijski v krvi in spontano vrednost pH urina. Z nizko vrednostjo kalijski sta povezani proksimalna ledvična acidoza (ledvična tubulna acidoza tipa II) in distalna ledvična acidoza tipa I; pri prvi je pH lahko $< 5,5$, pri drugi pa ne (29–31). S hiperkalemijo sta povezani ledvična tubulna acidoza tipa IV in hiperkalemična

distalna ledvična tubulna acidoza (*angl.* voltage defect); pri prvi je pH lahko $< 5,5$, pri drugi ne (32). Hipokalemija pri proksimalni ledvični acidozi je posledica povečanega izločanja aldosterona zaradi povečanega dotoka natrija v distalni nefron, vrednost pH pa je lahko nižja, saj je distalna acidifikacija normalna. Tako ne pride do pojavnosti hiperkalciurije, rahitisa in nefrokalcinoze, v klinični sliki pa sta v ospredju nenapredovanje na telesni teži in bruhanje. Izgubljanje bikarbonata pri proksimalni ledvični acidozi lahko dokažemo z obremenitvijo z bikarbonatom (9,30).

Bolniki z distalno ledvično acidozo tipa I niso sposobni maksimalno znižati pH urina ob obremenitvi s kislinami in so vseskozi v kislinem presežku. Pojavijo se hiperkalciurija, nefrokalcinoza, ledvični kamni, bolezen kosti in motnja koncentriranja seča. Do izgube kalijski pride po različnih mehanizmi (9,31). Acidifikacijsko sposobnost lahko testiramo z obremenitvijo s kislinami in furosemidom (31). Distalna ledvična acidoza tipa IV nastane zaradi pomanjkanja aldosterona ali njegove neodzivnosti (pseudohipoaldosteronizem), pri čemer določimo vrednosti renina in aldosterona (9,32). Hiperkalemična distalna ledvična acidoza (*angl.* voltage defect) je acidoza, pri kateri vrednost aldosterona ni znižana, je pa moten tubulni transport vodikovih ionov in kalijski (32).

Presnovna alkaloz je primarno zvišanje plazemskega bikarbonata ob hkratnem zvišanju pH arterijske krvi (7,4) (9,10). Če je pH $< 7,4$, bikarbonat pa zvišan, gre lahko za kompenzirano respiratorno acidozo. Najpogostejša očitna vzroka za motnjo sta bruhanje in dajanje diuretikov (9,24). Poleg vzrokov za presnovno alkalozo (izguba vodikovih ionov preko prebavil ali ledvic, znotrajcelična prerazporeditev



Slika 5: Diagnostični algoritem obravnave otroka s presnovno acidozo.

Legenda: Na – natrij; K – kalijski; Cl – klorid.

vodikovih ionov, dodatek baz, kontrakcijska alkalozia) mora biti za nastanek motnje običajno prisoten eden od dodatnih dejavnikov, ki omejujejo izločanje bikarbonata preko ledvic, na primer znižanje efektivnega cirkulacijskega volumna, pomanjkanje klorida ali hipokalemija (9). V diagnostičnem postopku je pomembno določanje volumskega statusa, koncentracije klorida v urinu in odziv na dodatek klorida, na osnovi česar bolnika s presnovno alkalozo opredelimo kot odzivnega na klorid ali odpornega na klorid (9,24). Diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 6 (9). Nadaljnje diagnosticiranje vzrokov presnovne alkaloze, neodzivne na klorid, potrebuje merjenje krvnega tlaka ter renina in aldosterona v plazmi. Med vzroki z normalnim krvnim tlakom so Bartterjev sindrom, Gitelmanov sindrom in pomanjkanje kalija (33). Ob zvišanem krvnem tlaku in zvišanem reninu in aldosteronu pomislimo na zožitev ledvične arterije, tumorje, ki izločajo renin, in uporabo diuretikov. Zvišana vrednost aldosterona ob zvišanem krvnem tlaku in znižani vrednosti renina kaže na primarni hiperaldosteronizem, znižana vrednost aldosterona pa na Liddlov sindrom ali Cushingov sindrom (9,34,35).

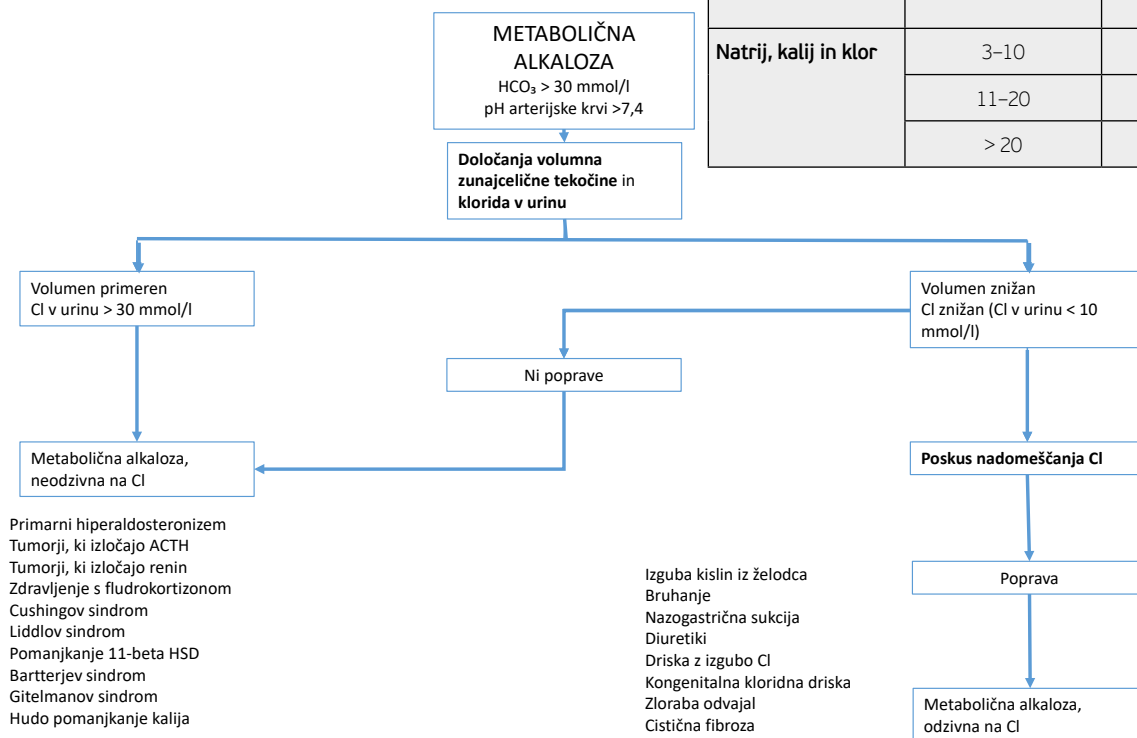
ZDRAVLJENJE PEDIATRIČNEGA BOLNIKA Z MOTNJO V TEKOČINSKEM, ELEKTROLITSKEM IN KISLINSKO-BAZIČNEM RAVNOVESJU

Zdravljenje motenj v homeostazi tekočin, elektrolitov in kislinsko-bazičnega stanja je v osnovi usmerjeno k popravi akutne motnje, pri čemer moramo zdraviti tudi osnovno bolezen, ki je povzročila motnjo.

Pri zdravljenju ledvičnih in zunajledvičnih **izgub soli in vode** moramo najprej oceniti izgubo tekočine (izguba telesne teže, klinična ocena stopnje izgub) in primanjkljaj natrija: $[(140 - \text{izmerjeni natrij v krvi}) \times 0,65 (\text{volumen distribucije natrija}) \times \text{telesna teža (kg)}]$ (8). Nato izračunamo skupne potrebe po tekočini in elektrolitih, ki vključujejo ocenjene izgube, vzdrževalne potrebe in sprotne izgube (15). Dnevne potrebe po tekočini in elektrolitih glede na telesno težo predstavljamo v Tabeli 1 (8).

Tabela 1: Dnevne vzdrževalne potrebe po tekočini in elektrolitih glede na otrokovo telesno težo (8).

	Telesna teža (kg)	Dnevni vnos
Voda	3–10	100 ml/kg
	11–20	1000 ml in 50 ml/kg za vsak kg nad 10 kg telesne teže
	> 20	1500 ml in 20 ml/kg za vsak kg nad 20 kg telesne teže
Natrij, kalij in klor	3–10	2,5 mmol/kg
	11–20	2,0 mmol/kg
	> 20	1,5 mmol/kg



Slika 6: Diagnostični algoritem obravnave otroka s presnovno alkalozo.

Legenda: HCO₃ – bikarbonat; Cl – klorid; MK – mineralokortikoidi; ACTH – adrenokortikotropin; 11-beta HSD – encim 11-beta-hidroksisteroidna dehidrogenaza.

Vzdrževalne potrebe po elektrolitih po avtorjih Hollidayu in Segarju so 3 mEq/100 ml vzdrževalne tekočine za natrij ter 2 mEq/100 ml za kalij in klorid (36). Bolniki naj bi predvidoma izgubljali 8,4 mEq natrija ($(140 \text{ mEq/l} \times 0,60)/10$) in 6 mEq kalija ($(150 \text{ mEq/l} \times 0,40)/10$) na 100 ml izgube tekočine (15,36). Izsledki raziskav kažejo, da so za nadomeščanje bolj varne izotonične raztopine (37,38).

Otroke z blago in zmerno izonatremično dehidracijo zdravimo z oralno rehidracijsko raztopino (39–43). Pri otrocih s hipovolemijo in spremenjeno perfuzijo je potrebno intravensko zdravljenje z bolusi fiziološke raztopine v odmerku 20 ml/kg telesne teže, ki jih po potrebi lahko ponovimo (8,15). Če se stanje ob tem ne izboljša, pri bolnikih z ledvično, pljučno ali srčno boleznijo svetujemo merjenje centralnega venskega tlaka (8). Pri otrocih z zmerno do hudo izonatremično dehidracijo naj bi primanjkljaj ter vzdrževanje tekočin in elektrolitov izračunali za 5 % glukozo in 1/3 fiziološko raztopino z dodatkom 40 mEq KCl/l, lahko tudi 5 % glukozo in 1/2 fiziološko raztopino z dodatkom 40 mEq/l KCl, kar naj bi nadomestili v 24 urah, po nekaterih avtorjih polovico volumna v prvih 8 urah (2,15). Otroci z zmerno do hudo **hiponatremično dehidracijo** večinoma potrebujejo boluse 20 ml/kg fiziološke raztopine. Primanjkljaj in vzdrževalne potrebe tekočin in elektrolitov naj bi izračunali za 5 % glukozo in 1/2 fiziološko raztopino z dodatkom 40 mEq/l KCl, kar naj bi nadomestili v 24 urah. Ob tem naj bi se koncentracija natrija v 24-urnem obdobju dvignila za največ 12–15 mmol/l (15).

Obravnava hiponatremičnih otrok z zadrževanjem tekočine ob prisotnosti visokih ravni ADH je odvisna od prisotnosti nevroloških simptomov. Pri brezsimptomnih bolnikih tekočine omejimo na 25 % potreb. Če ni uspeha, dajemo diuretike zanke intravensko. Če so prisotni simptomi zastrupitve z vodo, uporabimo hipertonično fiziološko raztopino in diuretike zanke, da vrednost natrija v krvi zvišamo do 1–2 mmol/l/h. Če so simptomi zelo hudi, damo 3 % natrijev klorid s hitrostjo 4–6 ml/kg/h. Če pričakujemo dalj časa trajajoče odstopanje, se poslužimo tudi zdravil, kot so antagonisti vazopresina 2 (8,44).

Hiponatremijo s tekočinsko obremenitvijo v osnovi zdravimo z omejitvijo tekočine in soli ter z dajanjem diuretikov. Pri stanjih z nizkimi proteini v krvi znotrajžilni volumen vzdržujemo z dajanjem 20 % albuminov. Pri sindromu kapilarne propustnosti uporabimo manitol (2–4 %) v nizkem odmerku, s katerim lahko vzdržujemo stabilno diurezo, sicer pa se poslužimo hemofiltracije (8,45). Ob refraktarnem kongestivnem srčnem popuščanju omejimo vnos tekočin ter predpišemo diuretike in inhibitorje angiotenzinske konvertaze, kar

lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (8,46). Bolniki z akutno ledvično insuficienco ob hipovolemiji potrebujejo intravensko dajanje tekočin. Ob hudi oliguriji z volumsko preobremenitvijo damo diuretike, uvedemo cirkulatorno podporo in ob neuspešnosti uporabimo dializne metode (47,48).

Osnovna načela obravnave otrok z nadomeščanjem tekočine pri **hipernatremični dehidraciji** so enaka kot za ostale vrste dehidracije. Osnovne razlike so v počasnem nižanju koncentracije natrija in daljšem času rehidracije. Ti bolniki imajo največje tveganje zapletov, vključno z možgansko krvavitvijo, trombozo ali edemom. Primanjkljaj in vzdrževalne potrebe tekočin in elektrolitov naj bi izračunali za 5 % glukozo in 1/4 fiziološko raztopino z dodatkom 20–40 mEq/l KCl, kar naj bi nadomestili v 48 urah s počasnim zniževanjem koncentracije natrija (ne več kot 0,5 mEq oz. 0,5 mmol/l/h) (15,39). Dodaten primanjkljaj proste vode izračunamo po formuli $[(\text{izmerjeni natrij} - \text{željeni natrij}) / \text{izmerjeni natrij}] \times 1000 \text{ ml/l} \times 0,6 \text{ l/kg}$. Alternativno moramo za vsak mmol natrija nad 145 mmol/l dati 4 ml/kg tekočine oz. 3 ml/kg, če je vrednost natrija višja od 170 mmol/l (15). V primeru cirkulatorne prizadetosti moramo vbrizgati boluse fiziološke raztopine. Ob pomembni presnovni acidozi damo bikarbonat (1 liter 5 % glukoze z dodatkom 32 ml 8,4 % natrijevega bikarbonata je približno ekvivalenten 0,18 % raztopini natrija). Otroke moramo skrbno spremljati. Pri nevroloških simptomih posumimo na zastrupitev z vodo (8,15). V primeru vztrajajoče oligurije kljub popravni cirkulatornega stanja posumimo na zaplete, akutno ledvično insuficienco ali trombozo ledvične vene (8). Če s standardnim zdravljenjem nismo uspešni, uvedemo nadomestno ledvično zdravljenje, saj so tako peritonealna dializa kot hemodializa in hemofiltracija učinkovite pri znižanju serumske koncentracije natrija (8,49).

Bolnike s centralnim diabetesom insipidusom (CDI) zdravimo z desmopresinom in tarčnim vnosom tekočine, ki zlasti pri dojenčkih in majhnih otrocih zahteva skrbno monitoriranje. Pri teh bolnikih je zlasti v času akutne bolezni zaradi nezmožnosti izločanja tekočinske obremenitve tveganje sekundarna hiponatremija. Pri bolnikih z delnim CDI lahko uporabimo tudi zdravila, ki potencirajo sproščanje ADH, in zdravila za zdravljenje nefrogene oblike bolezni (8,50). Pri slednji poleg tarčnega vnosa tekočine in omejitve natrija (1 mmol/kg/dan) predpišemo kombinacijo tiazidnega diuretika in diuretika, ki varčuje s kalijem, včasih pa je za krajši čas potrebno tudi zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki (8,16).

Zdravljenje diabetične ketoacidoze poteka po smernicah (51,52). Ob tem bolnike skrbno spremljamo, tudi

glede nastanka resnega, čeprav redkega zapleta, tj. možganskega edema. Vsako znižanje vrednosti glukoze v krvi za 5 mmol/l predvidoma zviša koncentracijo natrija za 2,5 mmol/l; odsotnost tega zvišanja je povezana z nastankom možganskega edema (8). Hitrost znižanja plazemske osmolalnosti in trajanje korekcije dehidracije moramo prilagoditi »korigiranemu« natriju. Najbolj tvegani so bolniki, pri katerih vrednosti »korigiranega« natrija presegajo 150 mmol/l. Kalijev klorid dodamo v tekočinsko mešanico takoj ob pojavu diureze. Ob pojavu nevroloških simptomov uvedemo zdravljenje z manitolom 0,5–1 g/kg iv. v 10–15 minutah, ki ga lahko čez 30 minut ponovimo, in zmanjšamo nadomeščanje tekočin, s čimer lahko preprečimo nevrološko prizadetost (52). Možno je tudi zdravljenje s 3-odstotno fiziološko raztopino v odmerku 2,5–5 ml/kg, čeprav izsledki retrospektivne raziskave kažejo večjo smrtnost ob njeni sicer v zadnjih letih bolj pogosti uporabi (52,53).

Hipernatremija zaradi prevelikega vnosa soli se ob dobri ledvični funkciji ob prenehanju vnosa popravi spontano, lahko pa uporabimo tudi diuretike. Izogibati se moramo prehitri korekciji, zlasti če ima bolnik simptome. Pri teh bolnikih je nastanek možganskega edema malo verjeten (8).

Hipokalemijo zdravimo z nadomeščanjem kalija s ciljem normalizacije, hkrati pa zdravimo tudi osnovno bolezen. V primeru blagega odstopanja svetujemo prehrano, bogato s kalijem, ali oralne pripravke v obliki kalijevih soli. Za bolnike s simptomatsko hipokalemijo je primerno zdravljenje s kalijevim kloridom, ki ga je v prisotnosti srčnih aritmij, izjemne mišične oslabelosti ali dihalne stiske dajemo intravensko in ob tem spremljamo srčno funkcijo. Intravenski odmerek kalijevega klorida je 0,3–0,5 mmol/kg (največ 20 mmol/odmerek), ki ga damo v 1 do 2 urah glede na resnost bolnikovih simptomov (18,54). Koncentracija kalija v periferno veno naj ne bi presegla 40 mmol/l, večji odmerki pa zahtevajo uvedbo centralnega venskega kanala (54). Ko se raven kalija v serumu stabilizira, je zaželen peroralni način dajanja. Peroralni pripravki kalija so na voljo kot kloridne, bikarbonatne, citratne, glukonatne in fosfatne soli (18). Pri bolnikih z ledvično tubulno acidozo uvedemo kalijev citrat ali bikarbonat (54). O dajanju kalijevega fosfata razmislimo pri bolnikih s proksimalno ledvično tubulno acidozo, povezano s Fanconijevim sindromom in izgubo fosfata (18,54). Uporaba kalijevega klorida je najbolj primerna pri bolnikih s presnovno alkalozo zaradi zdravljenja z diuretiki ali bruhanja (18). Optimalni peroralni odmerek je 1–3 mmol/kg/dan, razdeljen v 4 dnevne odmerke (54). Ob hipomagnezemiji je potrebna korekcija ravni magnezija, ker nekorekcija dodatno poslabša

hipokalemijo (54). Nadomeščanje kalija je včasih potrebno tudi pri prerazporeditvi, čeprav ni pomanjkanja kalija v telesu. Pri hipokalemični periodični paralizi uporabimo acetazolamid (8, 19).

Hiperkalemijo zdravimo pri vrednostih kalija nad 6,0 mmol/l ali ob prisotnih spremembah v EKG (18). Poleg izključitve morebitnih zunanjih virov kalija in zdravil, ki dvigujejo njegovo raven (diuretiki, ki varčujejo kalij, inhibitorji angiotenzinske konvertaze, nesteroidni antirevmatiki), uvedemo zdravila s ciljem zaščite srca, odprave simptomov in normalizacije njegove ravni. Učinke kalija na srce v primeru visokih vrednosti kalija znižamo z dajanjem kalcijevega klorida (20 mg/kg, največji odmerek 1 g) ali 10 % kalcijevega glukonata (0,5–1 ml/kg) intravensko v 2–5 minutah. Učinek vidimo v 5 minutah in traja približno 1 uro (18). Med ukrepi, ki pospešujejo vstop kalija v celice, so hiperventilacija (sprememba pH za 0,1 enote zniža kalij za 0,1–0,3 mEq), dajanje natrijevega bikarbonata (1–2 mEq/kg, največji odmerek 50–100 mEq, v 1–5 minutah, zlasti pri bolnikih v acidozi, ne pri bolnikih z dihalno odpovedjo), glukoze z inzulinom (500 mg/kg glukoze, največ 25 g z 0,2 enote insulina/kg v 5 minutah, nato lahko infuzija 0,5–1 g glukoze/kg/h z 0,2 enote insulina za vsak gram glukoze ob urnih kontrolah krvnega sladkorja), adrenergičnih agonistov β (salbutamol 4 μ g/kg intravensko v 10 minutah, v inhalacijah 2,5 mg < 25 kg, 5 mg > 25 kg) (8,18). Zdravljenje hiperkalemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in stanjih motenega izločanja temelji na omejevanju kalija v prehrani, zdravljenju z diuretiki zanke in dodajanju bikarbonata ali 9 α -fludrokortizona ob indikacijah (8,23,55). Izločanje kalija pospešimo z dodajanjem ionskih izmenjalnih smol v odmerku 1 g/kg v peroralni ali rektalni obliki (8,18). V primeru življenje ogrožajoče hiperkalemije ali neuspešnosti konzervativnega zdravljenja uvedemo nadomestno ledvično zdravljenje s hemodializo (pri hemodinamsko nestabilnem otroku s kontinuirano venovensko hemofiltracijo), ki je bolj učinkovita kot peritonealna dializa (18,55). Nekateri bolniki s hiperkalemično periodično paralizo odgovorijo na zdravljenje z adrenergičnimi agonisti β (56).

Presnovna acidoza v prvi vrsti zahteva zdravljenje osnovne motnje. Zdravljenje z dodajanjem baz je potrebno le kot del urgentnega zdravljenja akutno prizadetega bolnika ali kot del kroničnega zdravljenja tubulnih motenj, pri katerih ni možna specifična poprava. V prvem primeru gre običajno za stanja z vrednostjo pH < 7,10. Dodatek bikarbonata namreč povzroča vazokonstrikcijo in s tem poslabšanje periferne cirkulacije, vzdrževanje anaerobne presnove pa tvorbo laktata v tkivih. Običajno uporabljamo 8,4 % natrijev bikarbonat (1 ml = 1 mmol), možna je

uporaba tris-hidroksimetil-amino-metana (THAM), ki nima pomembnih prednosti (9). Količino baz (v mmol) za popravo acidoze izračunamo po formuli $[0,3 \times \text{primanjkljaj baz} \times \text{telesna teža v kg}]$. Popolna poprava po izračunu je redko potrebna. Ob predvidenem efektivnem volumnu distribucije bikarbonata je potreben odmerek, ki serumsko raven bikarbonata dvigne za 5 mmol/l, 2,5 mmol/kg, ki ga po potrebi lahko ponovimo, s čimer se izognemo prevelikim, potencialno škodljivim spremembam vrednosti pH (9). Pri laktacidozi je uporaba zdravljenja z dodajanjem baz kontroverzna, saj lahko povzroči hipernatremijo in/ali volumsko obremenitev (57,58). V tem primeru se poslužimo hemodialize ali hemofiltracije in se izogibamo tekočin, ki vsebujejo laktat (9). Pri proksimalni ledvični tubulni acidozi se poslužimo dodajanja baz v obliki bikarbonata, citrata ali laktata (2–20 mmol/kg/dan) z možnostjo delne poprave (9,30). Bolnikom z distalno ledvično tubulno acidozo nadomeščamo baze v dnevni produkciji kislin (1–2 mmol/kg/dan). Na začetku potrebujejo tudi dodatek kalija, mlajši otroci tudi večji dodatek baz (9,31). S tem popravimo acidozo, kostno bolezen in hiperkalciurijo, medtem ko nefrokalcinoza vztraja in lahko povzroča nadaljevanje poliurije (9). Hipoaldosteronizem zdravimo z dodatkom mineralokortikoidov, psevdohipoaldosteronizem pa s popravo acidoze, obremenitvijo z natrijem, diuretiki (9,59).

Presnovna alkaloza z visokim bikarbonatom in izraženo klinično sliko je zelo redka. Zdravljenje je usmerjeno v odpravo vzroka in dejavnikov, ki jo pospešujejo (10). Najpomembnejši vidik zdravljenja je poprava volumna z dodatkom fiziološke raztopine. Omejiti moramo vnos diuretikov in baz. Ob normalni ledvični funkciji je možno zdravljenje s kalijevim kloridom v odmerku 3 mmol/kg/dan. Hitrejšo popravo lahko dosežemo s 5,35 % raztopino amonijevega klorida (1 mmol/ml) (9). Redko moramo pri kritično bolnih otrocih uporabiti druga farmakološka sredstva (arginin hidroklorid, acetazolamid) ali dializo (60).

OBRAVNAVA DOJENČKA IN MAJHNEGA OTROKA Z DRISKO

Obravnava dojenčkov in majhnih otrok z drisko je v vsakdanji pediatrični praksi pogosta, saj se z njo srečujemo dnevno. To je razlog, da jo moramo dobro poznati, saj neustrezna akutna obravnava ob hudi dehidraciji in elektrolitskem neravnovesju lahko resno ogrozi bolnikovo zdravstveno stanje.

V literaturi so objavili številna priporočila o obravnavi dojenčkov in otrok z infekcijsko drisko kot tudi drisko, povzročeno s specifičnimi povzročitelji, kot je *Clostridium difficile*, ki so v pomoč tako pri akutnem ukrepanju kot pri specifičnem zdravljenju in zapletih (39–43, 61). Kljub

možnosti cepljenja je rotavirusna driska še vedno vodilni vzrok infekcijskih drisk pri otrocih in pogosto povezana s hudo dehidracijo (43). Dehidracija odraža resnost akutne bolezni in jo moramo spremljati z validiranimi kliničnimi ocenami ali točkovniki (39). Stopnja dehidracije, ki jo najbolje ocenimo z odstotkom izgube telesne teže, določa potrebno zdravljenje. Ker telesna teža pred nastopom bolezni večinoma ni natančno znana, moramo stopnjo dehidracije oceniti na podlagi ocene kliničnih kazalnikov (Tabela 2) (43).

Tabela 2: Ugotavljanje stopnje dehidracije dojenčkov in otrok na osnovi izgube telesne teže, kapilarnega povratka in kliničnih značilnosti (prirejeno po (43)).

KLINIČNI ZNAK		BREZ DEHIDRACIJE ALI BLAGA DEHIDRACIJA	ZMERNÁ DEHIDRACIJA	HUDA DEHIDRACIJA
izguba telesne teže v %	dojenček	≤ 5	6–10	> 10
	starejši otrok	≤ 3	4–6	> 6
kapilarni povratek		normalen (< 2 sekundi)	normalen do podaljšan	podaljšan
splošno stanje zavesti		dobro, buden	vznemirjen, razdražljiv ali utrujen	apatičen, pospan, nezavesten
žej		normalno stanje	žej, hlastno pije	slabo pije ali ni sposoben piti
srčna frekvenca (glede na starost)		normalna	normalna do zvišana	tahikardija, ob poslabšanju bradikardija
kakovost srčnega utripa		normalna	normalna do znižana	šibek ali netipen srčni utrip
dihanje (glede na starost)		normalno	normalno ali bolj globoko in hitro	globoko, acidotično
oči		normalne	vdrte	močno vdrte
solze		prisotne	zmanjšane	odsotne
sluznice		vlažne	suhe	izsušene
turgor kože		normalen	se povrne na normalo bolj počasi, a v 2 sekundah	daljši od 2 sekund
udi		topli	hladni	mrzli, cianotični
diureza		normalna ali blago znižana	znižana	minimalna

Pri blagi dehidraciji preiskave niso potrebne. Tudi diagnostičnega testiranja blata za identifikacijo patogena ni potrebno izvajati rutinsko, saj njegovo dokazovanje ni pomembno ne za obravnavo in ne za zdravljenje (39). Če je bolnik močno dehidriran, pri nastavitvi intravenske poti

odvzamemo kri za laboratorijske preiskave in ukrepamo glede na prejete rezultate (39,43).

Peroralna rehidracija s hipoosmolarno oralno rehidracijsko raztopino (≤ 270 mOsm/l) je osnovno zdravljenje blage do zmerne dehidracije in jo moramo začeti čim prej. To zdravljenje je glede povečanja telesne teže, trajanja driske in vnosa tekočine enako učinkovito kot intravenska rehidracija, povezano pa je s krajšim bivanjem v bolnišnici (43). Prisotnost glukoze in natrija v izoosmolarnih koncentracijah spodbuja aktivno absorpcijo natrija iz črevesne svetline s pomočjo enterocitnega prenašalca za natrij in glukozo. Resorpcija vode sledi pasivno vzdolž gradienta. Pijače, kot so čaj, juha, kola in jabolčni sok, glede na njihovo sestavo in osmolalnost za rehidracijo dojenčkov in malčkov niso primerne. Ocenjeno izgubo tekočine z oralno rehidracijsko raztopino nadomestimo v treh do štirih urah, kar pri malčkih običajno odgovarja količini 40–50 ml/kg telesne teže, in je primerno za obravnavo v predhospitalnem okolju pred odločitvijo glede potrebe po zdravljenju v bolnišnici. Če peroralno zdravljenje na usta ni uspešno, lahko poskusimo z nastavitvijo nazogastrične sonde, ki je učinkovit način, povezan s krajšo stopnjo hospitalizacije in manj neželenimi učinki kot intravensko zdravljenje (62). Dojenja ne prekinjamo. Z rednim hranjenjem nadaljujemo. Prehrane ne spreminjamo in naj vključuje tudi mlečne obroke. Izsledki raziskav kažejo, da v bolnišničnem okolju pri nedojenih dojenčkih in majhnih otrocih lahko uvedemo tudi prehrano brez laktoze (39). Z aktivnim zdravljenjem lahko zmanjšamo trajanje in resnost driske. Slednja vključuje dajanje izbranih probiotikov, kot sta *Lactobacillus GG* ali *Saccharomyces boulardii*, racekadotril, ob bruhanju ob skrbnem spremljanju lahko tudi antiemetik ondansetron (39,63). Protimikrobna zdravila pri sicer zdravih, več kot 3 mesece starih dojenčkih predpišemo izjemoma, ob jasnih indikacijah (39,64). V raziskavah ugotavljajo, da so otroci še vedno pogosto zdravljeni z antibiotiki, po eni od raziskav na vzorcu 4493 bolnikov kar v 29,6 % (65). Med razlogi so obiski v dežurnih službah, sum na bakterijsko drisko, zdravljenje v zasebnih ambulantah in na pediatričnih bolnišničnih oddelkih (65).

Večino bolnikov lahko obravnavamo in zdravimo ambulantno. Kljub številnim dokazom, ki podpirajo ambulantno oralno rehidracijo, raziskave kažejo, da so otroci z blago do zmerno dehidracijo zaradi intravenskega rehidracijskega zdravljenja še vedno pogosto hospitalizirani (43). Pomemben razlog je verjetno zavedanje, da izguba tekočine zaradi bruhanja in driske lahko hitro doseže trikratno količino krvi v obtoku ter privede do hude dehidracije in motenj elektrolitskega ravnovesja, delovanja srčno-žilnega sistema in perfuzije organov, kar kaže na

pomembnost rednega spremljanja kliničnega stanja (15).

Hospitalizacija je v splošnem namenjena otrokom, ki potrebujejo enteralno/intravensko rehidracijo. Intravenska rehidracija je indicirana, če oralna in nazogastrična rehidracija nista bili uspešni, ob znakih ileusa ali bruhanju žolča ter pri hudi dehidraciji, opredeljeni kot > 9 % izgube telesne teže z znaki npr. nevrološke prizadetosti, hude acidoze ($\text{pH} < 7,25$, bazni presežek $[\text{BE}] < -15$ mmol/l), hude hiponatremije ali hipernatremije ali šokovnega stanja (43,66). Dokazali so, da so s hudo dehidracijo močno povezane zlasti povišane serumske koncentracije natrija, kalija, glukoze, kreatinina in sečnine v krvi (≥ 11 mmol/l) ter presnovna acidoza (66,67).

Če klinični znaki kažejo na centralizacijo krvnega obtoka ali na odpoved ledvic prerrenalnega izvora, je hitro dajanje tekočine ključnega pomena, npr. z bolusom 20–40 ml fiziološke raztopine na kilogram telesne teže. Izjemno hitre sheme intravenske rehidracije (60 ml/kg/h) niso boljše od standardnih shem in so lahko povezane celo z višjo stopnjo ponovnih sprejemov v bolnišnico (68). Intravensko rehidracijo običajno začnemo z dajanjem 20 ml/kg/h fiziološke raztopine za 1–4 ure, nato pa dajanje prilagodimo glede na laboratorijske kazalnike in količino diureze ter čim prej preidemo na oralno rehidracijo (15,68,69). Če intravenske poti ne uspemo nastaviti, jo učinkovito izvajamo tudi preko intraosalne poti (66).

Diagnostični algoritem obravnave in zdravljenja prikazujemo na Sliki 7 in je v pomoč pri akutnem zdravljenju tekočinskega in elektrolitskega neravnovesja ter pri dodatnih ukrepih (43).

Kot primer akutne obravnave navajamo 3 leta in pol staro deklico z anamnezo en dan trajajoče driske (blato je odvajala 8-krat) in slabšega vnosa tekočine, ki je pred eno uro doma tudi bruhalo. Izločanje seča je bilo znižano, je pa pol ure prej odvajala manjšo količino seča. V vrtcu je pred nekaj dnevi nekaj otrok zbolelo z drisko. Deklica so pred nekaj dnevi tehtali, takratna telesna teža je bila 15 kilogramov, v ambulantni pa 14,25 kg. Vitalni znaki ob klinični oceni: frekvenca dihanja 27 vdihov/minuto, srčna frekvenca 124 utripov/minuto, telesna temperatura 37,9 °C, krvni tlak 90/50 mm Hg. Pri kliničnem pregledu sta bila ustna sluznica in jezik bolj suha, solze ob joku še prisotne, kapilarni povratek 2 sekundi kot tudi turgor kože. Deklica je bila nekoliko vznemirjena in utrujena, sicer pri normalni zavesti. Želela je piti, a je ob tem še dvakrat bruhalo. V ostalem kliničnem statusu ni bilo odstopanj. Laboratorijske preiskave so bile sledeče: CRP 10 mg/l, levkociti $11 \times 10^9/\text{l}$, hematokrit 0,40, natrij 140 mmol/l, kalij 3,5 mmol/l, klor 105 mmol/l, sečnina 7,0 mmol/l, kreatinin 60 $\mu\text{mol/l}$, pH

7,33, HCO_3^- 18 mmol/l, pCO_2 3,98 kPa, v urinu, ki smo ga uspeli pridobiti, pa prisotni ketoni.

Pri deklini smo ugotavljali normonatremično dehidracijo zaradi driske, bruhanja in slabšega vnosa tekočine. Vrednost kalija je bila na spodnji meji normalnih vrednosti, prisotna je bila mejna presnovna acidoza. Hipovolemijo smo ocenili iz izgube telesne teže (15 kg – 14,25 kg), tj. 0,75 kg ali 750 ml, kar je bilo v skladu s klinično oceno zmerne dehidracije (približno 5 %). Deklico smo poskušali glede na algoritem rehidrirati skozi usta, a je v ambulantni še dvakrat bruhalo, nazogastrično sondo pa je zavračala.

Tako smo izdelali načrt potrebe po tekočini in elektrolitih:

- Tekočinski deficit: 750 ml izotoničnega volumna, ki vsebuje 140 mmol natrija/l ali skupaj 105 mmol natrija (0,75 l x 140 mmol/l);

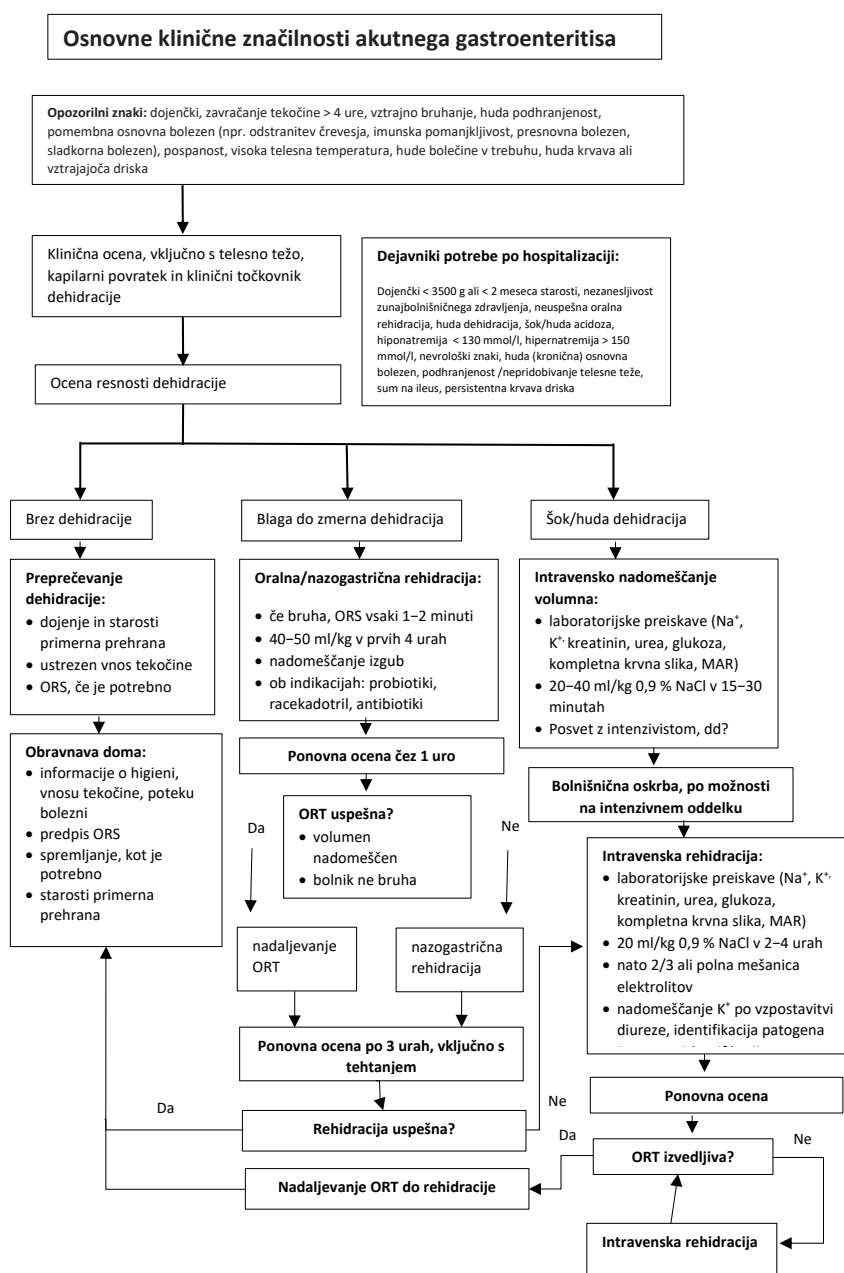
- Serumski kalij: na spodnji meji normale in kot ocena celotnega kalija v telesu ne kaže pomembnih odstopanj v količini celotnega kalija (kljub mejni presnovni acidozi). Predvidene izgube kalija so 6 mEq/100 ml izgube tekočine, kar ob primanjkljaju 750 ml volumna znaša 45 mmol.

- Blaga presnovna acidoza se bo brez nadomeščanja bikarbonata popravila ob zadostnem nadomeščanju volumna.

- Potreba po vzdrževalnih tekočinah: 1250 ml/dan ali 52 ml/h [(100 ml/kg x 10 kg) + (50 ml/kg x 5 kg)], dnevna potreba po natriju približno 38 mmol [3 mmol/100 ml x 1250 ml], potreba po kaliju okoli 25 mmol/dan [2 mmol/100 ml x 1250 ml].

- Skupna potreba po tekočini zaradi izgub in vzdrževalnih tekočin: 2000 ml (750 mmol + 1250 ml), potreba po natriju 143 mmol (105 mmol + 38 mmol) v 2000 ml, kar približno dosežemo z mešanico 1/2 fiziološke raztopine. Polovico primanjkljaja volumna nadomestimo v prvih 8 urah, kar znaša 47 ml/h [(750 ml x 1/2)/8 ur], skupno z vzdrževalnimi tekočinami torej 99 ml/h prvih 8 ur [47 ml/h + 52 ml/h]. Drugih 16 ur je potrebna hitrost tekočine 75 ml/h [(750 ml x 1/2)/16 ur + 52 ml/h].

- Kalij dodamo v mešanico ob prisotni diurezi, 45 mmol + 25 mmol, skupaj 70 mmol, kar je približno 3 mEq/100 ml tekočine.
- Potrebno je nadomeščanje sprotih izgub tekočine, ki znašajo 150 ml na vsako tekočo odvajanje blata [10 ml x 15 kg] in 30 ml na vsako bruhanje [2 ml x 15 kg].
- Potrebni ukrepi so sledenje kliničnega stanja, spremljanje elektrolitov in prilagajanje vnosa glede na rezultate.



Slika 7: Algoritem ukrepanja pri dojenčku in majhnem otroku z drisko.

Legenda: ORS – oralna rehidracijska raztopina; ORT – oralna rehidracijska terapija; Na^+ – natrij; K^+ – kalij; NaCl – natrijev klorid; dd – diferencialna diagnoza; MAR – mikroacidobazni status.

ZAKLJUČEK

Pediatrici se pri svojem rutinskem kliničnem delu vsakodnevno srečujemo z motnjami v tekočinskem, elektrolitskem in kislinsko-bazičnem ravnovesju. Pomembno je hitro in ustrezno prepoznavanje tako samih motenj kot tudi bolezenskih stanj, ki so jih povzročila. V ta namen si pomagamo z diagnostičnimi algoritmi, ki se jih poslužujemo zlasti pri redkejših patologijah. Osnova diagnosticiranja sta dobra anamneza in skrben klinični pregled, podprta z določanjem izbranih laboratorijskih parametrov. Zdravljenje je usmerjeno tako v popravilo presnovne motnje, ki lahko v primeru hudih odstopanj resno ogrozi bolnika, kot tudi v odpravo bolezenskega stanja, ki je do motnje pripeljalo.

LITERATURA

- Rennke HG, Denker BM. Review of renal physiology. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 1–31.
- Quan A, Quigley R, Satlin LM, Baum M. Water and electrolyte handling by the kidney. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, eds. *Clinical pediatric nephrology*. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2007. p. 15–35.
- Rennke HG, Denker BM. Regulation of salt and water balance. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 32–67.
- Rennke HG, Denker BM. Acid-base physiology and metabolic alkalosis. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 125–53.
- Rennke HG, Denker BM. Metabolic acidosis. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 154–73.
- Rennke HG, Denker BM. Disorders of potassium balance. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 174–96.
- Rennke HG, Denker BM. Disorders of water balance: hyponatremia, hypernatremia and polyuria. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology. The essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 68–97.
- Beattie TJ. Disorders of fluid and electrolyte balance. In: Webb N, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical paediatric nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003. p. 29–59.
- Postlethwaite RJ. The approach to a child with metabolic acidosis and alkalosis. In: Webb N, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical paediatric nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003. p. 61–71.
- Schwaderer AL, Schwartz GJ. Back to basics: acidosis and alkalosis. *Pediatr Rev*. 2004; 25: 350–7.
- Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 727–39.
- Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35: 1815–24.
- Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 843–6.
- Favia I, Garisto C, Rossi E, Picardo S, Ricci Z. Fluid management in pediatric intensive care. *Contrib Nephrol*. 2010; 164: 217–26.
- Powers KS. Dehydration: isonatremic, hyponatremic, and hypernatremic recognition and management. *Pediatr Rev*. 2015; 6: 274–83.
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 576–88.
- Jain V, Ravindranath A. Diabetes insipidus in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29: 39–45.
- Daly K, Farrington E. Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment. *J Pediatr Health Care*. 2013; 27: 486–96.
- Sharawat IK, Suthar R, Sankhyani N, Singhi P. Primary hypokalemic periodic paralysis: long-term management and complications in a child. *J Pediatr Neurosci*. 2020; 15: 132–4.
- Falkner B. Does potassium deficiency contribute to hypertension in children and adolescents? *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19: 37.
- Fitzpatrick MM, Kerr SJ, Bradbury MG. The child with acute renal failure. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical paediatric nephrology*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 405–26.
- Rigden SPA. The management of chronic and end stage renal failure in children. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical paediatric nephrology*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 427–45.
- Rodan AR. Potassium: friend or foe? *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1109–21.
- Hanna JD, Scheinman JI, Chan JC. The kidney in acid-base balance. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42: 1365–95.
- Bianchetti DGAM, Amelio GS, Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD, Agostoni C, et al. D-lactic acidosis in humans: systematic literature review. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 673–81.
- Schillaci LP, DeBrosse SD, McCandless SE. Inborn errors of metabolism with acidosis: organic acidemias and defects of pyruvate and ketone body metabolism. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65: 209–30.
- Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardù C, Rinaldi L, Monaco L, et al. Metformin lactic acidosis: should we still be afraid? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157: 107879.
- Hoffmanová I, Sánchez D. Metabolic acidosis and anaemia associated with dorzolamide in a patient with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 796–9.
- Alexander RT, Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2019; 66: 135–57.
- Finer G, Landau D. Clinical approach to proximal renal tubular acidosis in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25: 351–7.
- Vallés PG, Battle D. Hypokalemic distal renal tubular acidosis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25: 303–20.
- Battle D, Arruda J. Hyperkalemic forms of renal tubular acidosis: clinical and pathophysiological aspects. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25: 321–33.
- Mumford E, Unwin RJ, Walsh SB. Liquorice, Liddle, Bartter or Gitelman – how to differentiate? *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34: 38–9.
- Pappachan JM, Buch HN. Endocrine hypertension: a practical approach. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 215–37.
- Enslow BT, Stockand JD, Berman JM. Liddle's syndrome mechanisms, diagnosis and management. *Integr Blood Press Control*. 2019; 12: 13–22.
- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957; 19: 823–32.
- Fuchs J, Adams ST, Byerley J. Current issues in intravenous fluid use in hospitalized children. *Rev Recent Clin Trials*. 2017; 12: 284–9.
- Friedman AL. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int*. 2005; 67: 380–8.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute

- gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 132–52.
40. Dickinson B, Surawicz CM. Infectious diarrhea: an overview. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014; 16: 399.
 41. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: e45–80.
 42. Lo Vecchio A, Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, et al. An international consensus report on a new algorithm for the management of infant diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2016; 105: e384–9.
 43. Posovszky C, Buderus S, Classen M, Lawrenz B, Keller KM, Koletzko S. Acute infectious gastroenteritis in infancy and childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117: 615–24.
 44. Moritz ML. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 209–26.
 45. Bozzini MA, Milani GP, Bianchetti MG, Fossali EF, Lava SAG. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson syndrome) in childhood: systematic literature review. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 1149–54.
 46. Price JF. Congestive heart failure in children. *Pediatr Rev.* 2019; 40: 60–70.
 47. Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2020; 87: 600–7.
 48. Modem V, Thompson M, Gollhofer D, Dhar AV, Quigley R. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children. *Crit Care Med.* 2014; 42: 943–53.
 49. Yildiz N, Erguven M, Yildiz M, Ozdogan T, Turhan P. Acute peritoneal dialysis in neonates with acute kidney injury and hypernatremic dehydration. *Perit Dial Int.* 2013; 33: 290–6.
 50. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N, Maghnie M. Central diabetes insipidus in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34: 101440.
 51. Cashen K, Petersen T. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Rev.* 2019; 40: 412–20.
 52. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 Suppl 27: 155–77.
 53. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14: 694–700.
 54. Zieg J, Gonsorcikova L, Landau D. Current views on the diagnosis and management of hypokalaemia in children. *Acta Paediatr.* 2016; 105: 762–72.
 55. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 377–84.
 56. Weber F. Hyperkalemic periodic paralysis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021 [cited 2021 July 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1496/>.
 57. Andrade OV, Ihara FO, Troster EJ. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(2 Suppl): S11–21.
 58. Danhauser K, Smeitink JA, Freisinger P, Sperl W, Sabir H, Hadzik B, et al. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. *J Inher Metab Dis.* 2015; 38: 467–75.
 59. Wilczynski C, Shah L, Emanuele MA, Emanuele N, Mazhari A. Selective hypoaldosteronism: a review. *Endocr Pract.* 2015; 21: 957–65.
 60. Tobias JD. Metabolic alkalosis in the pediatric patient: treatment options in the pediatric ICU or pediatric cardiothoracic ICU setting. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020; 11: 776–82.
 61. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66: e1–48.
 62. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics.* 2002; 109: 566–72.
 63. Lo Vecchio A, Buccigrossi V, Fedele MC, Guarino A. Acute infectious diarrhea. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1125: 109–20.
 64. Cohen R, Raymond J, Gendrel D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. *Arch Pediatr.* 2017; 24: S26–9.
 65. Okubo Y, Miyairi I, Michihata N, Morisaki N, Kinoshita N, Urayama KY, Yasunaga H. Recent prescription patterns for children with acute infectious diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68: 13–16.
 66. Posovszky C, Backendorf V, Buderus S, Claßen M, Eppe HJ, Gruber B, et al. S2k-Leitlinie "Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter" - AWMF Registernummer 068-003. *Z Gastroenterol.* 2019; 57: 1077–118.
 67. Hayajneh WA, Jdaitawi H, Al Shurman A, Hayajneh YA. Comparison of clinical associations and laboratory abnormalities in children with moderate and severe dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 290–4.
 68. Toaimah FH, Mohammad HM. Rapid intravenous rehydration therapy in children with acute gastroenteritis: a systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2016; 32: 131–5.
 69. Iro MA, Sell T, Brown N, Maitland K. Rapid intravenous rehydration of children with acute gastroenteritis and dehydration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 44.

Avtor za dopisovanje:

Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnik, FESPN
 Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
 Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
 Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija
natasa.marcunvarda@ukc-mb.si

PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOČIN

THE PEDIATRIC PATIENT WITH A DISORDER OF FLUID BALANCE

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

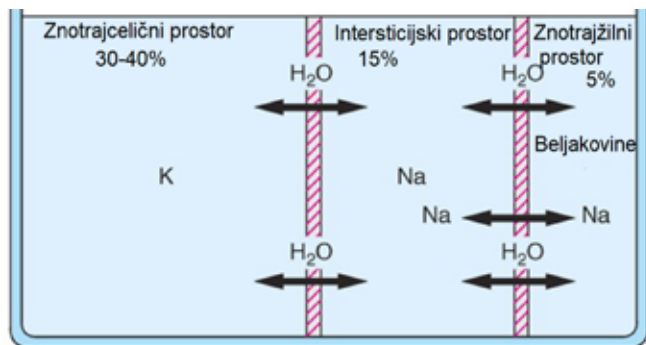
IZVLEČEK

Voda je ključna za preživetje in sestavlja velik del našega organizma. Za uravnavanje ravnovesja tekočin v telesu skrbi več med seboj prepletenih mehanizmov v povezavi z mehanizmi za uravnavanje izločanja elektrolitov. V prispevku se osredotočamo na bolezni z motenimi mehanizmi v uravnavanju izločanja in reabsorpcije vode skozi ledvice ter njihovim diagnosticiranjem in zdravljenjem pri otrocih.

Ključne besede: ravnovesje tekočin, diabetes insipidus, SIADH, otroci.

UVOD

Delež celokupne vode v telesu (*angl.* total body water, TBW) se spreminja s starostjo. Pri plodu predstavlja 75 % telesne teže in se do šestih mesecev starosti postopno zmanjša na 50–60 % telesne teže (1).



Slika 1: Razdelki celokupne vode z glavnimi topljenci. Prirejeno po Rennke et al. (3).

Legenda: K - Kalij, Na - natrij, H₂O - voda.

V puberteti se razmerje med spoloma spremeni in tako pri moških predstavlja 60 %, pri ženskah pa 50 % telesne teže. TBW je v telesu razdeljena na dva predelka – znotrajcelično tekočino (*angl.* intracellular fluid, ICF), ki se nahaja znotraj celice, in zunajcelično tekočino (*angl.* extracellular fluid, ECF), ki jo delimo na intersticijsko tekočino in znotrajžilno tekočino (2). Vsak izmed teh predelkov je ločen z membrano, ki je neprepustna za določene topljence. Na njihovi podlagi se ustvarja osmotski gradient, ki natančno

ABSTRACT

Water is crucial for the survival of the organism, and it represents a large part of our organism. The fluid balance in the body is regulated by several interactive mechanisms in conjunction with the mechanisms for regulating the excretion of electrolytes. In this paper, we focus on diseases with disordered mechanisms in the regulation of water excretion and reabsorption through the kidneys, their diagnosis and treatment in children.

Key words: fluid balance, diabetes insipidus, SIADH, children.

uravnava ravnovesje vode, ki lahko prehaja skozi vse membrane. Večina znotrajceličnih topljencev so kalijeve soli, večina zunajceličnih topljencev pa natrijeve soli in beljakovine (predvsem albumini) za znotrajžilni prostor (3) (Slika 1).

Z ravnovesjem vode se uravnava osmolalnost plazme, z ravnovesjem natrija pa volumski status (2). Razlike med uravnavanjem teh dveh mehanizmov lahko vidimo pri naslednjih kliničnih slikah:

- preveč vode – hiponatremija (nizka plazemska koncentracija natrija);
- premalo vode – hipernatremija (visoka plazemska koncentracija natrija);
- preveč natrija – povečan volumen (edemi) – malo ali nič vpliva na koncentracijo natrija;
- premalo natrija – pomanjkanje volumna – malo ali nič vpliva na koncentracijo natrija.

Mehanizma uravnavanja vode in natrija v telesu sta tesno povezana, a potekata vzporedno in temeljita na uravnavanju osmolalnosti in volumna (3).

URAVNAVANJE OSMOLALNOSTI

Osmolalnost plazme je v normalnih okoliščinah tesno uravnavana znotraj 280–295 mOsm/kg. Za to homeostazo je potreben zadosten vnos vode, ki ga

uravnavata neokrnjen mehanizem žeje in zadostno izločanje proste vode s strani ledvic (4). Osmoreceptorji v hipotalamusu zaznajo povišano plazemsko osmolalnost in začnejo z izločanjem antidiuretičnega hormona (ADH) v hipotalamusu. ADH vpliva na zbiralca v ledvicah in spodbudi reabsorpcijo vode in s tem znižanje plazemske osmolalnosti. Vnos vode spodbuja hipotalamus, ki vpliva na možgansko skorjo. Uravnavanje osmolalnosti je podrejeno uravnavanju znotrajžilnega volumna. Pri znižanem znotrajžilnem volumnu se tako aktivirata tako ADH kot mehanizem žeje ne glede na osmolalnost plazme (2). Tudi slabost in bruhanje sprožita izločanje ADH preko osrednjega mehanizma bruhanja (5).

URAVNAVANJE VOLUMNA

Primeren znotrajžilni volumen je pomemben, zato tako pomanjkanje volumna kot prekomerno povečanje volumna lahko povzročita resne poškodbe. Natrij je glavni zunajcelični kation, zato je za vzdrževanje volumna pomembno uravnavanje natrija (2). V uravnavanje volumna znotrajcelične tekočine je vpletenih več receptorjev, ki vplivajo na različne načine. Mednje uvrščamo jukstaglomerulne celice aferentne arteriole, ki sproščajo renin, na podlagi katerega se aktivirata hormona angiotenzin II in aldosteron, ki v telesu zadržujeta natrij. V atrijih se sprošča natriuretični peptid, ki ob volumski preobremenitvi spodbuja izločanje natrija. V karotidnem sinusu simpatični živčni sistem ob hipovolemiji spodbuja nastanek ADH v možganih. Vsi ti mehanizmi vplivajo na izločanje soli v urinu (3).

Nedavno so odkrili še en mehanizem, ki vpliva na ravnovesje vode v telesu. Gre za apelinergični sistem (AS), ki je sestavljen iz dveh peptidnih ligandov – apelina in apela – ter apelinskega receptorja. Izločajo se iz supraoptičnih in paraventricularnih jeder hipotalamusa in delujejo na receptorjih, ki se nahajajo na vazopresinskih nevronih in v ledvicah. Apelin deluje kot potenten diuretik in nasprotno kot ADH, saj inhibira izločanje ADH, sodeluje pa tudi pri inhibiciji sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Natančnega delovanja sistema še niso raziskali (6).

V naslednjih poglavjih se osredotočamo na motnje, ki vplivajo na izločanje ali reabsorpcijo proste vode v ledvicah. Prosta voda oziroma voda, prosta topljencev, nastaja v dilucijskih segmentih ledvic (odebeljeni navzgornji del in začetni del distalnega tubula), kjer se natrijev klorid absorbira, prosta voda pa ostaja v tubulni tekočini. Ob odsotnosti ADH se prosta voda izloči, tako da je klirens vode pozitiven. Nasprotno pa se ob prisotnosti ADH prosta voda ne izloči, temveč se reabsorbira v končnem distalnem tubulu in zbirnih vodih, zato je klirens vode negativen (7).

DIABETES INSIPIDUS

Diabetes insipidus (DI) je nezmožnost absorpcije proste vode. Za motnjo so značilni poliurija, polidipsija in hiposmolaren urin, a je lahko prisotna tudi hipernatremija, zlasti pri otrocih. DI je centralni zaradi motnje v izločanju ADH ali nefrogeni zaradi motenega delovanja ADH v ledvicah (4).

Centralni DI je v 90 % pridobljen in zelo redko prirojen. Prirojene oblike so lahko prisotne pri strukturnih malformacijah v področju hipotalamusa in lahko prizadenejo tudi druge možganske strukture, kot je septooptična displazija ali holoprozencefalija. Prirojene so tudi genetske oblike z avtosomno dominantnimi (AD) mutacijami ali avtosomno recesivnimi (AR) mutacijami v genu za ADH ali njegovem prenašalnem proteinu nevrofizinu II (NPII) na kromosomu 20 (20p13). Mehanizem okvare je neuporaben prekurzor proteina, ki se kopiči v nevronih in postopno vodi v njihovo uničenje. Tako se pri teh bolnikih DI razvije postopno v nekaj mesecih do letih po rojstvu (8). AR oblika je redka oblika, pri kateri mutacija *ADH/NPII* gena povzroči popolno izločanje biološko neučinkovitega ADH (9).

Genetska oblika je lahko povezana tudi z Wolframovim sindromom, pri katerem gre za AR mutacijo v genu *WFS1* (angl. Wolfram syndrome 1), ki povzroča kopičenje elementov v endoplazemskem retikulumu in postopno propadanje celic. Nastane zaradi uničenja nevronov v nevrohipofizi, ob DI pa sta značilno prisotni tudi sladkorna bolezen tipa 1 in napredujoča atrofija optičnega živca (10).

Pridobljena oblika centralnega DI je prisotna pri poškodbah in degeneraciji nevronov v predelu nevrohipofize. Strukture lahko poškoduje bodisi primarni tumor (kraniofaringeom, adenom, disgerminom, meningeom) ali metastazirani tumor. Pri kar 35 % otrok s pridobljenim DI so kasneje odkrili možganski tumor (11), ki je lahko tudi posledica operacije v tem področju. Povzroča ga infiltracija z vnetnimi celicami in mikroorganizmi pri meningitisu ali encefalitisu ali je primarna manifestacija Langerhansove histiocitoze, posledica žilnih malformacij v tem področju ali krvavitve in hipoksije. Vse večji pomen pripisujejo tudi avtoimunskemu vnetju hipofize, pri katerem je na magnetnoresonančni sliki (MRI) videti zadebelitev hipofize, a ga je brez biopsije težko dokazati (12). Idiopatski DI naj bi bil prisoten kar pri 20–50 % bolnikov. Diagnozo postavimo z izključevanjem ter negativnimi izvidi MRI, lumbalne punkcije in tumorskih označevalcev (13). Ena možnih razlag za idiopatski DI je avtoimunski DI. Pri 75 % otrok z idiopatskim DI so odkrili protitelesa AVPC-Abs (angl. arginine-vasopressin cell antibodies), a so podobna protitelesa prisotna tudi

pri drugih vzrokih DI, kot so Langerhansova histiocitoza, germinomi in pooperativni DI (14).

Med novejšje biomarkerje uvrščamo kopeptin, šaperonski protein, ki se izloča skupaj z ADH v paraventricularnih in supraoptičnih jedrih hipotalamusa. Kot biomarker ga uporabljamo v pediatriji za določanje neonatalnega stresa, kot sta asfiksija in hipotermija. V plazmi je dobro stabilen in zato lažje merljiv, referenčne vrednosti za zdrave otroke pa so 2,4–9,0 pmol/l. Njegovo vlogo pri diagnosticiranju motenj v uravnavanju vode raziskujejo za nadomestitev testa deprivacije vode ob hipertonični infuziji (15).

Motnja v izločanju ADH je lahko tudi posledica primarne polidipsije. Vzrok je lahko psihiatrična bolezen (anoreksija nervoza, shizofrenija) ali moteno zaznavanje žeje. Čezmerno vnesena tekočina se izloča z ledvicami do meje razredčenja urina, ki jo imajo ledvice, kasneje pa vodi v hiponatremijo in nevrološke težave (16).

Nefrogeni DI je lahko genetski ali pridobljeni. Gre za zmanjšano ali popolnoma odsotno občutljivost ledvic na ADH. ADH deluje z vezavo na vazopresinski receptor V2 (V2R), ki sproži premikanje akvaporinskih kanalčkov za vodo 2 (*angl.* water channel aquaporin-2, AQP2) na apikalno membrano zbiralc in s tem omogoči reabsorpcijo vode (4).

Genetsko obliko nefrogenega DI povzročijo mutacije gena *AVPR2* (*angl.* arginine vasopressin receptor 2), ki se nahaja na kromosomu X (Xq28), AR ali AD mutacije gena *AQP2* na 12. kromosomu (12p13)(4). X-vezani nefrogeni DI je redek s pojavnostjo približno 4/1.000.000 moških in prispeva k 90 % genetskih vzrokov za nefrogeni DI (17). Otroci s kongenitalnim nefrogenim DI imajo v prvih nekaj tednih življenja nespecifične simptome, kot so povišana telesna temperatura, bruhanje ter zaostanek v rasti s poliurijo in hipoosmolalnim urinom (50–100 mOsm/kg). Če bolezen ne zdravimo, pride do umske manjrazvitosti in kalcifikacije sprednjih režnjev možganov zaradi kronične dehidracije (18). Dolgotrajna poliurija in polidipsija lahko vodita do neobstruktivne hidronefroze, hidrouretra in povečanega sečnega mehurja (19).

Pridobljen nefrogeni DI je lahko posledica elektrolitskih motenj (hipokalemija, hiperkalcemija, hiperkalciurija), in zapore sečevoda ali sečnice, pojavi pa se lahko ob akutni tubulni nekrozi in infiltrativnih benignih ali malignih procesih v ledvicah. S pridobljeno obliko nefrogenega DI je povezano tudi jemanje nekaterih zdravil, kot so litij, aminoglikozidi, amfotericin B, cisplatin in foskarnet. Podaljšana poliurija lahko prav tako povzroči nefrogeni DI zaradi zmanjšanja koncentracijskega gradienta medule, ki je potreben za koncentriranje urina. Ob zdravljenju vzroka lahko pri nekaterih stanjih koncentracijsko sposobnost tudi obnovimo (4).

Diagnosticiranje in zdravljenje

Značilnost DI je odvajanje velikih količin suboptimalno koncentriranega urina. Zaradi čezmernega izločanja razredčenega urina posamezniki zaužijejo velike količine tekočine, težave pa lahko imajo tudi s pogostim uriniranjem, enurezo, nikturijo in urinsko inkontinenco.

Med diagnostična merila sodi poliurija, torej izločanje več kot 2 litra/m²/dan, 150 ml/kg/dan pri novorojenčkih, 100–110 ml/kg/dan pri otrocih do dveh let in 40–50 ml/kg/dan pri otrocih, starejših od dveh let. Urin je razredčen (<300 mOsm/l) in ne vsebuje glukoze ali povečanega deleža topljencev (20,21). Z diagnostičnimi postopki razlikujemo med nefrogenim DI, centralnim DI in psihogenim vzrokom.

Ob klinično postavljenem sumu svetujemo določitev koncentracije Na, K, glukoze, sečnine, kreatinina in osmolalnosti v krvi ter glukoze, osmolalnosti in specifične teže urina. Zvišana osmolalnost v serumu > 300 mOsm/kg in znižana v urinu < 300 mOsm/kg kažeta na DI. Diagnoza ni verjetna, če je serumska osmolalnost < 270 mOsm/kg in osmolalnost urina > 600 mOsm/kg.

Če je serumska osmolalnost > 270 mOsm ter sta prisotni patološka poliurija in polidipsija, moramo izvesti test deprivacije vode, da lahko diagnosticiramo DI in ocenimo, ali gre za nefrogeno obliko DI ali za centralno obliko DI (2) (Tabela 1).

Tabela 1: Test deprivacije vode. Povzeto po Dabrowski et al. (9).

Test deprivacije vode	
- Izvajamo ga v bolnišnici pod nadzorom. - Pred začetkom nastavimo intravenski kanal. - Ob pojavu simptomov ali znakov hipovolemije testiranje ustavimo.	
Začetek (čas 0)	- Bolnika natančno stehamo in izmerimo osnovne življenjske funkcije. - Odvzamemo kri za določitev koncentracije Na, sečnine in osmolalnosti seruma. - Odvzamemo urin za določitev koncentracije Na ter specifične teže in osmolalnosti urina ter beležimo količino izločenega urina.
Vsako uro	- Bolnika natančno stehamo in izmerimo osnovne življenjske funkcije. - Odvzamemo kri za določitev koncentracije Na, sečnine in osmolalnosti seruma. - Odvzamemo urin za določitev koncentracije Na, specifične teže in osmolalnosti urina ter beležimo količino izločenega urina.
Med testom - Če je serumska osmolalnost < 300 mOsm/kg, Na < 145 mmol/l in urinska osmolalnost < 600 mOsm/kg, s testiranjem nadaljujemo, razen če glede na osnovne življenjske znake lahko sklepamo na hipovolemijo. - Če je urinska osmolalnost > 1000 mOsm ali > 600 mOsm in sta dve uriniranjii stabilni, lahko s testiranjem prenehamo, ker bolnik nima DI. - Če sta serumska osmolalnost > 300 mOsm/kg in urinska osmolalnost < 600 mOsm/kg, ima bolnik DI, zato naj prejme 1 enoto/m² telesne površine vazopresina s.c. in izmerimo:	
ob dajanju vazopresina s.c.	- Bolnika natančno stehamo in izmerimo osnovne življenjske funkcije. - Odvzamemo urin za določitev specifične teže, osmolalnosti urina in beležimo količino izločenega urina.
30 min in 60 min po dajanju vazopresina	- Bolnika natančno stehamo in izmerimo osnovne življenjske funkcije. - Odvzamemo urin za določitev specifične teže in osmolalnosti urina ter beležimo količino izločenega urina.
Če ima bolnik centralni DI, se bo izločanje urina zmanjšalo in urinska osmolalnost se bo v eni uri po dajanju vazopresina s.c. vsaj podvojila. Če ima bolnik nefrogeni DI, ne bo spremembe v izločanju urina ali urinski osmolalnosti.	

Legenda: DI – diabetes insipidus; s.c.- subkutano; i.v.- intravensko; Na – natrij; K – kalij.

Za presejanje na tumorje uporabljamo tumorska označevalca fetoprotein α in humani horionski gonadotropin. Če potrdimo DI, opravimo MRI hipofize (15).

Za zdravljenje centralnega DI uporabljamo sintetični analog ADH. Vazopresin ima kratko razpolovno dobo nekaj minut in je zato uporaben v intravenski ali subkutani obliki pri hospitaliziranih in intenzivno zdravljenih bolnikih. Desmopresin (1-desamino-8-d-arginine vasopressin,

DDAVP) obstaja v intravenski, oralni, sublingvalni, nazalni in subkutani obliki, zaradi daljše razpolovne dobe pa je bolj priporočljiv za uporabo doma. Običajno odmerjanje je 100–200 μg /dan oralno, 5 μg /dan intranazalno in 1–4 μg /kg/dan oralno v obliki liofilizata. Odmerjanje je 2- do 3-krat dnevno, pri vsakem bolniku pa moramo odmerek titrirati. Cilj zdravljenja je obdržati osmolalnost urina v razponu 400–800 mOsm/kg in volumen 20–30 ml/kg. S praktičnega vidika je najbolj primeren čas za ponovni odmerek takrat, ko bolnik dvakrat obilno urinira (20,21) (Tabela 2).

Tabela 2: Zdravljenje diabetesa insipidusa. Povzeto po Dabrowski et al. (9). Analogi antidiuretičnega hormona za zdravljenje centralnega DI.

Zdravilo	Trajanje učinka	Pot dajanja	Odmerek	Posebnosti	Neželeni učinki
arginin vazopresin (argipresin)	5–10 min	IV	0,02–0,06 E/kg/h v infuziji	nujno intenzivno monitoriranje, možne hitre prilagoditve	hipertenzija, krči v prebavilih, zmanjšana perfuzija črevesa
vazopresin	2–8 h	IM ali SC	2,5–10 E/2–4 E na dan		
desmopresin tablete	6–12 h	PO	0,025–1,2 mg/dan v 1–3 odmerkih		
desmopresin nosno pršilo (10 μg /vpilj)	5–21 h	nazalno	5–30 μg na dan v 1–2 odmerkih	odmerki po 10 μg	rinitis epistaksa nosni edem
desmopresin liofilizat	6–20 h	sublingvalno	1–4 μg /kg/dan v 2 odmerkih	neena-komerno deljenje tablet	

Tabela 3: Druga zdravila za zdravljenje centralnega in nefrogenega DI.

Zdravilo	Namen	Pot dajanja	Odmerek	Pomembni neželeni učinki
hidrokloro-tiazid	CDI ali NDI	PO	1–3 mg/kg dan v 1–2 odmerkih	hipokalemija hiperurikemija hiperkalcemija
klorotiazid	CDI, NDI	PO	5–10 mg/kg/ odmerek 2–3 odmerki	hipokalemija hiperurikemija hiperkalcemija
indometacin	NDI	PO	1–2 mg/kg/dan	krvavitve prebavne motnje
amilorid	CDI, NDI	PO	0,3–0,625 mg/ dan v dveh odmerkih	hiperkalemija prebavne motnje

Legenda: IV – intravensko; PO – per os; SC – subkutano;
IM – intramuskularno; CDI – centralni diabetes insipidus;
NDI – nefrogeni diabetes insipidus.

Pri mlajših otrocih, ki večino kalorij prejmejo s tekočo prehrano, za zdravljenje uporabljamo tudi tiazidne diuretike, amilorid in indometacin (21) (Tabela 3).

Prost dostop do vode, nizek vnos soli in tiazidni diuretiki so dobro uveljavljen način zdravljenja nefrogenega DI, saj s to kombinacijo znižamo glomerulno filtracijo in s tem tudi izločanje urina. V zadnjih 20 letih za nefrogeni DI zaradi hipokalemije pogosteje uporabljamo kombinacijo tiazidnih diuretikov z amiloridom ali indometacinom (22). Novejša zdravila, usmerjena v stimulacijo mutiranih receptorjev AVP2 in povečano izražanje akvaporinskih kanalov, so t. i. šaperoni, ki posredujejo pri vsaj delnem izražanju receptorjev AVP2 na apikalni membrani zbiralca. Trenutno so v fazi kliničnih raziskav. Obetajo zdravila, ki vplivajo na aktivacijo proteina G, med njimi tudi statini, ki se v kliničnih raziskavah zaenkrat še niso izkazali, in inhibitorji fosfodiesteraze 5, ki so pokazali delno učinkovitost v zmanjšanju izločenega urina. Opisujejo tudi primer z uporabo sildenafil (23, 24).

SINDROM NEUSTREZNEGA IZLOČANJA ANTIDIURETIČNEGA HORMONA

Sindrom neustreznega izločanja ADH (*angl.* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) je nezmožnost izločanja proste vode s posledičnimi hiponatremijo, hipoosmolalnostjo seruma z neprimerno koncentriranim urinom in natriurezo. Je eden najpogostejših vzrokov hiponatremije pri otrocih; v literaturi navajajo do 10 % prisotnost pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo in do 30 % prisotnost pri otrocih z akutno vročinsko boleznijo (15).

Čeprav ima večina bolnikov z SIADH neprimerno zvišane vrednosti ADH glede na plazemsko osmolalnost, pa 10–20 % bolnikov nima merljivih vrednosti ADH, kar je lahko posledica slabe občutljivosti testa na ADH ali zaradi pred kratkim opisanega ledvičnega sindroma neustrezne antidiureze (*angl.* nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD).

NSIAD povezujejo z X-vezano mutacijo na proteinu G, ki povzroči kontinuirano aktivacijo receptorja V2R. S tem aktivira prenos akvaporinskih kanalčkov na apikalno membrano zbiralca in tako inducira reabsorpcijo vode (25,26).

Euvolemija v kroničnem SIADH je prilagoditveni mehanizem pri volumski preobremenjenosti. To uravnavanje deluje na celični ravni z zmanjšanjem znotrajceličnih topljencev (kalija) in organskih osmotikov. Izguba topljencev v možganih omogoča zadovoljivo uravnavanje volumna možganov ob kronični hiponatremiji in SIADH. Možganska izguba soli (*angl.* cerebral salt wasting, CSW), ki je povezana z znotrajlobanjsko patologijo (npr. možganska krvavitev), je lahko diferencialna diagnoza SIADH, a so pri slednji hiposmolalnost, hiponatremija in natriureza povezane z zmanjšanjem volumna, po čemer razlikujemo med CSW in SIADH (4).

Večino bolezni, ki povzročajo SIADH, lahko glede na vzroke razdelimo v pet kategorij: (i) nevrološke in psihiatrične bolezni; (ii) zdravila; (iii) pljučne bolezni (pljučnica, astma, umetno predihavanje); (iv) tumorji zunaj osrednjega živčnega sistema, ki izločajo ADH; (v) drugi vzroki (npr. pooperativno stanje, pomanjkanje glukokortikoidov, huda oblika hipotiroidizma) (4) (Tabela 4).

Tabela 4: Vzroki SIADH. Povzeto po Ranadive and Rosenthal (4).

1. NEVROLOŠKI IN PSIHIATRIČNI VZROKI	
a	okužbe: meningitis, encefalitis, možganski absces
b	žilni vzroki: tromboza, subarahnoidna in subduralna krvavitev, temporalni arteritis, tromboza venskega sinusa, možganska kap
c	neoplazme: primarne ali metastatske
d	poškodbe: zlomi lobanje, možganske poškodbe
e	psihoza, alkoholni derilij
f	drugo: Guillain-Barréjev sindrom, akutna intermitentna porfirija, nevropatija avtonomnega živčevja, stanje po operaciji hipofize, multipla skleroza, epilepsija, hidrocefalus, sistemski eritematozni lupus
2. ZDRAVILA	
a	ciklofosamid intravensko, vinkristin ali vinblastin
b	karbamazepin
c	tiotiksen, tioridazin in drugi fenotiazini, haloperidol, amitriptilin in drugi triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci privzema serotonina, zaviralci monoaminooksidaz
d	bromokriptin
e	lorkainid
f	kolfibrat
g	splošna anestezija
h	narkotiki, opioidi
i	nikotin
j	preveliki odmerki dezmopresina pri zdravljenju DI ali enureze
3. Bolezni in posegi na pljučih	
a	pljučnica
b	tuberkuloza
c	abscesi pljuč, empiem
d	akutna dihalna odpoved
e	umetno predihavanje
4. Tumorji zunaj OŽS z ektoپیčno produkcijo ADH	
a	karcinom pljuč (drobnocelični, bronhogeni), dvanajstnika, trebušne slinavke, priželjca, mehurja ali prostate, olfaktorni nevroblastom
b	limfom
c	sarkom
d	Levkemija
5. Drugo	
a	AIDS
b	pooperativno stanje
c	pomanjkanje glukokortikoidov
d	Hipotiroidizem

Legenda: DI – diabetes insipidus; ADH – antidiuretični hormon; OŽS – osrednji živčni sistem; AIDS – sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (angl. acquired immunodeficiency syndrome).

Diagnosticiranje in zdravljenje

Po prvotnih diagnostičnih merilih diagnozo potrdimo, ko so prisotni naslednji dejavniki: plazemska hipoosmolalnost (< 275 mOsm/kg), izločanje ne maksimalno razredčenega urina > 100 mOsm/kg, euolemija (zaradi regulatornih prilagoditev), izločanje natrija, normalna ledvična funkcija in odsotnost dokazov za motnje v izločanju kortizola ali tiroksina (23). Nizek volumen izločenega urina govori v prid SIADH, medtem ko velike količine izločenega urina, tahikardija, hipotenzija, povišana vrednost sečnine v serumu ter povečane vrednosti kreatinina in urata govorijo za CSW (15).

Zdravljenje SIADH vključuje zdravljenje osnovne bolezni in omejitev vnosa tekočin. Če sta SIADH in hiponatremija kronična (> 48 ur), lahko prehitro popravljanje zapusti resne posledice na osrednjem živčnem sistemu, vključno s pontino mielinolizo. Topljenci v možganih, ki omogočajo uravnavanje hiponatremije, povzročijo možganske poškodbe pri prehitri popravilu serumske osmolalnosti. Spremembe natrija tako ne smejo biti večje od $0,5$ mmol/l na uro oziroma 12 mmol/l v 24 urah, nato pa 18 mmol/l v 48 urah (4). Pri hiponatremiji z nevrološkiimi znaki moramo natrij pod nadzorom nadomeščati s hipertonično raztopino natrija.

Omejevanje vnosa tekočin je zlasti zahtevno pri majhnih otrocih, ki se prehranjujejo s tekočo hrano, zato si pomagamo s kalorično gostimi mlečnimi formulami. Uporabimo lahko tudi zdravila, kot so furosemid, peroralna sečnina in vaptani, a nekatera pri otrocih še niso preizkušena. Če SIADH povzročajo zdravila, prenehamo z njihovim dajanjem (15) (Tabela 4).

Tabela 5: Zdravila pri SIADH. Povzeto po Driano et al. (17).

Zdravilo	Običajno odmerjanje	Mehanizem delovanja
furosemid	$0,5\text{--}2$ mg/kg	diuretik zanke, ki prepreči reabsorpcijo natrija, klorida in kalija ter izboljša izločanje proste vode
oralna sečnina	$0,1$ g/kg/dan v 4 odmerkih, maksimalni odmerek 2 g/kg/dan ali 60 g/dan	zmanjša natriurezo in poveča izločanje proste vode
vaptani ^a	tolvaptan: $0,14\text{--}0,28$ mg/kg/dan (vsak drugi dan do dvakrat dnevno)	kompetitivno veže receptor V2 ter prepreči vezavo akvaporinskega kanala in reabsorpcijo vode, razredči urin in olajša izločanje vode
demekloklidin, litij ^{ab}	-----	antagonista receptorja V2
inhibitor SGLT-2 ^a	-----	poveča glukozurijo in izločanje proste vode

Legenda: ^a odmerki za otroke še niso potrjeni; ^b ni priporočljivo pri otrocih. V2 – vazopresinski receptor 2; SGLT-2 (angl. sodium glucose co-transporter 2).

AKUTNE POOPERATIVNE MOTNJE V IZLOČANJU ADH

Nevrokirurški posegi pri otrocih lahko povzročijo akutno motnjo v izločanju ADH, ki je sestavljena iz trojnega odgovora – prehodnega DI, sledečega SIADH in končne faze DI –, nato pa se vrnejo v normalno izločanje ADH (27). Pooperativni edem ali poškodba povzroči aksonski šok, kar povzroči DI in traja do dva dneva. Naslednja faza, tj. faza SIADH, traja 2–10 dni in nastopi zaradi atrofije celic, v katerih je shranjen ADH. Končna faza z DI nastopi ob poškodbi več kot 80 % celic, ki ne morejo tvoriti novega ADH (15). Poročajo, da 22,5 % otrok po kirurškem posegu na področju turškega sedla razvije opisani trifazni odgovor; verjetnost je večja, če operacija traja dlje. Dejavniki tveganja za trajni pooperativni DI je zgodnji začetek trifaznega odgovora, drugi zapleti in velike razlike v serumskem natriju po operaciji (28). Zdravljenje DI lahko nastajajoč SIADH prikrije, zato sprva priporočajo zgolj tekočinsko zdravljenje, kasneje pa omejitev vnosa tekočin in po potrebi en odmerek tolvaptana (15). Otroke moramo po nevrokirurških operacijah skrbno nadzorovati, da preprečimo večje spremembe v tekočinskem ravnovesju.

DIFERENCIALNO DIAGNOSTICIRANJE MOTENJ V RAVNOVESJU VODE

Izguba proste vode je poleg izgube z ledvicami pri nefrogenem DI ali centralnem DI prisotna tudi pri osmotski diurezi zaradi povišane vrednosti topljencev. Izguba vode je prisotna tudi pri nezaznavnih izgubah, kot so čezmerno znojenje (zaradi povišane telesne temperature, telesne dejavnosti, fototerapije, pri nedonošenih otrocih), opekline in boleznih dihal. Vodo skupaj s topljenci lahko izgubljam preko prebavil zaradi bruhanja ter infekcijske ali osmotske driske. Izguba vode nastopi tudi v poliurični fazi akutne ledvične okvare ali po-obstruktivne poliurije. Premajhen vnos je posledica neučinkovitega dojenja, zlorabe otroka ali adipsije (2).

Povečano zadrževanje vode se pojavi pri stanjih z nizkim znotrajžilnim volumnom, pri katerem je povečana količina vode v intersticiju (npr. pomankanje plazemskih proteinov pri nefrotičnem sindromu, jetrni cirozi ali enteropatiji z izgubo proteinov, zmanjšanim učinkovitem cirkulirajočem volumnu pri srčnem popuščanju ali zaradi prehoda tekočin skozi kapilare pri sepsi) (2). Pri ocenjevanju motenj v ravnovesju vode moramo biti zato pozorni tudi na druga stanja, ki lahko povzročajo izgubo tekočin ali zadrževanje tekočin v telesu.

ZAKLJUČEK

Voda je ključna za preživetje, njeno ravnovesje v telesu pa uravnava več med seboj prepletenih mehanizmov. V prispevku želimo osvetliti patologijo, ki povzroča motnje v ravnovesju vode zaradi motenj v uravnavanju izločanja vode na ravni ledvic, seveda pa je ravnovesje moteno tudi pri drugih bolezenskih stanjih, ki vplivajo na osmolalnost plazme, znotrajžilni volumen, onkotski tlak ali ravnovesje elektrolitov. Otroci so zaradi slabega dostopa do tekočin v zgodnjem obdobju in velikega deleža vode v telesu glede neravnovesja tekočin še posebej ranljivi.

LITERATURA

1. Friis-Hansen BJ, Holiday M, Stapleton T, Wallace WM. Total body water in children. *Pediatrics*. 1951; 7: 321–7.
2. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 346–91.
3. Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology: the essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. p 90–134.
4. Ranadive SA, Rosenthal SM. Pediatric disorders of water balance. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58: 1271–80.
5. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int*. 1979; 16: 729–35.
6. Janssens P, Decuypere JP, Bammens B, Llorens-Cortes C, Vennekens R, Mekahli D. The emerging role of the apelinergic system in kidney physiology and disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 [ahead of print].
7. Rupnik, M. Fiziologija ledvic. *Med Razgl*. 2005; 44: 235–56.
8. Rutishauser J, Kopp P, Gaskill MB, Kotlar TJ, Robertson GL. Clinical and molecular analysis of three families with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a novel and recurrent mutations in the vasopressin-neurophysin II gene. *Eur J Endocrinol*. 2002; 146: 649–56.
9. Willcutts MD, Felner E, White PC. Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 1303–7.
10. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep*. 2016; 16: 6.
11. Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL. Pediatric central diabetes insipidus: brain malformations are common and few patients have idiopathic disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3074–80.
12. Di Lorgi N, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77: 69–84.
13. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med*. 2000; 343: 998–1007.
14. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1362–7.
15. Driano JE, Lteif AN, Creo AL. Vasopressin-dependent disorders: what is new in children? *Pediatrics*. 2021; 147: e202002284.
16. Krogulska A, Nowicka D, Nowicki Z, Parzęcka M, Sakson-Słomińska A, Kuczyńska R. A loss of consciousness in a teenage girl with anorexia nervosa, due to polydipsia: case report and a minireview. *Eat Weight Disord*. 2019; 24: 969–74.

17. Spanakis E, Milord E, Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: review and missense mutation significance. *J Cell Physiol.* 2008; 217: 605–17.
18. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol.* 2001; 63: 607–30.
19. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1958–64.
20. Robertson GL. Diabetes insipidus: differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 205–18.
21. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30: 317–28.
22. Kirchlechner V, Koller D, Seidl R, Waldhauser F. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride. *Arch Dis Child.* 1999; 80: 548–52.
23. Vukićević T, Schulz M, Faust D, Klusmann E. The trafficking of the water channel aquaporin-2 in renal principal cells – a potential target for pharmacological intervention in cardiovascular diseases. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 23.
24. Assadi F, Sharbaf FG. Sildenafil for the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Nephrol.* 2015; 42: 65–9.
25. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 1495–9.
26. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1884–90.
27. Lindsay RS, Seckl JR, Padfield PL. The triple-phase response – problems of water balance after pituitary surgery. *Postgrad Med J.* 1995; 71: 439–41.
28. Kruis RWJ, Schouten-van Meeteren AYN, Finken MJJ, Oostdijk W, van Trotsenburg ASP, Boot AM, et al. Management and consequences of postoperative fluctuations in plasma sodium concentration after pediatric brain tumor surgery in the sellar region: a national cohort analysis. *Pituitary.* 2018; 21: 384–92.

Avtorica za dopisovanje:

asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: sonja.golob.jancic@gmail.com

PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI NATRIJA

THE PAEDIATRIC PATIENT WITH A DISORDER OF SODIUM HOMEOSTASIS

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Hiponatremija in hipernatremija sta pogosti elektrolitski motnji pri otrocih in sta tesno povezani z uravnavanjem vode. Splošni pristop obsega natančno anamnezo in klinični status z določitvijo volumskega stanja ter laboratorijske preiskave z osmolarnostjo plazme in urina ter določitvijo koncentracije natrija v urinu. Motnja v homeostazi natrija pogosto ne povzroča nikakršnih simptomov, akutna ali velika sprememba v koncentraciji natrija pa lahko vodi v nujno stanje z nevrološkimi simptomi. Zdravljenje je usmerjeno v ustrezno zvišanje ali znižanje koncentracije natrija, ki mora potekati postopno. Zdravimo tudi osnovni vzrok elektrolitske motnje. Hitrost popravljanja motnje v homeostazi natrija je odvisna od hitrosti njenega nastanka in klinične slike.

Ključne besede: natrij, elektrolitske motnje, uravnavanje vode, otroci.

ABSTRACT

Hypo- and hypernatraemia are common electrolyte disturbances in children. They are closely related to water balance. The general approach includes a comprehensive medical history and physical examination, determination of the volume status, laboratory tests with plasma and urine osmolality, and determination of the concentration of sodium in the urine. A disorder of sodium homeostasis is often asymptomatic, but acute or large changes in the sodium concentration may lead to a medical emergency with neurological symptoms. Treatment is aimed at increasing or decreasing the sodium concentration accordingly, which must be gradual. Treatment of the underlying cause of the electrolyte disturbance is also required. The rate of correction of a disorder of sodium homeostasis depends on the rate of its onset and the clinical picture.

Key words: sodium, electrolyte disturbances, water balance, children.

UVOD

Natrij je glavni zunajcelični kation in je tesno povezan s homeostazo vode. Ravnotežje med natrijem in vodo je uravnavano natančno, a neodvisno, s ciljem vzdrževanja normalne osmolarnosti in prostornine telesnih tekočin (1,2). Na homeostazo natrija in vode vplivajo številni mehanizmi, ki v večini vključujejo antidiuretični hormon (ADH), občutek žeje, sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) ter simpatični sistem, ki je uravnavan s pomočjo natriuretičnih peptidov (1). Normalna vrednost natrija je med 135 mmol/l in 145 mmol/l. Če je natrij pod spodnjo mejo, govorimo o hiponatremiji, če je nad zgornjo mejo, pa o hipernatremiji. Serumska vrednost natrija je tesno povezana s homeostazo vode, katere motnja se izrazi z motnjo v homeostazi natrija (1,2).

V prispevku predstavljamo vzroke in patogenezo za hiponatremijo in hipernatremijo pri otrocih ter klinične značilnosti in obravnavo obeh stanj.

HIPONATREMIJA

Etioopatogeneza

Hiponatremija je pogosta elektrolitska motnja pri otrocih in je večinoma posledica presežka vode, ki je ledvice ne morejo izločiti ob (ne)ustreznem izločanju ADH, medtem ko je prevelika izguba natrija redkejša (3). Hiponatremijo glede na količino vode v telesu delimo na hipovolemično, normovolemično in hipervolemično, razlikujemo pa še psevdohiponatremijo in iatrogeno hiponatremijo (2).

O psevdohiponatremiji govorimo, ko je v serumu prisotna večja količina trigliceridov, holesterola in proteinov, ki vplivajo na nižji delež vode v serumu vzorca, kar vodi v lažno hiponatremijo (4). Posebna oblika lažne hiponatremije je translokacijska hiponatremija, pri kateri je prisotna hiperosmolarnost in je posledica povečane prisotnosti osmotsko aktivnih topljencev, kot sta glukoza in manitol (5). Iatrogena hiponatremija je pogosta težava

hospitaliziranih otrok in je navadno posledica kombinacije neustreznega izločanja ADH ob osnovni bolezni in dajanja hipotoničnih tekočin (6).

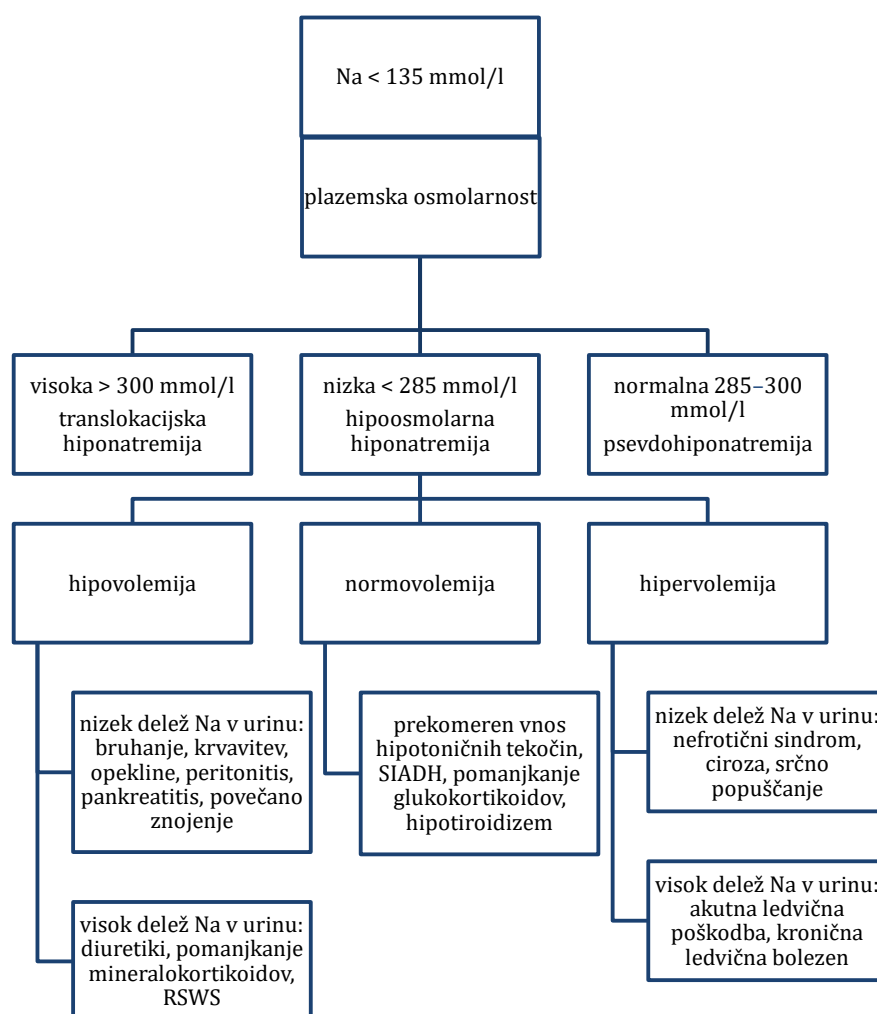
Najpogostejši vzrok hiponatremije pri otrocih je hipovolemija (ob gastroenteritisu), ki je razlog za ustrezno povečano izločanje ADH kot odgovor na zmanjšan volumen tekočin v telesu, pri čimer pride do zadrževanja vode v telesu in dilucijske hiponatremije (7). Ob tem je serumska osmolarnost zmanjšana, izločanje natrija z urinom pa znižano. Nasprotno lahko pride do hipovolemične hiponatremije tudi zaradi povečanega izločanja natrija v urin ob uporabi diuretikov, pri sindromu izgube natrija skozi ledvice (*angl.* renal salt wasting syndrome, RSWS) ter ob pomanjkanju mineralokortikoidov (8). RSWS je posledica neustrezne izgube natrija z urinom ob motnji reabsorpcije natrija in klorida. Pogostejša je pri motnjah osrednjega živčnega sistema in takrat jo imenujemo tudi cerebralna izguba soli. Nastopi lahko ob znotrajlobanjskih poškodbah, operacijah in meningoencefalitisu. Domnevni teoriji za nastanek motnje sta motena živčna povezava do ledvic ali moteno izločanje natriuretičnega peptida v krvni obtok (9). Poznamo tudi podedovane motnje s povečanim izločanjem natrija skozi ledvice, med katere uvrščamo Bartterjev in Gitelmanov sindrom (10). Možen vzrok je lahko tudi pomanjkanje mineralokortikoidov, najpogosteje ob pomanjkanju delovanja 21-hidroksilaze in posledičnem hipoaldosteronizmu (2).

Hipovolemična hiponatremija je lahko tudi posledica velikih izgub skozi kožo ob intenzivni športni dejavnosti (11) ter pri otrocih s cistično fibrozo, prav tako je pogosto prisotna ob športni dejavnosti zaradi dodatnega povečanja izločanja natrija skozi kožo (12). Pri obeh stanjih pride do ustrezno povečanega izločanja ADH ter zato do zadrževanja vode in dilucijske hiponatremije.

Pri večini normovolemičnih bolnikov s hiponatremijo je vzrok sindrom neustreznega izločanja ADH (*angl.* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH), ki spremlja številne bolezni (pljučnico, bronhilitis, mehansko preduševanje, možgansko poškodbo, meningoencefalitis, endokrinološke motnje, Kawasakijevo

bolezen in druge) (13). Redek vzrok je nefrogena oblika SIADH, pri kateri je prisotna mutacija za akvaporinske receptorje, ki vodi v njihovo aktivacijo tudi ob nizkih ravneh ADH v serumu in posledično reabsorpcijo proste vode s hiponatremijo. Gre za nasprotno mutacijo, ki je prisotna pri nefroznem diabetesu insipidusu (14).

Ostale oblike normovolemične hiponatremije vključujejo vpliv zdravil (kemoterapevtikov, antiepileptičnih zdravil) (15,16), primarno polidipsijo in t. i. ponastavljeni osmostat. Primarna ali psihogena polidipsija se pojavlja pri psihiatričnih bolnikih, ki uživajo prevelike količine vode (17). V pediatrični populaciji so takšno vedenje opazili tudi pri malčkih, ki so posnemali pitje prevelikih količin vode staršev zaradi psihiatrične bolezni oziroma v psihosocialnem stresu (18). O ponastavljenem osmostatu govorimo pri otrocih, pri katerih pride do ustreznega prenehanja izločanja ADH ob vnosu vode, a ob nižji osmolarnosti. Ti otroci imajo vedno nižje vrednosti natrija v serumu, a so



Slika 1: Pristop k etiološki obravnavi bolnika s hiponatremijo.

Legenda: RSWS – izguba natrija skozi ledvice (*angl.* renal salt wasting syndrome); SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*angl.* syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion); Na – natrij.

brez kliničnih težav. Ponastavljeni osmostat je pogostejše prisoten pri otrocih z motnjo osrednjega živčnega sistema (19).

Hipervolemična hiponatremija je najredkejša in je navadno posledica stanj z zmanjšanim efektivnim volumnom, kot so nefrotični sindrom, ciroza in srčno popuščanje, ter stanj z akutno ali kronično ledvično insuficienco, pri katerih ledvice ne morejo izločiti presežka vode. Hipervolemija se kaže s prisotnostjo edemov. Ob tem je učinkoviti krožeči volumen zmanjšán, kar spodbudi izločanje ADH in aktivira RAAS (2).

Vzroke hiponatremije povzemamo v Tabeli 1 in na Sliki 1, kjer prikazujemo tudi pristop k iskanju vzroka hiponatremije glede na osmolarnost, volumni status in koncentracijo natrija v urinu (2).

Tabela 1: Razdelitev vzrokov hiponatremije in hipernatremije glede na volumni status.

	Hiponatremija	Hipernatremija
Hipovolemija	gastroenteritis, bruhanje, krvavitev, velike izgube skozi kožo, diuretiki, sindrom izgube natrija skozi ledvice, Bartterjev sindrom, Gitelmanov sindrom	gastroenteritis, bruhanje, krvavitev, velike izgube skozi kožo, diuretiki, intrinzična ledvična bolezen, obstruktivske motnje, diabetes insipidus ob hipodipsiji
Normovolemija	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (centralna in nefrogena oblika), vpliv zdravil, primarna polidipsija, ponastavljeni osmostat, pomanjkanje mineralokortikoidov, hipotiroidizem	diabetes insipidus, hipodipsija, motnja centra za žejo, nezaznavne izgube
Hipervolemija	nefrotični sindrom, ciroza, srčno popuščanje, akutna in kronična ledvična insuficienca	primarni hiperaldosteronizem, Cushingov sindrom, prekomerni vnos natrija

Klinične značilnosti

Klinične manifestacije hiponatremije so odvisne od trajanja hiponatremije in predvsem od hitrosti spremembe ravni natrija v krvi. Ob vrednostih natrija > 125 mmol/l so bolniki navadno brez simptomov in stanje odkrijemo naključno. Ob nižjih vrednostih, zlasti ob akutnem znižanju natrija (v manj kot 48 urah), sprva nastopita slabost in oslabelelost, zaradi nadaljnjega edema možganskih celic pa glavobol, letargija, zamračenost in krči. Ob hiponatremični encefalopatiji lahko pride tudi do herniacije možganov in smrti (20). Ob kronični hiponatremiji in počasnih spremembah se možganske celice prilagodijo in je možganski edem manjši. V tem primeru so simptomi manj očitni in se kažejo z nemirnostjo, motnjami hoje, šibkostjo, utrujenostjo in razdražljivostjo ter se lahko poslabšajo šele ob izredno nizki ravni natrija ali ob nenadno hitrejši spremembi (21).

Obravnava in zdravljenje bolnika s hiponatremijo

Hiponatremijo potrdimo z laboratorijskimi preiskavami. Etiologija je pogosto jasna iz anamneze, sicer pa si lahko pomagamo s predlaganim algoritmom in z določitvijo vrednosti natrija v urinu. V obravnavi na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in osnovnih laboratorijskih preiskav določimo volumni status bolnika in ocenimo ustreznost odziva izločanja ADH (22).

Cilji zdravljenja hiponatremije so preprečitev nadaljnega zmanjševanja natrija v serumu in povečanje njegove koncentracije v krvi do te mere, da preprečimo nevrološke zaplete, hkrati pa mora potekati dovolj počasi, da se izognemo iatrogenim zapletom prehitrega povečevanja (23). Pri obravnavi hospitaliziranega otroka je pomembno tudi preprečevanje razvoja hiponatremije, ki se lahko razvije ob dajanju večjih količin hipotoničnih tekočin, zlasti pri otrocih s povečanim tveganjem neustreznega izločanja ADH (patologija osrednjega živčnega sistema ali respiratornega sistema) (24).

Zdravljenje prilagodimo volumnskemu statusu, hemodinamski stabilnosti, etiologiji hiponatremije, nevrološkim simptomom, hitrosti spremembe in trajanju hiponatremije. Poleg zdravljenja osnovnega vzroka raven natrija pri neustreznem izločanju ADH povečamo z omejitvijo tekočin in dajanjem natrijevega klorida (22).

Pri akutni hiponatremiji lahko natrij nadomeščamo s hipertoničnimi raztopinami, saj se možganske celice na stanje še niso navadile. Pri simptomatski akutni hiponatremiji, kjer je glavni patofiziološki mehanizem edem možganskih celic, je začetno zdravljenje 3–5 ml/kg 3-odstotne raztopine natrijevega klorida. Ob vztrajanju hudih nevroloških simptomov lahko infuzijo ponovimo. Pri zdravljenju simptomatske hiponatremije tako tehtamo med stopnjo možganskega edema in nevarnostjo prehitrega povečevanja ravni natrija v serumu, ki lahko vodi v osmotsko demielinizacijo. Priporočeno je, da se agresivnega zdravljenja s hipertoničnimi raztopinami poslužujemo v štirih urah in raven natrija dvigujemo za 2 mmol/uro, če so še vedno prisotni hudi nevrološki simptomi. Ob umiritvi simptomov infuzijo natrijevega klorida primerno znižamo tako, da sprememba ravni natrija v serumu dnevno ne presega 12 mmol/l. Konvulzije ob hiponatremiji se navadno ne odzivajo na antiepileptična zdravila (25–27).

Pri bolnikih s kronično hiponatremijo raven natrija popravljamo počasi, če je to možno ob odsotnosti hujših nevroloških simptomov, saj lahko v nasprotnem primeru pride do difuzne osmotske demielinizacije, ki lahko

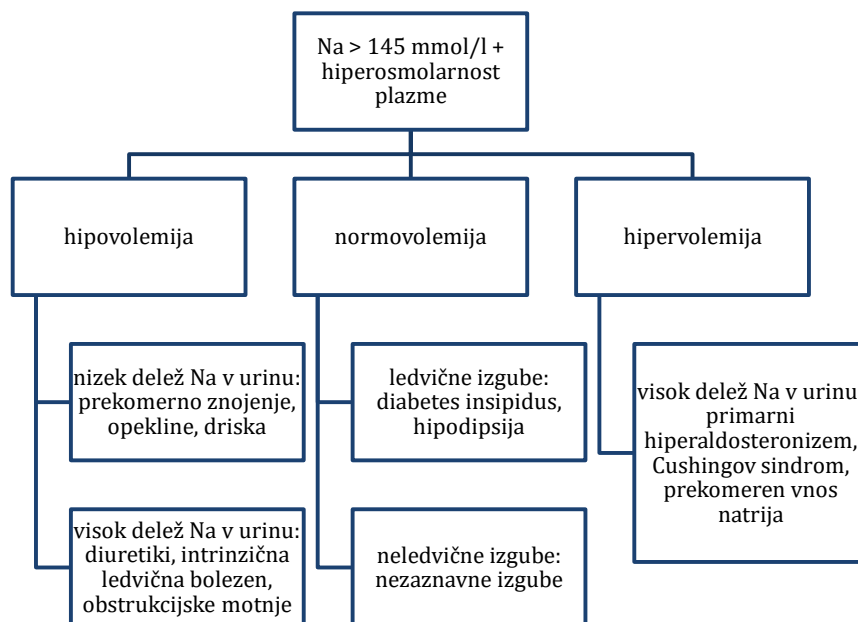
vodi v hude nepopravljive nevrološke posledice. Ciljna dnevna korekcija je dvig natrija v serumu za 6 mmol/l (23,28).

Podobno velja za otroke z brezsimptomno hiponatremijo, pri katerih je pomanjkanje naključna najdba ob osnovni bolezni. Pri normovolemičnih otrocih s hiponatremijo je dovolj, da vnos tekočin omejimo na 60 % dnevnih potreb, kar omogoča počasno normalizacijo natrija. Izogibamo se hipotoničnim tekočinam, da se hiponatremija v primeru še vedno neustreznega izločanja ADH ne poslabša. Ob hipervolemični brezsimptomni hiponatremiji z zmanjšanim učinkovitim krožečim volumenom je nujno zdravljenje osnovne bolezni (nefrotičnega sindroma, srčnega popuščanja ipd.) ter omejitev tekočin. Pri hipovolemičnih otrocih s hiponatremijo je vzrok pomanjkanja natrija izguba vode in soli, zato je zdravljenje izbire dodajanje izotoničnih tekočin. Količino primanjkljaja natrija lahko natančno izračunamo z enačbo primanjkljaj Na (mmol/l) = količina telesne vode $\times$ (135 – S-Na) in rezultatu prištejemo primanjkljaj natrija zaradi osnovne bolezni¹, pri čemer količino telesne vode dobimo tako, da telesno težo pomnožimo z 0,6 (pri novorojenčkih z 0,8). V vsakih 100 ml fiziološke raztopine je 15 mmol natrija. Na podlagi teh izračunov lahko ocenimo, koliko tekočin lahko prejme bolnik, da raven natrija popravimo dovolj počasi. Med fazo popravljanja moramo vsaj v prvem dnevu spremljati vrednosti natrija na 4–6 ur, da lahko infuzijo po potrebi prilagodimo glede na dejansko spremembo natrija, na katero lahko vplivajo tudi drugi dejavniki (dodatne izgube ob vztrajanju vzroka, vpliv ADH ipd.) (22).

HIPERNATREMIJA

Etiopatogeneza

Hipernatremija je posledica relativnega presežka natrija glede na količino vode. Hipernatremijo spremlja hiperosmolarnost (29). Podobno kot hiponatremijo lahko tudi hipernatremijo opredelimo na podlagi volumnskega statusa (Tabela 1, Slika 2). Ob hipovolemični hipernatremiji pride do relativno večjega zmanjšanja proste vode v učinkovitem krožečem volumnu. Če gre za ledvični vzrok izgube, sta koncentracija natrija in osmolarnost v urinu visoka, če gre za neledvični vzrok, pa nizka.



Slika 2: Razdelitev pomembnejših vzrokov hipernatremije na podlagi volumnskega statusa in pristop k obravnavi.

Pri normovolemični hipernatremiji je izločanje natrija z urinom variabilno, osmolarnost urina pa je nizka pri diabetesu insipidusu ter visoka pri primarni hipodipsiji. Hipervolemična hipernatremija je običajno posledica prevelikega vnosa natrija, urin pa je hiperosmolaren s povišano koncentracijo natrija (30,31).

V skoraj vseh primerih je vzrok relativnega presežka natrija pomanjkanje proste vode ob dehidraciji in je posledica številnih vzrokov, najpogostejše gastrointestinalnih in ledvičnih izgub proste vode (gastroenteritis, diabetes insipidus, osmotska diureza ob hiperglikemiji) ter povečanih t. i. nezaznavnih izgub skozi kožo ob povišani telesni temperaturi in okužbah dihal, ko pride do izgube hipotoničnih tekočin (29).

Gastroenteritis s hipernatremijo je pogostejše posledica sekretorne ali osmotske driske, pri kateri je izguba vode večja kot izguba elektrolitov (32). Diabetes insipidus je v osnovi motnja resorpcije proste vode v ledvičnih zbiralcih, kar vodi v izločanje velikih količin razredčenega urina (33,34). Centralna oblika je posledica pomanjkljive sinteze ADH v hipotalamusu zaradi različnih prirojenih in pridobljenih motenj v hipotalamusu, hipotalamičnem jedru ali prenosu ADH do mesta izločanja (33). Nefrogena oblika je posledica neodzivnosti ledvic na ADH, ki je lahko prirojena ali pridobljena. Med prirojene oblike uvrščamo genetske napake receptorja za ADH in akvaporinskega kanala, med pridobljene motnje pa najpogostejše neželeni

¹ Primanjkljaj tekočin z dehidracijo ocenimo na podlagi volumnskega statusa. Primer: otrok z gastroenteritisom, ki tehta 10 kg; če je izgubil 10 % tekočin, pomeni, da je izgubil 1 l tekočin. V 1 l izotonične tekočine je 140 mmol natrija, kar prištejemo k enačbi in tako izračunamo skupni primanjkljaj natrija.

učinek različnih zdravil (pri odraslih najpogosteje litija, v splošnem pa antibiotikov, antimikotikov, kemoterapevtikov in antivirusov) (34,35). Nefrogeni diabetes insipidus lahko povzročata tudi hiperkalcemija in hipokalemija, pri katerih se elektrolitski motnji vpletata v vzpostavitev hipertoničnega ledvičnega intersticija, ki je potreben za koncentriranje urina (36,37). Zmanjšano sposobnost koncentriranja urina ugotavljamo tudi pri bolnikih z različnimi ledvičnimi boleznimi, predvsem ob prizadetosti ledvične sredice, a se v teh primerih motnja izrazi le blago in redko privede do poliurije (38). Osmotska diureza je posledica povečanega izločanja proste vode brez elektrolitov zaradi večje količine neresorbiranih osmotsko aktivnih topljencev (glukoza, sečnina, manitol) (39).

Hipernatremija je lahko posledica nezaznavnih izgub in se poveča ob vročinskih stanjih, okužbah dihal, opeklinah in drugih možnih vzrokih izgube tekočin skozi kožo in dihal. Pri otrocih je pomemben vzrok zaradi povečanega razmerja med telesno površino in telesno maso ter fiziološko višje frekvence dihanja (40). Izguba tekočin skozi kožo je povečana tudi pri dojenčkih na fototerapiji (41).

Ob ekstremni telesni dejavnosti pogosto pride do motnje v homeostazi natrija – možni sta hiponatremija in hipernatremija, ki je pogostejša, ter sta posledici dehidracije ob uživanju hipotoničnih tekočin (42).

Hipernatremija je lahko posledica povečanega vnosa natrijevega klorida ali natrijevega bikarbonata. Pri novorojenčkih lahko pride tudi do hipernatremične dehidracije ob dojenju ali uživanju nepravilno pripravljenih mlečnih formul (43). Še redkeje je lahko povečan vnos posledica postopanja staršev v okviru Münchausnovega sindroma ali zlorabe (44).

Med vzroke čezmernega vnosa natrija uvrščamo tudi primarni hiperaldosteronizem in Cushingov sindrom, pri katerih presežek aldosterona oziroma mineralokortikoidni učinek kortizola vodi v hipernatremijo, hipokalemijo, presnovno alkalozo in blago hipervolemijo (45,46).

Ob dehidraciji se kompenzatorno poveča izločanje ADH, a ima v fiziološkem odzivu pomembnejšo vlogo center za žejo, ki se aktivira ob hiperosmolarnosti in je edinstvena obramba pred hipernatremijo (29). Redko lahko pride do motnje v centru za žejo, ko se slednji kljub hiperosmolarnosti ne aktivira. Pogosto jo spremlja pomanjkljivo izločanje ADH, kar skupaj vodi v kronično hipernatremijo z akutnimi poslabšanji (47,48). Do hipernatremije lahko pride tudi ob hujši poškodbi glave pri otroku in je neugoden prognostični dejavnik (49).

Klinične značilnosti

Pri hipernatremiji se voda premakne iz celic v zunajcelični prostor, kar v celicah osrednjega živčnega sistema vodi v celično dehidracijo in nevrološke manifestacije (47). Ob hudi in akutni hipernatremiji se najprej pojavijo nespecifični simptomi, kot so vročina, bruhanje, cvileč jok in tahipneja, z nadaljnjim poviševanjem ravni natrija v serumu pa nastopijo nevrološki zapleti z ekstremno razdražljivostjo, fascikulacijami in konvulzijami ter v končni fazi letargijo in komo (50). Nadaljnji zapleti ob dehidraciji možganskih celic so možganska krvavitev, tromboza in subduralni hematoma, ki vodijo v dolgoročne nevrološke posledice (51).

O kronični hipernatremiji govorimo, če traja več kot 48 ur. Dehidracija znotraj možganskih celic je prehodna, saj pride do prilagoditve na hiperosmolarnost s tvorjenjem in kopičenjem osmotsko učinkovitih molekul (glutamat, glutamin, inozitol ipd.) in do vzpostavitve normalne prostornine možganovine. Ob tem so bolniki navadno brez simptomov (46,52). Pozorni moramo biti tudi na simptome in znake osnovne bolezni.

Obravnava bolnika s hipernatremijo

Ob razvoju hipernatremije se kot zaščitni mehanizem znotraj možganskih celic akumulirajo drugi »osmoli«, ki pa lahko ob prehitri rehidraciji povzročijo edem možganskih celic (47) z nevrološki zapleti in celo s smrtnim izidom. V izogib zapletom natrij znižujemo počasi, s hitrostjo do 0,5 mmol/l/uro. Pri akutni hipernatremiji ob hujši nevrološki simptomatiki je priporočeno hitrejše zniževanje natrija, in sicer do 1 mmol/l/uro (51). Redek zaplet prehitre korekcije je ekstrapontina mielinoliza, ki vodi v številne nevrološke zaplete in ima slabo prognozo (53).

Pri diagnosticiranju hipernatremije in možnih vzrokov so pomembni natančna anamneza, klinični pregled in laboratorijske preiskave, v sklopu katerih določimo volumski status in koncentracijo natrija v urinu ter njegovo osmolarnost. Ob kliničnem sumu na diabetes insipidus po korekciji elektrolitskega statusa in normalizaciji kliničnega stanja opravimo test odtegnitve vode z dajanjem desmopresina za razlikovanje med centralnim in nefrogenim diabetesom insipidusom (46). Pri povišanem krvnem tlaku in hipokalemiji pomislimo na presežek mineralokortikoidov (45).

Podlaga za zdravljenje hipernatremije je ocena volumskega statusa. Pri otrocih je hipernatremija najpogosteje posledica hipovolemije, zato je najbolj pomembno nadomeščanje tekočin. Ob hipotoniji in tahikardiji zaradi hipovolemije vedno pričnemo rehidracijo s fiziološko tekočino, ne glede na raven natrija (46). Po predhodnem dajanju fiziološke tekočine novejša smernice

priporočajo nadaljevanje rehidracije z 0,45 % raztopino natrijevega klorida (54). Nato izračunamo primanjkljaj proste vode po enačbi: količina proste vode (teža x 0,6 ali 0,8) x (S-Na/140) – 1) (46) in rezultatu prištejemo bazalne potrebe. Tekočine nadomeščamo postopno tako, da je hitrost zniževanja 0,5 mmol/l/uro ob kronični hipernatremiji ali 1 mmol/l/uro ob akutni hipernatremiji. Priporočeno je, da polovico izračunanega primanjkljaja nadomestimo v prvem dnevu, preostanek pa v naslednjih dveh dneh. Pogosto uporabljamo tudi enačbo, s katero izračunamo spremembo koncentracije natrija ob dajanju enega litra izbrane tekočine: ((koncentracija Na v infuziji + koncentracija K v infuziji) – trenutna koncentracija Na)/(količina proste vode + 1) (55). Če so prisotne nadaljnje izgube proste tekočine (driska, povečane nezaznavne izgube ipd.), nadomeščamo tudi te. Ob zdravljenju moramo pogosto določati koncentracijo natrija in infuzijo po potrebi prilagoditi (47,55). Pri močno povišani serumski koncentraciji natrija z nevrološkimi zapleti je indicirano dializno zdravljenje (56).

Ob normovolemični hipernatremiji poskrbimo za tekočinsko zdravljenje, pitje vode in intravensko dajanje 5 % glukoze ali 0,45 % raztopine natrijevega klorida. Ob hipervolemični hipernatremiji pristopimo s hipotoničnimi tekočinami z dodatkom diuretika. Če je vzrok ledvična bolezen z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, je včasih potrebno tudi dializno zdravljenje (46,56). Ob znanem centralnem diabetesu insipidusu je ustrezno zdravljenje z desmopresinom (57).

ZAKLJUČEK

Motnja v homeostazi natrija je pogosta elektrolitska motnja pri otrocih. Ker ne gre za specifično bolezen, moramo ugotoviti vzrok njenega nastanka in zdraviti bolezen, ki jo je povzročila. Najpogostejše je povezana s tekočinskim neravnovesjem. Najdba je pogosto brezsimptomna, a lahko ob hitro nastali ali hujši motnji v homeostazi natrija vodi v nujno stanje, ki se kaže z nevrološkimi simptomi. Pri diagnosticiranju so ključni natančna anamneza, določitev volumskega statusa ter laboratorijske preiskave krvi in urina. Zdravljenje je usmerjeno v ustrezno povečevanje ali zmanjševanje koncentracije natrija, ki mora potekati postopno. Hitrost popravljanja motnje v homeostazi natrija je odvisna od hitrosti njenega nastanka in klinične slike.

LITERATURA

1. Rennke HG, Denker BM. Regulation of salt and water balance. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology: the essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 32–67.
2. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr*. 2017; 5: 213.
3. Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 575–90.
4. Kim GH. Pseudohyponatremia: does it matter in current clinical practice? *Electrolyte Blood Press*. 2006; 4: 77–82.
5. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: a practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18: 760–71.
6. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: do we have the answers? *Pediatrics*. 2011; 128: 980–3.
7. Neville KA, Verge CF, O'Meara MW, Walker JL. High antidiuretic hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics*. 2005; 116: 1401–7.
8. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015; 91: 299–307.
9. Bettinelli A, Longoni L, Tammaro F, Faré PB, Garzoni L, Bianchetti MG. Renal salt-wasting syndrome in children with intracranial disorders. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 733–9.
10. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1789–802.
11. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia: 2017 update. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 21.
12. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 1015–23.
13. Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, Uchiyama K, Hirokawa T, Hirano H, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 507–11.
14. Nawal B, Izzedine H, Haddiya I, Bentata Y. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pan Afr Med J*. 2019; 32: 210.
15. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16: 77–87.
16. Lim YJ, Park EK, Koh HC, Lee YH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone as a leading cause of hyponatremia in children who underwent chemotherapy or stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 734–7.
17. Cicognani C, Vezzadini C, Zoni R, Michelucci R. An overlooked cause of acute symptomatic seizures: psychogenic polydipsia. *Am J Med*. 2013; 126: e1–2.
18. Gurwitz A, Schulz S, Zang M, Zanghi C, Nelsen E, Mackey J, Portnoy J. Index of suspicion. *Pediatr Rev*. 2012; 33: 377–81.
19. Gupta P, Mick G, Fong CT, Jospe N, McCormick K. Hyponatremia secondary to reset osmostat in a child with a central nervous system midline defect and a chromosomal abnormality. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13: 1637–41.
20. Rodríguez MJ, Alcaraz A, Solana MJ, García A. Neurological symptoms in hospitalised patients: do we assess hyponatraemia with sufficient care? *Acta Paediatr*. 2014; 103: e7–10.
21. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: a review. *J Intensive Care Med*. 2016; 31: 223–36.
22. Somers MJ, Traum AZ. Hyponatremia in children. UpToDate; 2018. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://relaped.com/wp-content/uploads/2018/08/Hyponatremia-in-children-UpToDate.pdf>.
23. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19: 493–8.

24. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133: 105–13.
25. Brenkert TE, Estrada CM, McMorro SP, Abramo TJ. Intravenous hypertonic saline use in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29: 71–3.
26. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 4: 1522–30.
27. Sarnaik AP, Meert K, Hackbarth R, Fleischmann L. Management of hyponatremic seizures in children with hypertonic saline: a safe and effective strategy. *Crit Care Med*. 1991; 19: 758–62.
28. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med*. 2006; 119 (Suppl 1): S12–6.
29. Rennke HG, Denker BM. Disorders of water balance: hyponatremia, hypernatremia and polyuria. In: Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal pathophysiology: the essentials*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 68–97.
30. Mittal K, Waghmare L, Sharma M, Damake S. Hypernatremia. *J Pediatr Crit Care*. 2018; 5: 49–50.
31. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet*. 1998; 352: 220–8.
32. Shiau YF, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med*. 1985; 102: 773–5.
33. Leaf A. Nephrology forum: neurogenic diabetes insipidus. *Kidney Int*. 1979; 15: 572–80.
34. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2836–46.
35. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 626–37.
36. Peterson LN, McKay AJ, Borzecki JS. Endogenous prostaglandin E2 mediates inhibition of rat thick ascending limb Cl reabsorption in chronic hypercalcemia. *J Clin Invest*. 1993; 91: 2399–407.
37. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1960–8.
38. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1969; 280: 1135–41.
39. Popli S, Tzamaloukas AH, Ing TS. Osmotic diuresis-induced hypernatremia: better explained by solute-free water clearance or electrolyte-free water clearance? *Int Urol Nephrol*. 2014; 46: 207–10.
40. Reithner L. Insensible water loss from the respiratory tract in patients with fever. *Acta Chir Scand*. 1981; 147: 163–7.
41. Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol*. 2001; 18: 393–6.
42. Krabak BJ, Lipman GS, Waite BL, Rundell SD. Exercise-associated hyponatremia, hypernatremia, and hydration status in multistage ultramarathons. *Wilderness Environ Med*. 2017; 28: 291–98.
43. Boskabadi H, Maamouri G, Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Esmaeily H, Sahebkar A, et al. Neonatal hypernatremia and dehydration in infants receiving inadequate breastfeeding. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010; 19: 301–7.
44. Su E, Shoykhet M, Bell MJ. Severe hypernatremia in a hospitalized child: Münchhausen by proxy. *Pediatr Neurol*. 2010; 43: 270–3.
45. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am*. 2019; 99: 731–45.
46. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30: 189–203.
47. Narchi H. Hypernatremia in children. *J Pediatr Biochem*. 2013; 3: 213–24.
48. Iraqi B, Abilkassem R, Dini N, Agadr A. A three-year-old boy with hypodipsic hypernatremia syndrome. *Pan Afr Med J*. 2018; 30: 250.
49. Lekmanov AU, Azovskiĭ DK, Piliutik SF, Gegueva EN, Abramova VM, Chernova AS. Hypernatremia as a predictor of poor outcomes in children with severe brain injury. *Anesteziol Reanimatol*. 2010; 1:41–4.
50. Opas LM, Adler R, Robinson R, Lieberman E. Rhabdomyolysis with severe hypernatremia. *J Pediatr*. 1977; 90: 713–6.
51. Chisti MJ, Ahmed T, Ahmed AM, Sarker SA, Faruque AS, Islam MM, et al. Hypernatremia in children with diarrhea: presenting features, management, outcome, and risk factors for death. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55: 654–63.
52. Strange K, Morrison R, Heilig CW, DiPietro S, Gullans SR. Upregulation of inositol transport mediates inositol accumulation in hyperosmolar brain cells. *Am J Physiol*. 1991; 260: C784–90.
53. Schwade JN, Haftel L, Rühle L, Endmann M. Extrapontine myelinolysis following extreme hypernatremia and hyperosmolality. *Case Rep Pediatr*. 2019; 2019: 7381597.
54. Green J, Lillie J. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital N29. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017; 102: 327–31.
55. Al-Absi A, Gosmanova EO, Wall BM. A clinical approach to the treatment of chronic hypernatremia. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60: 1032–8.
56. Nur S, Khan Y, Nur S, Boroujerdi H. Hypernatremia: correction rate and hemodialysis. *Case Rep Med*. 2014; 2014:736073.
57. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 228–39.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: mirjammocnik91@gmail.com

PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KALIJA

THE PAEDIATRIC PATIENT WITH A DISORDER OF POTASSIUM HOMEOSTASIS

Martina Filipič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Kalij je glavni kation znotrajceličnega prostora, saj se zunaj celic nahaja le 2 % celotne količine kalija v telesu. Njegova normalna plazemska koncentracija se zato zelo natančno vzdržuje znotraj ozkih meja normalnih vrednosti. Uravnavana je preko dveh spremenljivk, tj. celotne količine kalija v telesu, ki je odvisna od razlike med vnosom in izločanjem z urinom, blatom in znojem, ter njegovih relativne razporeditve in prehoda med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom. Do motenj v koncentraciji kalija pride predvsem zaradi motenj na ravni ledvic, ki so glavno mesto uravnavanja izločanja kalija iz telesa. Akutno nastale motnje so pogosto posledica motenj prerazporeditve kalija med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom. Klinična slika hiperkalemije in hipokalemije je podobna, simptomi pa izhajajo predvsem iz mišičnega in srčno-žilnega sistema. Zaskrbljujoče so predvsem življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma. Zdravljenje hiperkalemije je usmerjeno v akutno stabilizacijo bolnika s premikom kalija v celice in v metode odstranjevanja kalija iz telesa. Pri hipokalemiji kalij nadomeščamo. Pri otroku, predvsem novorojenčku, moramo dobro poznati razlike v fizioloških mehanizmih uravnavanja in izločanja kalija skozi ledvice.

Ključne besede: otrok, kalij, razporeditev, hiperkalemija, hipokalemija.

UVOD

Kalij je glavni kation znotrajceličnega prostora, saj se v celicah nahaja kar 98 % celotne količine kalija v telesu. Pri novorojenčkih je celotna količina kalija v telesu nižja in znaša 40 mEq/kg, pri odraslih pa 50 mEq/kg. Ker se do 80 % kalija nahaja v prečnoprograstih mišicah, se količina kalija najhitreje povečuje s hitro rastjo v zgodnjem otroštvu, v puberteti pa pri dečkih narašča hitreje kot pri deklicah (1).

Pri odraslih znaša znotrajcelična koncentracija kalija približno 150 mmol/l, pri novorojenčkih pa le 120 mmol/l.

ABSTRACT

Potassium is the main cation of the intracellular space, and only 2% of the total amount in the body is found outside the cells. Its normal plasma concentration is therefore very carefully maintained within the narrow limits of normal. The plasma potassium concentration is regulated by two variables, i.e. the total amount of potassium in the body, which depends on the difference between intake and excretion via the urine, faeces and sweat, and its relative distribution and movement between the intracellular and extracellular space. Disturbances in the potassium concentration mainly occur due to disturbances in the kidneys, which are the main site of regulation of potassium excretion from the body. Acute disorders are often caused by disorders of the redistribution of potassium between the intracellular and extracellular space. The clinical picture of hyperkalaemia and hypokalaemia is similar, the symptoms arising mainly from the muscular and cardiovascular systems. We are very concerned about life-threatening arrhythmias. Treatment of hyperkalaemia is aimed at acute stabilisation of the patient by moving potassium into the cells and removing potassium from the body. In hypokalaemia, potassium is replaced. In the child, especially in the neonatal period, we must know the differences in the physiological mechanisms of regulation and excretion of potassium through the kidneys.

Key words: child, potassium, distribution, hyperkalaemia, hypokalaemia.

Tudi v znotrajceličnem prostoru so značilne razlike v koncentraciji kalija med posameznimi kompartmenti, kar določa osmolalnost citoplazme in igra pomembno vlogo pri številnih celičnih funkcijah, kot so encimska aktivnost, sinteza beljakovin in rast (2).

Zunajcelični prostor vsebuje samo 2 % celotne količine kalija v telesu. Normalna plazemska koncentracija kalija je zelo natančno uravnavana v ozkem območju med 3,8 mmol/l in 5,0 mmol/l. Serumska koncentracija je do 0,5 mmol/l višja, saj pride do sproščanja kalija iz eritrocitov.

Pri novorojenčku so normalne vrednosti plazemske koncentracije kalija višje in v povprečju znašajo $5,1 \pm 0,2$ mmol/l, še višje pa so pri nedonošenčku (5,5–7,0 mmol/l) (1,3).

URAVNAVANJE HOMEOSTAZE KALIJA

Plazemska koncentracija kalija je uravnavana preko dveh spremenljivk, to je celotne količine kalija v telesu, ki je odvisna od razlike med vnosom in izločanjem preko urina, blata in znoja, ter njegove relativne razporeditve in prehoda med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom (1).

Uravnavanje notranje razporeditve kalija

Notranja razporeditev kalija je njegova razporeditev med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom. Visoka znotrajcelična koncentracija kalija omogoča pasivni prehod kalija v zunajcelični prostor, v obratni smeri pa poteka prehajanje čez celično membrano aktivno s pomočjo $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze. V celico vstopata dva kationa kalija v zameno za tri katione natrija, kar ustvarja elektrokemijski gradient (4).

Na notranjo razporeditev kalija vplivajo številni kemijski, fizikalni in hormonski dejavniki, odvisna pa je tudi od plazemske koncentracije kalija oz. od njegovega vnosa in izločanja iz telesa. V splošnem je pasivni prehod kalija iz celic v zunajcelični prostor posledica telesnega napora, znižanja zunajcelične vrednosti pH in zvišanja plazemske osmolalnosti, prehod v celico pa je stimuliran z zvišanjem zunajcelične vrednosti pH ter delovanjem inzulina in kateholaminov (1).

Inzulin spodbudi prevzem kalija predvsem v skeletnih mišicah tako, da spodbudi aktivnost $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze. Vpliv inzulina na notranjo porazdelitev kalija ni povezan z njegovim učinkom na presnovo glukoze. Odgovor inzulina je ob zvišanju serumske koncentracije hiter in se zgodi v okviru nekaj minut (1,5).

Kateholamini, predvsem adrenalin, prav tako stimulirajo prevzem kalija v celice, delujejo pa preko β_2 -adrenergičnega receptorskega sistema. Medtem ko ima α -adrenergični sistem nasprotni učinek in pospešuje prehod kalija v zunajcelični prostor, je njegov učinek manjši. Blokatorji β_2 zato lahko nevarno pospešijo razvoj hiperkalemije, zlasti ob hkratnem delovanju drugih dejavnikov (pomanjkanje inzulina, telesni napor, ledvična bolezen) (1,6).

Na primeru diabetične ketoacidoze dobro vidimo, kako omenjeni dejavniki prispevajo k razvoju hiperkalemije. Že sama presnovna acidoza povzroči prerazporeditev kalija v zunajcelični prostor, prav tako tudi povečana osmolalnost plazme, ki je posledica hiperglikemije. Hkrati manjka nasprotni učinek delovanja inzulina (1,4).

Uravnavanje vnosa in izločanja kalija

Celotna količina kalija v telesu je odvisna od razmerja med vnosom in izločanjem.

Kalij v telo vnašamo s hrano in se v tankem črevesu dobro absorbira. Bazalne potrebe po kaliju so odvisne od obveznih izgub z urinom in potrebe zaradi rasti. Bazalne potrebe so največje v prvih treh mesecih življenja. Zdrav odrasli mora dnevno s hrano vnesti 1 mEq/kg kalija (1,4,6).

Kalij se izloča pretežno skozi ledvice (80 %) pa tudi skozi črevo (15 %) in z znojem (5 %). Pomembno je tudi dejstvo, da se v ledvicah primarno filtrira veliko več kalija, kot se ga izloči z urinom, saj se v ledvičnem tubulu reabsorbira kar 90 % izločenega kalija (4).

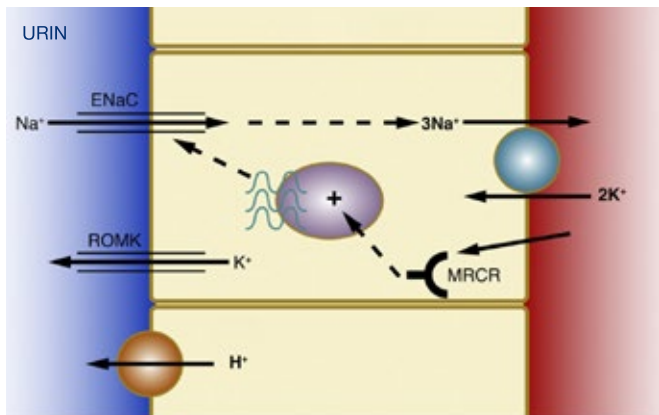
Ledvice so glavno regulatorno mesto izločanja kalija, a se tudi izločanje preko črevesa lahko do določene mere spreminja in prilagaja nizkemu oz. visokemu vnosu kalija oziroma zmanjšani ledvični funkciji. Na spremembe v količini kalija v zunajceličnem prostoru se namreč hitro odzove $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aza. Zmanjšana količina kalija povzroči hitro zmanjšanje števila črpalk v kostno-mišičnih celicah, kar povzroči premik kalija v zunajcelični prostor. Povečana količina kalija v telesu poveča koncentracijo $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze v ledvicah in črevesu, poveča pa se tudi aktivnost črpalke v kostno-mišičnih celicah. Prav slednje je mehanizem vzpostavljanja ponovnega ravnovesja ob akutnih spremembah v vnosu kalija, saj ledvično izločanje kalija ob akutnem povečanju doseže vrh šele v 6–8 urah (1,7,8).

Urnvananje izločanja kalija skozi ledvice

Kalij, ki se izloči z urinom, v pretežni meri ni kalij, ki se filtrira v glomerulu. Kar 90 % filtriranega kalija se namreč reabsorbira v proksimalnem tubulu in Henleyjevi zanki. V kortikalnem zbiralcu potekajo mehanizmi izločanja kalija, ki je tudi glavno mesto urnvananja izločanja kalija iz telesa (4).

V proksimalnem tubulu je reabsorpcija kalija pasivna, spremembe v transportu na tem mestu pa ne vplivajo pomembno na izločanje kalija z urinom. V Henleyjevi zanki poteka aktivna reabsorpcija kalija preko $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ kotransporterja na luminalni membrani. Tega inhibirajo diuretiki Henleyjeve zanke (furosemid) (1,4).

Kortikalno zbiralce je sestavljeno iz dveh vrst celic. V vrinjenih celicah tipa 1 tudi na tej ravni poteka reabsorpcija kalija, ko kalij vstopa v celice v zameno za vodikove protone. Za samo homeostazo kalija je ta mehanizem manj pomemben. Zanj je v največji meri odgovorem mehanizem izločanja kalija v glavnih celicah kortikalnega zbiralca. Kalij se aktivno akumulira v celici preko delovanja $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze na bazolateralni membrani in izstopa v svetlino po principu pasivne difuzije vzdolž elektrokemijskega gradienta, ki nastane ob aktivni reabsorpciji treh natrijevih kationov v zameno za dva kalijeva kationa. Kalij izstopa v svetlino čez selektivne kalijeve kanale (*angl. renal outer medullary potassium*) (9).



Slika 1: Poenostavljena shema transporta kalija preko luminalne in bazolateralne membrane glavnih celic kortikalnega zbiralca (10).

Legenda: MRCR – znotrajcelični receptor za aldosteron (*angl. mineralocorticoid receptor*); ROMK – (*angl. renal outer medullary potassium channel*); ENaC – luminalni natrijev kanalček (*angl. epithelial sodium channel*).

Izločanje kalija v kortikalnem zbiralcu je urnvano preko različnih mehanizmov.

Hitrost tubulnega pretoka

Povečana hitrost tubulnega pretoka zmanjša intraluminalno koncentracijo kalija in pospešuje njegovo izločanje. Zato vsi mehanizmi povečanja hitrosti tubulnega pretoka, kot sta povečan volumen in uporaba diuretikov, vodijo v povečano izločanje kalija (6,11).

Luminalna koncentracija natrija

Povečana luminalna koncentracija natrija na ravni tubula prav tako vodi v povečano izločanje kalija. S povečano reabsorpcijo natrija se namreč poveča gonilna sila elektrokemijskega gradienta in z njim pasivna difuzija kalija v svetlino. Diuretiki, ki zavirajo distalni transport natrija (amilorid), zato ohranjajo kalij (*angl. potassium sparing diuretics*) (4).

Kislinsko-bazično ravnovesje

Akutne spremembe v kislinsko-bazičnem ravnovesju spreminjajo izločanje kalija preko sprememb v znotrajcelični koncentraciji kalija. Akutna acidoza tako zavira izločanje kalija skozi ledvice, akutna alkaloz pa izločanje kalija skozi ledvice pospešuje. Učinek kroničnih sprememb v kislinsko-bazičnem ravnovesju je bolj kompleksen in soodvisen od sprememb glomerulne filtracije, ravni aldosterona in hitrosti tubulnega pretoka (1).

Aldosteron

Aldosteron je ključni in glavni hormonski dejavnik urnvananja reabsorpcije natrija in izločanja kalija v ledvicah. Deluje preko različnih mehanizmov:

- poveča bazolateralni privzem kalija preko $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -aze;
- poveča reabsorpcijo natrija in s tem elektrokemijski gradient, ki omogoča pasivno difuzijo kalija v svetlino;
- poveča prepustnost luminalne membrane za kalij (6).

Ostali hormonski regulatorji

Glukokortikoidi ne stimulirajo tubulnega izločanja kalija neposredno, ampak sekundarno zaradi povečanja glomerulne filtracije in s tem povečanega tubulnega pretoka. Vazopresin prav tako spodbuja izločanje kalija preko ledvic s povečanjem prepustnosti za natrij in depolarizacijo membrane. Poveča tudi gostoto apikalnih kalijevih kanalčkov v kortikalnem zbiralcu. Insulin in adrenalin zavirata izločanje kalija skozi ledvice, a je njuna vloga večja pri urnvananju notranje razporeditve kalija (7).

Izločanje kalija skozi ledvice nedonošenčka in novorojenčka

Pri novorojenčku, predvsem pri nedonošenčku, je zmožnost prilagoditve ledvic na obremenitev s kalijem manjša. Izločanje kalija v glavnih celicah novorojenčkovega kortikalnega zbiralca namreč omejujejo zmanjšana aktivnost $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP-aze}$, manjši tubulni pretok, zmanjšana luminalna koncentracija natrija in povečano paracelularno prehajanje kalija nazaj iz svetline tubula (1,12,13).

HIPERKALEMIJA

Hiperkalemija je opredeljena kot koncentracija kalija v serumu, ki je višja od 5,5 mmol/l. Razlikujemo tri stopnje zvišanja serumske koncentracije kalija: blago (5,5–6,5 mmol/l), zmerno (6,6–8,0 mmol/l) in hudo (> 8,0 mmol/l). Pri novorojenčku zaradi zmanjšane izločanja kalija skozi ledvice zaradi zgoraj opisanih še nezrelih mehanizmov o hiperkalemiji govorimo pri koncentraciji, višji od 6,0 mmol/l (5,14).

Razlikovati moramo med pravo hiperkalemijo in psevdohiperkalemijo. Pri psevdohiperkalemiji pride do povišanja koncentracije kalija v serumu in ne tudi v plazmi. Pri venskem odvzemu krvi lahko pride do sproščanja kalija iz celičnih elementov mišic ali krvi, v epruveti pa iz eritrocitov zaradi hemolize. Pri otroku z zelo močno izraženo trombocitozo ali levkocitozo, je hiperkalemija *in vitro* posledica sproščanja kalija iz trombocitov ali levkocitov. To lahko na primer vidimo pri otroku s Kawasakijsko boleznijo (1).

Etiologija

Do hiperkalemije lahko v splošnem pride zaradi povečanega vnosa kalija, zmanjšane izločanja kalija, predvsem skozi ledvice, oz. zaradi premika v zunajcelični prostor. Povečan vnos kalija je možen predvsem v bolnišničnem okolju pri povečani obremenitvi s kalijem ob parenteralni hidraciji ali prehrani in masivni transfuziji. Bolj ogroženi so ledvični bolniki, saj je ledvična bolezen tudi sicer glavni vzrok hiperkalemije (1). V Tabeli 1 natančneje prikazujemo vzroke hiperkalemije.

Tabela 1: Etiologija hiperkalemije (1,5,8,14).

Povečan vnos
eksogeni
hrana
zdravila (kalijev klorid, penicilin)
transfuzija
endogeni
hemoliza
krvavitev v prebavila
rabdomioliza
operativni poseg
okužba
Zmanjšano izločanje skozi ledvice
zmanjšan distalni tok Na in vode ob zmanjšani glomerulni filtraciji
akutna ledvična odpoved
zmanjšanje učinkovitega cirkulirajočega volumna
hipovolemija
kongestivno srčno popuščanje
napredovala kronična ledvična bolezen
pomanjkanje učinka aldosterona
hipoaldosteronizem
psevdohipoaldosteronizem
neobčutljivost na aldosteron
obstruktivna uropatija
refluksna nefropatija
anemija srpastih celic
zdravila
spironolakton
inhibitorji angiotenzinske konvertaze
antagonisti receptorjev angiotenzina II
nesteroidni antirevmatiki
trimetoprim
zaviralci kalcinevrina
Premik kalija v znotrajcelični prostor
presnovna acidoza
pomanjkanje inzulina
blokator beta
hiperosmolarnost zunajcelične tekočine
družinska hiperkalemična periodična paraliza

Klinična slika

Blaga in počasi nastala zmerna hiperkalemija navadno ne povzročata simptomov. Hitro nastala zmerna in huda hiperkalemija se kaže z mišičnimi in srčno-žilnimi simptomi (1,5,14).

Pojavita se lahko mišična šibkost in flakcidna paraliza, ki poteka od distalnih proti proksimalnim mišicam (15,16).

V elektrokardiogramu najdemo značilne spremembe, ki vodijo v motnje srčnega ritma. To so visoki, koničasti val T in depresija spojnice ST, čemur lahko sledi podaljšanje intervala PR, izginjanje valov P, razširitev kompleksa QRS in tudi ventrikularna fibrilacija ter srčni zastoj (17).

Zdravljenje

Pri odločanju o ustreznem načinu zdravljenja hiperkalemije je smiselna razvrstitev na akutno in kronično. Če povzroča simptome, vključno s spremembami v EKG ali motnjami srčnega ritma, sta cilja zdravljenja stabiliziranje miokarda in premik kalija v celice. Kasneje se poslužimo tudi ukrepov, s katerimi dosežemo izločanje kalija iz telesa. Slednji so primarno zdravljenje tudi v primeru brezsimptomne kronične hiperkalemije ob napredovali ledvični bolezni (8).

Stabilizacijo miokarda dosežemo z infuzijo 10 % kalcijevega glukonata, vrednosti serumskega kalija pa s tem ne znižamo, zato hkrati uporabimo še zdravila, ki premikajo kalij v celice. Kalcijev glukonat ima kratek čas delovanja (30–60 minut) (14).

Premik kalija v celice dosežemo z uporabo β_2 -agonistov (salbutamol) v obliki inhalacij ali parenteralne infuzije, ki so najbolj učinkovito in najbolj varno zdravljenje tudi pri otrocih s kronično ledvično boleznijo. Druge možnosti vključujejo infuzijo natrijevega bikarbonata in glukoze z inzulinom. Slednja velja za zelo učinkovito, predvsem pri majhnem otroku pa moramo biti pozorni na hipoglikemijo (1).

Pri otroku s hipokalemijo ob akutni ledvični odpovedi in hkratno napredovalo uremijo, acidozo in edemi čimprej vzpostavimo dializno zdravljenje, pri čemer je hemodializa bolj učinkovita od peritonealne dialize.

Izločanje odvečnega kalija iz telesa dosežemo tudi z uporabo diuretikov zanke (furosemid), a moramo spremljati tekočinsko ravnovesje. Poslužimo se lahko tudi kationskih izmenjevalcev, ki so primerna metoda zdravljenja samo v primeru kronične hiperkalemije. Pri otrocih s kronično hiperkalemijo želimo predvsem preprečiti ogrožujoče dvige vrednosti serumskega kalija, zato se izogibamo jemanju zdravil, ki zadržujejo kalij (blokatorji beta, inhibitorji angiotenzinske konvertaze), priporočamo tudi manjši vnos kalija s hrano (1,8,14).

HIPOKALEMIJA

Hipokalemija je opredeljena kot koncentracija kalija v serumu, ki je nižja od 3,5 mmol/l. Razlikujemo tri stopnje znižanja serumske koncentracije kalija: blago (3,0–3,5 mmol/l), zmerno (2,5–2,9 mmol/l) in hudo (< 2,5 mmol/l) (18).

Zmanjšanje plazemske koncentracije kalija in primanjkljaj znotrajceličnega kalija sta v linearni povezavi, pri plazemski koncentraciji kalija pod 2,0 mmol/l pa je primanjkljaj znotrajceličnega kalija približno 30 % (1).

Etiologija

Do pomanjkanja kalija v telesu v splošnem pride zaradi zmanjšane vnosa, povečanih izgub skozi ledvice, prebavila ali kožo in sprememb v porazdelitvi kalija oz. zaradi premika v znotrajcelični prostor. Pri otrocih je hipokalemija pogosta motnja predvsem v bolnišničnem okolju, najpogostejši vzrok pa izguba kalija skozi prebavila ob bruhanju in driski (18).

Z določitvijo ravni kalija v urinu lahko sklepamo na ledvični ali neledvični vzrok hipokalemije; če je vrednost kalija v urinu višja od 10 mEq/l, gre najverjetneje za ledvični vzrok. Hipokalemija je pogosto povezana z motnjami v kislinsko-bazičnem ravnovesju, zato vzporedna ocena kislinsko-bazičnega stanja pri bolniku pomaga razjasniti etiologijo hipokalemije (1). Vzroke hipokalemije natančneje prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2: Etiologija hipokalemije (1,5,18).

Zmanjšan vnos
• nezadosten vnos ob izključni parenteralni tekočinski podpori
• anoreksija
• proteinsko-energijska podhranjenost
Neledvične izgube
prebavila
• bruhanje
• nazogastrična drenaža
• akutna ali kronična driska
• kolostoma
• zloraba odvajal
koža
• intenzivno znojenje
• huda opekline

Ledvične izgube
dedne tubulopatije
- povezane z acidozo - Fanconijev sindrom - distalna ledvična tubulna acidoza
- povezane z alkalozo - Bartterjev sindrom - Gitelmanov sindrom - Liddlov sindrom - pomanjkanje 11β-hidroksisteroid dehidrogenaze
poškodba ledvičnih tubulov
poliurična faza akutne ledvične odpovedi
intersticijski nefritis
poškodba tubulov zaradi nekaterih zdravil
sekundarni vpliv drugih dejavnikov
- presežek mineralokortikoidov - hipovolemija - primarni hiperaldosteronizem - na glukokortikoide odzivni aldosteronizem - zožitev ledvičnih arterij - nekateri oblike kongenitalne adrenalne displazije
- glukokortikoidi - Cushingov sindrom - zdravljenje z glukokortikoidi
- diuretiki - diuretiki zanke - tiazidni diuretiki
- osmotska diureza - manitol - diabetična ketoacidoza
Premik kalija v znotrajcelični prostor
presnovna alkaloz
zdravljenje z inzulinom ali beta2-agonisti (salbutamol, teofilin, kofein, adrenalin)
hipokalemična periodična paraliza
zastrupitev z barijem

Klinična slika

Simptomi in znaki hipokalemije izhajajo predvsem iz mišičnega in srčno-žilnega sistema, saj hipokalemija povzroči hiperpolarizacijo membran in onemogoča krčenje mišic.

Blaga hipokalemija navadno ne povzroča simptomov. Zmerna hipokalemija lahko povzroči mišično šibkost, mialgijo, mišične krče in zaprtje. Huda hipokalemija lahko povzroči flakcidno paralizo, šibkost ali odsotnost tetivnih refleksov in rabdomiolizo. Zaradi šibkosti dihalnih mišic lahko pride do depresije dihanja (15,16).

Značilne spremembe, ki jih vidimo v elektrokardiogramu so znižana spojnica ST, sploščitev (nizka voltaža) valov T in pojav valov U. Možno je tudi podaljšanje dobe QT in podaljšanje intervala PR (17).

Zdravljenje

Osnova zdravljenja hipokalemije je nadomeščanje izgub kalija. Primanjkljaj kalija moramo določiti empirično. Znižanje plazemske koncentracije s 4,0 mEq/l na 3,0 mEq/l predstavlja izgubo približno 4 mEq/kg telesne teže, medtem ko znižanje plazemske koncentracije kalija s 3,0 mEq/l na 2,0 mEq/l lahko pomeni izgubo tudi do 8,5 mEq/kg telesne teže. Upoštevati moramo namreč, da nižje plazemske vrednosti kalija odražajo tudi večje izgube znotrajceličnega kalija. Ob hkratni alkalozii je skupni primanjkljaj nižji kot ocenjeni, ob sistemski anorganski acidozi pa lahko večji od ocenjenega (1).

V večini primerov, predvsem pri blagi hipokalemiji in kroničnih oblikah, lahko kalij nadomeščamo oralno. Na voljo so različni kalijevi pripravki, izbira pa je odvisna od hkratnega kislinsko-bazičnega stanja. Ob hkratni presnovni alkalozii je pripravek izbire kalijev klorid, saj je korekcija klorida pomembna tako za korekcijo kalija kot alkalozii. Ob presnovni acidozi pa izberemo kalijev acetat, citrat ali bikarbonat (1,5).

Intravensko zdravljenje je indicirano pri bolnikih, ki ne prenašajo peroralnega zdravljenja ter pri simptomatski zmerni in hudi hipokalemiji. Koncentracija kalija v pripravljeni raztopini za intravensko uporabo ne sme biti višja od 40 mEq/l. V prvi uri nadomestimo največ 0,75 mEq/kg telesne teže. Vsaj ob uvedbi zdravljenja izberemo raztopino kalija v fiziološki raztopini, saj ob uporabi glukozne raztopine lahko pride do premika kalija v celice in dodatnega poglobljanja hipokalemije (1,18).

Ob nadomeščanju kalija je nujno skrbno monitoriranje plazemske vrednosti kalija in elektrokardiograma, da s prehitrim nadomeščanjem in premikom kalija med znotrajceličnim in zunajceličnim prostorom ne povzročimo hiperkalemije (1).

ZAKLJUČEK

Z otrokom z motnjo v homeostazi kalija se v bolnišničnem okolju srečamo pogosto, predvsem pri kritično bolnem otroku in pri otroku s kronično ledvično boleznijo. Hudi hipokalemija in hiperkalemija lahko hitro povzročita življenje ogrožajoče zaplete, predvsem motnje srčnega ritma. Skrbno monitoriranje bolnikov z elektrolitsko motnjo je zato nujno. Za uspešno prepoznavo potencialno ogroženih bolnikov in njihovo zdravljenje pa je ključno tudi dobro poznavanje homeostatskih in regulatornih mehanizmov, ki vzdržujejo normalne vrednosti kalija v telesu.

LITERATURA

- Rodriguez-Soriano J. Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 364–74.
- Aizman R, Grahnquist L, Celsi G. Potassium homeostasis: ontogenic aspects. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 1998; 87: 609–17.
- Herin P, Zetterström R. Sodium, potassium and chloride needs in low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl*. 1994; 83: 43–8.
- Kapus M, Kersnik-Levart T. Osnovni mehanizmi uravnavanja kalija v telesu. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik-Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik*. Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 61–72.
- Daly K, Farrington E. Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment. *J Pediatr Health Care*. 2013; 27: 486–96.
- Kamel KS, Quaggin S, Scheich A, Halperin ML. Disorders of potassium homeostasis: an approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 1994; 24: 597–613.
- Linshaw MA. Potassium homeostasis and hypokalemia. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34: 649–81.
- Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 377–84.
- Carrisoza-Gaytan R, Carattino MD, Kleyman TR, Satlin LM. An unexpected journey: conceptual evolution of mechanoregulated potassium transport in the distal nephron. *Am J Physiol Physiol*. 2016; 310: C243–59.
- Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 727–39.
- Brem AS. Disorders of potassium homeostasis. *Pediatr Clin North Am*. 1990; 37: 419–27.
- Zhou H, Satlin LM. Renal potassium handling in healthy and sick newborns. *Semin Perinatol*. 2004; 28: 103–11.
- Segar JL. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020; 13: 11–9.
- Kapus M, Kersnik-Levart T. Hiperkaliemija. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik-Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik*. Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 73–91.
- Roberts KE. Pediatric fluid and electrolyte balance: critical care case studies. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2005; 17: 361–73.
- Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol*. 2014; 41: 575–90.
- Khilnani P. Electrolyte abnormalities in critically ill children. *Crit Care Med*. 1992; 20: 241–50.
- Kapus M, Kersnik-Levart T. Hipokaliemija. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik-Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik*. Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 93–110.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: filipic.martina@gmail.com

PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA

THE CHILD WITH AN ACID-BASE DISORDER

Mladen Crnobrnja

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja so pogost pojav v enoti pediatrične intenzivne terapije. Čeprav so povezane s slabšim kliničnim izidom, ni povsem jasno, ali so z izidom povezane vzročno ali so le kazalnik škodljivih bolezenskih stanj. Zdravljenje je usmerjeno v prepoznanje in odpravo vzroka acidoze. Pri ogrožujočih stanjih s presnovno acidozo moramo korigirati vrednost pH z natrijevim bikarbonatom, ogrožujoča respiratorna acidoza pa lahko zahteva umetno predihavanje. Natrijev bikarbonat uporabljamo preudarno, saj ima nekaj teoretičnih neželenih učinkov (tkivna hipoksija, hipervolemija, možganska krvavitev). Pri kroničnih ledvičnih boleznih moramo acidemijo navadno popraviti z redno uporabo bikarbonata ali citrata, v nekaterih primerih z ogromnimi količinami (ledvična tubulna acidoza).

Ključne besede: natrijev bikarbonat, ledvična tubulna acidoza, anionska vrzel, laktat, permisivna hiperkapnija.

ABSTRACT

Acid-base disorders are common in the paediatric intensive care unit. Although they are associated with a worse clinical outcome, it is not entirely clear whether these disorders are causally related to outcome or are just an indicator of adverse pathological conditions. Treatment should be directed at identifying and eliminating the cause of the acidosis. If metabolic acidosis is considered to be life-threatening, blood pH should be corrected with sodium bicarbonate, and if there is life-threatening respiratory acidosis, artificial ventilation may be required. Caution is recommended when using sodium bicarbonate since there are theoretical side effects with its use (tissue hypoxia, hypervolaemia, brain haemorrhage).

In chronic kidney diseases, it is usually necessary to correct acidosis with regular use of bicarbonate or citrate, with huge doses required in some diseases (renal tubular acidosis).

Key words: sodium bicarbonate, renal tubular acidosis, anion gap, lactate, permissive hypercapnia.

UVOD

Za normalno delovanje celic človeškega organizma je bistvenega pomena primerno kislinsko-bazično okolje. Koncentracija vodikovih ionov je natančno uravnavana z znotrajceličnimi in zunajceličnimi puferskimi sistemi ter z ledvičnimi in respiratornimi kompenzatornimi mehanizmi. Normalna vrednost pH je 7,35–7,45. Ogljikova kislina je najpomembnejša hlapna kislina, ki se izloča hitro v obliki ogljikovega dioksida skozi pljuča. Nekarbonske kisline, kot so mlečna kislina, ketonske kisline, fosforna kislina in žveplena kislina, se delno nevtralizirajo predvsem z bikarbonatnim pufrom v zunajcelični tekočini. Bikarbonat, ki se porabi v tem procesu, se obnovi v ledvicah z nizom transmembranskih transportov, povezanih z izločanjem vodikovega iona v obliki fosfatnih in žvepljenih soli ter amonijaka (1).

Večina kislinsko-bazičnih motenj ne povzroča neposredne škode in navadno po obravnavi vzročnih kliničnih stanj izzveni (2). Kljub temu jih obravnavamo kot bolezenski proces ter veliko časa in pozornosti namenjamo zdravljenju številčnih vrednosti.

OSNOVNI MEHANIZMI URAVNAVANJA KISLINSKO-BAZIČNEGA RAVNOVESJA

Uravnavanje kislinsko-bazičnega ravnovesja je za normalen potek fizioloških procesov v telesu ključnega pomena. Pri celični presnovi namreč vsak dan nastaja veliko kislin, ki jih telo izloča skozi ledvice in pljuča. Telo vzdržuje ustrezno vrednost pH v ozkih okvirih (Tabela 1).

Tabela 1: Referenčne vrednosti kislinsko-bazičnih vrednosti pri zdravem novorojenčku in otroku (3).

Starost	pH	pCO ₂ (kPa)	Bikarbonat (mmol/l)
novorojenček	7,24 (7,14–7,34)	6,5 (3,9–9,1)	20 (17–24)
otrok	7,40 (7,34–7,46)	4,8 (4,2–6,3)	23 (19–25)
mladostnik	7,38 (7,32–7,44)	5,4 (4,7–6,2)	24 (20–26)
odrasel	7,38 (7,32–7,44)	5,4 (4,9–6,0)	25 (20–28)

Vrednost pH krvi lahko izračunamo po poenostavljeni Henderson-Hasselbalchovi enačbi, ki nam pove, da je vrednost pH krvi odvisna od razmerja med bikarbonatom (HCO₃⁻) in delnim tlakom ogljikovega dioksida v krvi (pCO₂) (4).

$$\text{pH} = \text{pK} + \text{HCO}_3^- / \text{pCO}_2 \quad (\text{Enačba 1})$$

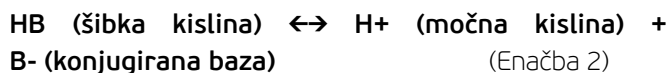
Za uravnavanje vrednosti pH oz. koncentracije vodikovih ionov (H⁺) so pomembni trije mehanizmi:

- kemično pufranje z znotrajceličnimi in zunajceličnimi puffri;
- uravnavanje pCO₂ v krvi prek sprememb v hitrosti alveolne ventilacije;
- uravnavanje plazemske koncentracije bikarbonata z izločanjem H⁺ skozi ledvice.

Kemično pufranje z znotrajceličnimi in zunajceličnimi puffri

Najpomembnejši način preprečevanja velikih sprememb koncentracije H⁺ v telesu je pufranje.

Puferski sistemi so sestavljeni iz mešanice molekul, ki preprečujejo velike premike vrednosti pH ob dodatku baze ali kisline. Puferski sistem tvori mešanica šibke kisline in njene konjugirane baze. Delovanje ponazarjamo z enačbo (5):



V tem primeru dodatek močne kisline vrednosti pH ne zniža izrazito, ker šibka baza delno nevtralizira dodano kislino. Reakcija se premakne v levo in zniža se količina dodanega H⁺. Podobno dodatek močne baze ne poveča izrazito vrednosti pH. Delno jo nevtralizira H⁺ in reakcija se premakne v desno, kar omogoča nadomestitev H⁺, ki se je porabil pri nevtralizaciji baze.

V zunajcelični tekočini je najpomembnejši bikarbonatni pufer (HCO₃⁻/CO₂), ker ga najdemo v visoki koncentraciji in ker lahko vrednost pCO₂ spreminjamo s spreminjanjem alveolne ventilacije. Šibko kislino in konjugirano bazo predstavljata ogljikova kislina (H₂CO₃) in HCO₃⁻. Kot šibko

kislino lahko v praktični namen upoštevamo CO₂ po enačbi:



Dodatek močne kisline (H⁺) bo premaknil reakcijo v levo proti CO₂ in vodi ter povzročil znižanje vrednosti prostega H⁺ v krvi. Podobno bo dodatek močne baze (OH⁻) premaknil reakcijo v desno ter delno nadomestil porabljeni H⁺, kar bo zmanjšalo alkalnost pH.

Puffri so v telesu prisotni v zunajcelični in znotrajcelični tekočini ter v kosteh. Vedeti moramo, da je HCO₃⁻ učinkovit pufer le za nekarbonske kisline, ne more pa kot pufer učinkovati na H₂CO₃. To kislino pufrajo predvsem znotrajcelični puffri. Količinsko manj pomembni so drugi zunajcelični puffri, kot so anorganski fosfat in plazemske beljakovine. Primarni znotrajcelični puffri so beljakovine, organski in anorganski fosfati, v eritrocitih pa hemoglobin. Kostni naj bi pri akutni obremenitvi s kislino omogočile kar 40 % pufranja (6).

Uravnavanje pCO₂ v krvi preko sprememb v hitrosti alveolne ventilacije

V presnovi ogljikovih hidratov in maščob, ki jih zaužijemo vsakodnevno, nastane vsak dan približno 15.000 mmol ogljikovega dioksida (CO₂). CO₂ se poveže z vodo (H₂O) in nastane H₂CO₃, zato bi prišlo do hude acidemije, če se CO₂ ne bi izločal skozi pljuča. Glavna dražljaja za dihanje sta povišanje pCO₂ (hiperkapnija) in znižanje pO₂ (hipoksemija) (6).

Hitro aktiviranje respiratornih kompenzatornih mehanizmov je posledica prostega gibanja CO₂ čez krvno-možgansko pregrado, zato pride v koncentraciji vodikovih ionov v cerebrospinalni tekočini in možganskem intersticiju do takojšnjih sprememb.

Spremembe arterijske vrednosti pH ali pH cerebrospinalne tekočine vplivajo na centre v podaljšani hrbtenjači in na kemoreceptorje v karotidnih arterijah, s čimer urejajo minutno predihavanje in izločanje CO₂.

V primeru presnovne acidoze periferni kemoreceptorji v karotidnih telescih zaznajo acidemijo, zato se takoj pospeši alveolna ventilacija (dihanje). Plazemski bikarbonat ne prehaja hitro krvno-možganske pregrade in koncentracija bikarbonata v cerebrospinalni tekočini se spreminja počasi (4). Polni respiratorni odgovor na presnovno acidozo se tako razvije nekaj ur po njenem pojavu.

V večini primerov presnovne acidoze je respiratorna kompenzacija nepopolna in tudi ob maksimalni kompenzaciji pH ni normalna (4).

Ob maksimalni kompenzaciji hude presnovne acidoze se lahko vrednost pCO₂ zniža do 1,3 kPa, a so možne celo nižje vrednosti (npr. Kussmaulovo dihanje ob diabetični

ketoacidozi). Nasprotno se ob presnovni alkalozii minutna ventilacija zniža in $p\text{CO}_2$ poraste do približno 6,7 kPa pri koncentraciji bikarbonata 35 mEq/l ali več. Navadno $p\text{CO}_2$ ob kompenzaciji nikoli ne preseže 8,7 kPa, niti ob izraziti presnovni alkalozii.

Urnvananje plazemske koncentracije bikarbonata z izločanjem H^+ skozi ledvice

Pri presnovi beljakovin in drugih snovi nastajajo nekarbonske kisline in baze.

Njihov vpliv na kislinsko-bazično ravnovesje nadzirajo ledvice. Večino nekarbonskih kislin predstavlja žveplena kislina, ki nastane pri presnovi žveplovsebujočih aminokislin, kot sta cistein in metionin. Pri oksidaciji fosfolipidov nastaja fosforna kislina, pri razpadu nukleinskih proteinov uratna kislina, pri nepopolnem izgorevanju ogljikovih hidratov in maščobnih kislin pa mlečna kislina in ketonska telesa.

Potrebno je dobro delovanje ledvic, da se skozi ledvice izloči približno 50–100 mEq dnevnega bremena H^+ bodisi s pufri (šibkimi kislinami) v urinu, kot je HPO_4^{2-} , bodisi z vezavo z $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$, torej kot amonijev ion (6). Izločanje prostih H^+ ionov je minimalno, najnižja vrednost pH urina, ki ga lahko človeško telo doseže, pa je 4,5.

Ledvice uravnavajo kislinsko-bazično ravnovesje z uravnavanjem izločanja H^+ , da koncentracija HCO_3^- ostane znotraj ozkih meja (6). To poteka z reabsorpcijo filtriranega HCO_3^- in izločanjem dnevno nastalih H^+ . Kar 90 % filtriranega HCO_3^- se reabsorbira v proksimalnem tubulu, preostalih 10 % pa v distalnih segmentih.

Kronična ledvična kompenzacija (proksimalna reabsorpcija HCO_3^- in izločanje H^+ v obliki amonijaka) navadno nastopi v 12–24 urah, v polni obliki pa v nekaj dneh do maksimalne vrednosti približno 45 mEq/l. To pomeni, da telo na nenadno povečanje $p\text{CO}_2$ ni dobro prilagojeno. Zunajcelično pufranje pravzaprav ne poteka, ker HCO_3^- ne more pufrati H_2CO_3 . Ker ledvice za kompenzatorni odgovor potrebujejo nekaj časa, so celični pufri, predvsem hemoglobin, edina zaščita pred akutno hiperkapnijo.

OPREDELITEV KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA

Normalna vrednost pH je 7,35–7,45. Odstopanja navzdol pomenijo acidozo, odstopanja navzgor pa alkalozo. Primarno motnjo navadno enostavno opredelimo glede na to, ali je težava v odstopanju CO_2 (respiratorna motnja) ali bikarbonata (presnovna motnja). Če odstopajo tako vrednosti CO_2 kot tudi bikarbonata, kot primarno opredelimo tisto motnjo, ki odstopa bolj. Po določitvi primarne motnje moramo razmisliti, ali je motnja akutna

ali kronična ter ali je prisotna kompenzacija. Pri kronični respiratorni acidozi je povišana vrednost CO_2 , kar se odraža s povišano vrednostjo serumskega bikarbonata.

Fiziološke presnovne in respiratorne kompenzacije enostavnih kislinsko-bazičnih motenj lahko predvidimo iz razmerij, ki jih predstavljamo v Tabeli 2.

Kompenzacija je ponavadi delna, redko popolna in nikoli ne privede do prekomerne kompenzacije.

Ob odstopanju izračunanih vrednosti gre lahko za mešano kislinsko-bazično motnjo, tj. respiratorno s presnovno.

Poleg meritev bikarbonata v plazmi lahko za ocene puferske kapacitete krvi uporabljamo presežek baz (angl. base excess, BE). Normalna vrednost je med –3 in +3, pri novorojenčkih pa je lahko odstopanje negativnih vrednosti nekoliko večje. Pozitiven presežek baz pomeni presnovno alkalozo, negativen pa presnovno acidozo. Presežek baz ne omogoča razlikovanja med tipi presnovne acidoze. V ta namen je smiselni izračun anionske vrzeli:

anionska vrzel = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (Enačba 4)

Tabela 2: Opredelitev primarnih kislinsko-bazičnih motenj in ustrezne kompenzacije (7).

Primarna motnja	pH	HCO_3^-	$p\text{CO}_2$	Kompenzacija in izračun kompenzacije
presnovna acidoza	↓	↓↓		hiperventilacija ↓ $p\text{CO}_2$ pričakovano $p\text{CO}_2 = 1,5 (\text{HCO}_3^-) + 8 \pm 2$
presnovna alkalozia	↑	↑↑		hipoventilacija ↑ $p\text{CO}_2$ $\Delta p\text{CO}_2 = 0,7 \times \Delta \text{HCO}_3^-$ $p\text{CO}_2 = \text{HCO}_3^- + 15$
respiratorna acidoza	↓		↑↑	ledvično zadržanje HCO_3^- akutno: $\Delta \text{HCO}_3^- = 0,1 \times \Delta p\text{CO}_2$ kronično: $\Delta \text{HCO}_3^- = 0,3 \times \Delta p\text{CO}_2$
respiratorna alkalozia	↑		↓↓	ledvično izločanje HCO_3^- akutno: $\Delta \text{HCO}_3^- = 0,2 \times \Delta p\text{CO}_2$ kronično: $\Delta \text{HCO}_3^- = 0,4 \times \Delta p\text{CO}_2$

Opomba: V formulah upoštevamo $p\text{CO}_2$ v mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa)

Zaradi električne nevtralnosti plazma ne more imeti naboja. V resnici je število kationov in anionov v plazmi enako, anionska vrzel pa obstaja, ker negativno nabitih beljakovin, fosfata, laktata in organskih anionov, ki vzdržujejo električno nevtralnost, ne merimo (2). Normalna anionska vrzel je 12–18 mmol/l. Pri hipoalbuminemiji moramo anionsko vrzel znižati za 2,5 mEq/l za vsakih 10 g/l znižanja plazemske koncentracije albuminov (6).

Klinično je uporabna razdelitev presnovne acidoze na acidozo z normalno anionsko vrzeljo (npr. ledvična tubulna acidoza) in acidozo s povišano anionsko vrzeljo (npr. laktacidoza).

Izračun urinske anionske vrzeli je v pomoč pri diagnosticiranju nekaterih acidoz z normalno anionsko vrzeljo (6). Glavna izmerjena kationa v urinu sta Na^+ in K^+ , anion pa Cl^- :

urinska anionska vrzel = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-)$ (Enačba 5)

V normalnih pogojih organizem izloči 20–40 mEq NH_4^+/l , pri čemer je NH_4^+ glavni neizmerjeni kation. Urinska anionska vrzel je normalno torej rahlo pozitivna. Ob presnovni acidozi se poveča izločanje NH_4^+ , zaradi vzdrževanja elektronevtralnosti tudi Cl^- . Če je delovanje ledvic (acidifikacija) neokrnjeno, je urinska anionska vrzel –20 mEq/l do –50 mEq/l. Izločanje Cl^- presega izločanje Na^+ in K^+ . Pri acidemiji zaradi ledvične odpovedi ali ledvične tubulne acidoze stopnje 1 ali 4, pri kateri je okvarjeno izločanje H^+ in NH_4^+ , urinska anionska vrzel ostane na pozitivni ničli (6).

Če je urinska anionska vrzel pozitivna in ni jasno, ali je prisotno povečano izločanje nemerjenih anionov, lahko koncentracijo amonijevega iona v urinu izračunamo iz urinske osmolalne vrzeli. Zato moramo izmeriti osmolalnost urina in koncentracije Na^+ , K^+ , sečnine in glukoze v urinu. Osmolalnost urina nato izračunamo po enačbi:

osmolalnost urina = $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{sečnina}/2,8 + \text{glukoza}/18$ (Enačba 6)

Faktor 2 uporabimo zaradi anionov, ki so pridruženi Na^+ + K^+ , delitelja 2,8 in 18 pa sta namenjena pretvorbi mg/dl v mOsm/kg oziroma mmol/l.

Vrzel med izmerjeno osmolalno vrzeljo in izračunano osmolalno vrzeljo predstavlja amonijeve soli. Ocenjena koncentracija $\text{NH}_4^+ < 20 \text{ mmol/l}$ kaže na moteno izločanje NH_4^+ .

Zelo koristna je lahko tudi meritev osmolarne vrzeli.

osmolarna vrzel = izmerjena osmolalnost – izračunana osmolalnost (Enačba 7)

izračunana osmolalnost (4) = $2 \times \text{natrij} + \text{urea} + \text{glukoza}$ (v mmol/l) (Enačba 8)

Normalna osmolarna vrzel znaša 10 mEq/l. Princip je podoben kot pri anionski vrzeli. Povišana osmolarna vrzel nakazuje neprepoznane osmotsko aktivne molekule v plazmi. Ob povišani osmolarni vrzeli s presnovno acidozo moramo takoj pomisliti na zastrupitev z metanolom, etilenglikolom, paraldehidom ali formaldehidom, ki zahteva

hitro zdravljenje (4). Drugi vzroki povišane osmolarne vrzeli ob odsotnosti acidemije so lahko hiperglikemija, hiperlipidemija in paraproteinemija.

RESPIRATORNA ACIDOZA

Glavne značilnosti respiratorne acidoze so povečanje pCO_2 , nizka vrednost pH in ustrezno povečanje koncentracije bikarbonata v plazmi. (2). Vzrok je navadno zmanjšano izločanje CO_2 ali redkeje povečano nastajanje CO_2 . Zmanjšano izločanje CO_2 je lahko posledica alveolne hipoventilacije ali povišanega neskladja med ventilacijo in perfuzijo (V/Q neskladje). Alveolna hipoventilacija je lahko posledica depresije dihanja (npr. bolezni osnovnega živčnega sistema (OŽS), uporaba narkotikov), živčno-mišične bolezni ali obstrukcije dihal. Klinična slika je odvisna od akutnosti stanja in stopnje hipoksemije. Znaki izrazite hiperkapnije so lahko koma, povišan znotrajlobanjski tlak in hiperdinamični srčno-žilni sistem (tahikardija, vazodilatacija, ventrikularna aritmija) zaradi sproščanja kateholaminov. Tudi hudo obliko respiratorne acidoze lahko bolniki presenetljivo dobro prenašajo, saj opisujejo preživetje otrok z akutno dihalno odpovedjo in porastom pCO_2 do celo 35 kPa (4).

Zdravljenje respiratorne acidoze je odvisno od vzroka (npr. mehansko predihavanje pri akutni dihalni odpovedi, bronhodilatatorji, kisik, kortikosteroidi pri astmatičnem napadu ipd.). Ob nenadzorovanem nadomeščanju kisika lahko zaradi zmanjšane respiratorne spodbude nastopi kritična respiratorna acidoza (8). V osnovi kritična hipoksemija nastopi, preden pCO_2 doseže kritično raven. Pri odločitvi za intubacijo ni pomembna le absolutna vrednost pCO_2 , temveč klinična slika (dihalno delo) (8). Pri kronični hiperkapniji je pomembno, da ne poskušamo doseči normalne vrednosti pCO_2 , temveč jo prilagodimo bazalni vrednosti pCO_2 za otroka. Če je ne poznamo, lahko dosega tudi 8 kPa (8). Vloga natrijevega bikarbonata (NaHCO_3) pri zdravljenju akutne respiratorne acidoze ni natančno opredeljena. Uporaba NaHCO_3 lahko povzroči prehodno povišanje pCO_2 , predvsem ob nezadostni alveolni ventilaciji, kar v klinični praksi ni pogosto. Glede na nezanesljive pomembne klinične koristi in potencialne neželene učinke uporaba NaHCO_3 pri primarni respiratorni acidozi verjetno ni upravičena (4).

Respiratorna acidoza ni v tolikšni meri povezana s smrtnostjo kot presnovna acidoza. V klinični praksi se tako pogosto poslužujemo nadzorovane respiratorne acidoze (permisivna hiperkapnija) s spremljanjem tlakov v dihalih pri akutni poškodbi pljuč. Blaga znižanja pH ($> 7,25$) navadno toleriramo (8).

Ker je kompenzacija skozi ledvice pri kronični respiratorni acidozi zelo učinkovita, uravnavanje pH celo pri bolnikih s hudo hiperkapnijo navadno ni potrebno (6).

RESPIRATORNA ALKALOZA

Glavna značilnost respiratorne alkaloze je primarno znižana vrednost $p\text{CO}_2$ (presežek alveolne ventilacije glede na presnovne zahteve), povišana vrednost pH in ustrezno znižana plazemska koncentracija bikarbonata.

Respiratorna alkaloza je dokaj pogosta kislinsko-bazična motnja pri kritično bolnih otrocih, ki se pojavi zaradi različnih vzrokov. Najpogostejše nastopi akutno ob tahipneji zaradi vznemirjenosti, bolečine ali vročine. Vzroki so lahko bolezen OŽS (meningitis, tumor, kap) in hipoksija.

Akutna hipokapnija povzroča vazokonstrikcijo v možganih in zmanjšan pretok krvi skozi možgane, kar lahko vodi v omotičnost, zmedenost in v hujših primerih v konvulzije (8). Pojavijo se lahko perioralne parestezije, hiperrefleksija in tetanija. Pridružene so lahko elektrolitske motnje, na primer hipokalemija, hipokalcemija, hipomagnezemija in hipofosfatemija, ki lahko privedejo do motenj srčnega ritma. Srčno-žilne manifestacije alkalemije so lahko tahikardija in ventrikularne motnje srčnega ritma (6).

Respiratorna alkaloza je lahko znak resne bolezni, na primer sepse ali pljučne embolije. Hipokapnija je lahko slab prognostični znak pri kritično bolnih otrocih, predvsem pri tistih s sepsa (8). Kronična hipokapnija praviloma za zdravje nima večjih posledic.

PRESNOVNA ACIDOZA

Glavne značilnosti presnovne acidoze so znižana vrednost HCO_3^- , nizka vrednost pH in ustrezno nizka vrednost $p\text{CO}_2$.

V večini primerov je vzrok jasen. V težjih primerih je v pomoč meritev anionske vrzeli plazme.

Klinično je uporabna razdelitev presnovne acidoze na presnovno acidozo z normalno anionsko vrzeljo in presnovno acidozo s povišano anionsko vrzeljo (4) (Tabela 3). Pri prvi je vzrok izguba HCO_3^- , ki se nadomesti s kloridom. Pri acidozi s povišano anionsko vrzeljo je HCO_3^- titriran bodisi z endogenimi kislinami (npr. laktacidoza, diabetična ketoacidoza) bodisi z eksogenimi kislinami (npr. strupi), s čimer je zvišano število nemerjenih anionov brez spremembe koncentracije kloridov v plazmi (6).

Znaki in simptomi akutne presnovne acidoze so povišana frekvenca dihanja, bolečine v trebuhu, bruhanje, razdražljivost in letargija (6).

Večina bolnikov akutno presnovno acidozo dobro prenaša. Vrednost pH pri vadbi odraslega človeka lahko znaša 7,15 (4).

Presnovna acidoza povzroča številne fiziološke motnje, kot so zmanjšan srčni iztis, pljučna hipertenzija, aritmije, Kussmaulovo dihanje in hiperkalemija. Resnost motenj je povezana s stopnjo acidemije (2). Negativni inotropni učinki presnovne acidoze v klinični praksi sicer niso vedno prisotni. Obstajajo celo dokazi, ki govorijo o zaščitnih učinkih acidoze pri kritično bolnih (4).

Znižanje vrednosti pH do 7,00–7,10 lahko privede do potencialno smrtnih aritmij, zmanjšanja krčljivosti srca in inotropnega odgovora na kateholamine (6). Pri bolnikih z odpovedjo obtočil lahko zdravljenje z alkalnimi zdravili stanje celo poslabša. Nevrološki simptomi segajo od letargije do kome in so v večji meri posledica znižanja vrednosti pH v cerebrospinalni tekočini kot znižanja vrednosti pH v plazmi. Na splošno so nevrološki simptomi bolj pogosti pri respiratorni acidozi kot pri presnovni acidozi. Kronična acidoza, ki je posledica ledvične okvare ali ledvične tubulne acidoze, lahko povzroči različne okvare kosti ali zavira rast pri otrocih. Pri dojenčkih in majhnih otrocih lahko acidemija povzroči različne nespecifične simptome, kot so anoreksija, slabost, izguba telesne teže in mišična šibkost.

Acidoza s povišano anionsko vrzeljo

Do acidoze s povišano anionsko vrzeljo pride zaradi zadrževanja endogenih kislin (npr. ketonska telesa, mlečna kislina) ali dodatka eksogenih kislin (npr. zaužitje etilenglikola, salicilatov). Vzrokov je veliko (Tabela 3).

Tabela 3: Razdelitev presnovne acidoze (9,10).

Povišana anionska vrzel	
Prekomerna proizvodnja kislin	diabetična ketoacidoza
	laktacidoza Tip A – ↓ dostava kisika (npr. šok, hipoksemija)
	Tip B – normalna dostava kisika, vendar motena poraba kisika ali odstranjevanje laktata (npr. metformin, jetrna odpoved)
	stradanje
Zunanje kisline	salicilati
	metanol
	etilen glikol
Zmanjšano izločanje kislin	ledvična okvara
Normalna anionska vrzel	
Izguba bikarbonata ali moteno izločanje NH_4^+	zunajledvična
	driska
	biliarna/pankreatična fistula
	ileostoma
	uretersigmoidostoma
	ledvična
	ledvična tubulna acidoza (proksimalna - nizek kalij, klasična distalna - nizek kalij, generalizirana distalna - visok kalij, zdravila)
	inhibitorji karbonske anhidraze
Dodatek kisline (s kloridom)	HCl, NH_4Cl , arginin, dilucijska acidoza

Laktacidoza

Laktacidoza je v enoti pediatrične intenzivne terapije daleč najpogostejši vzrok acidoze s povečano anionsko vrzeljo, zato ji namenimo več pozornosti.

Laktat je produkt anaerobne presnove. Je posrednik v številnih presnovnih procesih. Služi kot mobilno gorivo v aerobni presnovi v obliki medceličnega »transporta« in omogoča koordinacijo presnove v različnih tkivih ter med celicami v njih (10). Možgani uporabljajo laktat kot gorivo. Je alternativni in dopolnilni vir energije za poškodovane možgane. Pomemben je tudi za uravnavanje presnove glukoze in možganskega pretoka krvi (2). Včasih je bil zgolj označevalec pomanjkanja kisika v celicah, a vztrajajoča povišana vrednost laktata, ki je pogosta pri kritično bolnih, je lahko posledica zapletenih fizioloških, vnetnih in presnovnih procesov. Ledvice, jetra, prebavila in mišice imajo zmogljivosti za odstranitev odvečnega laktata. Produkcija laktata mora biti dokaj velika, da se prične kopičiti v arterijski krvi.

Cohen in Wood sta razdelila laktacidozo v dve skupini (4). Do laktacidoze tipa A pride zaradi neravnovesja med dostavo kisika in porabo kisika (npr. šok), do laktacidoze tipa B pa brez kliničnih znakov tkivne hipoksije. Laktacidoza tipa B je pogosto povezana z boleznimi (sladkorna bolezen, jetrna bolezen, maligne bolezni, feokromocitom, pomanjkanje tiamina), zdravili, toksini in prirojenimi presnovnimi motnjami. Hiperlaktemija je lahko prisotna pri kritično bolnih (npr. sepsa, opekline, poškodbe) tudi brez znakov tkivne hipoksije. V teh primerih je povišana vrednost laktata posledica povečane glikolize in motenega delovanja piruvat dehidrogenaze (4). V teh primerih s kliničnim pregledom in odsotnostjo znakov tkivne hipoksije (npr. nižja saturacija, povečan primanjkljaj baz, organska disfunkcija) razlikujemo med povečano produkcijo laktata in motenim odstranjevanjem laktata. Koristen kazalnik kopičenja laktata zaradi tkivne hipoksije je tudi povečano razmerje med laktatom in piruvatom, ki znaša > 25 (4).

Zdravljenje je usmerjeno v prepoznavo in odpravo vzroka acidoze. S popravom acidoze izboljšamo krčljivost miokarda, učinek adrenalina, sistemsko perfuzijo pljuč, premikanje diafragme in sintezo surfaktanta ter zmanjšamo dihalno delo (6). Glavni terapevtski namen zdravljenja hude acidoze je povišanje sistemske vrednosti pH do 7,20, ko postane pojav srčnih aritmij manj verjeten ter se izboljšata krčljivost srca in odgovor na kateholamine (4,6). To včasih zahteva popravilo z dializo. NaHCO_3 je bil dolgo standard zdravljenja presnovne acidoze, vključno z laktacidozo, a že sama presnova laktata povzroči regeneracijo HCO_3^- (2). Uporaba NaHCO_3 ima tudi številne teoretične pomanjkljivosti. Vrednost arterijskega pH se z uporabo bikarbonata lahko poviša ali normalizira. Medtem ko NaHCO_3 učinkovito poviša arterijski pH, je njegov učinek na celični in tkivni ravni nezanesljiv (2). Za vzdrževanje homeostaze je znotrajcelični pH verjetno bolj pomemben od arterijskega pH, ki ga merimo. CO_2 prehaja celične membrane mnogo hitreje kot HCO_3^- . Tako lahko s popravom arterijskega pH z NaHCO_3 teoretično povzročimo poslabšanje znotrajceličnega pH v možganih, kardiomiocitih in drugih celicah ter s tem dodatno poškodbo in disfunkcijo celic. Dodatne pomanjkljivosti so premik disociacijske krivulje oksihemoglobina, akuten premik kalija v celice ter hipokalemija, vezava kalcija na serumske beljakovine in znižan ionizirani kalcij, hiperkarbija, nekroza tkiv ob ekstravazaciji ter obremenitev z natrijem in/ali vodo (2,4). Prekomerna uporaba NaHCO_3 lahko povzroči prehitro popravilo pH, kar lahko kratkoročno povzroči tetanijo in konvulzije, dolgoročno pa volumsko preobremenitev in hipernatremijo (8). NaHCO_3 je hipertonična in hiperosmolarna raztopina, ki lahko pri zelo nezrelih nedonošenčkih povzroči intraventrikularne

krvavitve (11). Pri otrocih z diabetično ketacidozo je uporaba NaHCO_3 koristna šele pri vrednosti $\text{pH} < 6,9$ (12). Pri novorojenčkih je uporaba NaHCO_3 smiselna le pri $\text{pH} < 7,2$ in pomanjkanju baz vsaj -10 mmol/l ter če z ustrezno ventilacijo oz. oksigenacijo in tekočinskim zdravljenjem ne uspemo hitro popraviti kislinsko-bazičnega stanja (11). Uporaba pufrov »na slepo« je upravičena le ob dlje trajajočem oživiljanju.

Potrebno količino bikarbonata za akutno popravo izračunamo z enačbo (4):

potreben bikarbonat (mmol) = telesna teža (kg) x presežek baz (mmol/l) x 0,3 (Enačba 9)

Pri nas uporabljamo hipertonično, tj. 8,4 % raztopino NaHCO_3 , ki jo dajemo v počasni infuziji, da minimiziramo neželene učinke.

Za akutno korekcijo navadno 8,4 % NaHCO_3 razredčimo s sterilno vodo ali 5 % glukozo v razmerju 1:1 ter dajemo v kontinuirani intravenski infuziji v 30–60–120 minutah (11). Ob pričakovani dolgotrajni acidemiji (npr. zastrupitvi z alkoholi) ga dajemo v celodnevni infuziji. Pri zastrupitvah z alkoholi se za infuzijo bikarbonata odločimo dokaj hitro, že preden acidoza napreduje. Alkoholi se ne presnovijo v bikarbonat kot laktat.

Alternativno lahko namesto bikarbonata ob npr. hipernatremiji uporabimo pufer »tris« oz. THAM (*angl.* tris-hydroxymethyl-aminomethane). Objavljenih kliničnih izkušenj s THAM ni veliko (6).

Odmerek izračunamo po formuli:

THAM (0,3 M) v ml = (presežek baz x telesna teža v kg) (Enačba 10)

Za periferno dajanje raztopino 0,3 m THAM praviloma razredčimo z 10 % glukozo v razmerju 1:1.

Acidoza z normalno anionsko vrzeljo (hiperkloremična presnovna acidoza)

Ob presnovni acidozi z normalno anionsko vrzeljo pomislimo na izgubo HCO_3^- (navadno skozi ledvice ali prebavila) ali hitro razredčitev zunajcelične tekočine (4). V obeh primerih je sorazmerno povečana koncentracija klorida, kar se odraža s hiperkloremijo. Eden najpogostejših vzrokov hiperkloremične presnovne acidoze pri otrocih je driska (višja koncentracija HCO_3^- v izločeni tekočini v primerjavi s plazmo). Z drisko se izgubi tudi veliko kalija, kar lahko privede do hipokalemije. Izračun urinske anionske vrzeli nam lahko pomaga pri razlikovanju med ledvičnimi in prebavnimi vzroki hiperkloremične presnovne acidoze. Hiperkloremično presnovno acidozo lahko povzročijo tudi

nekateri diuretiki z inhibicijo proksimalne reabsorpcije NaHCO_3 (acetazolamid) ali njegovo distalno reabsorpcijo (spironolakton). Pri kritično bolnih otrocih lahko opazimo dilucijsko acidozo, ko ob šokovnem stanju prejmejo za ekspanzijo zunajceličnega volumna veliko tekočin, ki ne vsebujejo HCO_3^- (npr. 0,9 % NaCl) (10). Ob tem je znižan delež reabsorpcije natrija v proksimalnem tubulu in z njim reabsorpcija bikarbonata, kar povzroči hiperkloremično presovno acidozo. Redkejši, vendar verjetno klinično bolj zahtevni, so ledvični vzroki hiperkloremične presnovne acidoze. V nadaljevanju zato natančneje obravnavamo ledvično tubulno acidozo in acidozo ob kronični ledvični bolezni.

Ledvična tubulna acidoza

Ledvična tubulna acidoza (*angl.* renal tubular acidosis, RTA) obsega stanja, pri katerih je presnovna acidoza posledica znižanega celokupnega izločanja H^+ skozi ledvične tubule (6). Poznamo tri tipe RTA:

a) RTA tipa 1 ali distalna oz. klasična ledvična tubulna acidoza. Značilno je znižano neto izločanje H^+ v zbiralcih, da pH urina, ki se v normalnih zbiralcih zniža do največ 4,5–5,0, ostane nad 5,3 (6). Okvara je lahko pridobljena (idiopatska, sistemski eritematozni lupus, medularna spužvasta ledvica, analgetiki, hiperkalciurija) ali prirojena (Wilsonova bolezen, Marfanov sindrom). Pojavi se lahko nefrokalcinoza, razvije se lahko celo huda acidoza.

b) RTA tipa 2. Vzrok presnovne acidoze je zmanjšana reabsorpcija HCO_3^- v proksimalnem tubulu (6). Pri zdravem euvolemičnem človeku se reabsorbira praktično ves filtrirani HCO_3^- , dokler plazemska koncentracija HCO_3^- in koncentracija HCO_3^- v glomerulnem filtratu ne presežeta 26–28 mEq/l. Presežek HCO_3^- se nato izloči z urinom. Približno 90 % reabsorpcije HCO_3^- poteka v proksimalnem tubulu. Ker je v distalnem nefronu kapaciteta reabsorpcije HCO_3^- neokrnjena, acidemija ni tako huda. Okvarjena reabsorpcija HCO_3^- je lahko izolirana ali del Fanconijevega sindroma, pri katerem so okvarjene tudi druge funkcije proksimalnega tubula, npr. reabsorpcija fosfata, glukoze, aminokislin, urata. V tem primeru so poleg presnovne acidoze lahko pridružene hipofosfatemija, hipourikemija, aminoacidurija in/ali glukozurija ob normalni koncentraciji glukoze v plazmi. Iatrogeno lahko pride do RTA tipa 2 po zdravljenju s kemoterapevtiki (6,9). Pri otrocih je lahko prisoten rahitis, pri odraslih osteopenija ali osteoporoza, predvsem zaradi izgube fosfata in pridobljenega pomanjkanja vitamina D, ker se kalcitriol pretežno tvori v proksimalnih tubulih. Na osnovi vrednosti pH urina lahko razlikujemo med proksimalno ledvično tubulno acidozo (nizka vrednost pH urina) in distalno ledvično tubulno acidozo (visoka vrednost pH urina).

c) RTA tipa 4. Presnovna acidoza je posledica pomanjkanja aldosterona ali rezistence na aldosteron. Aldosteron normalno povzroča izločanje K^+ in H^+ in reabsorpcijo Na^+ v distalnem nefronu. Hipoaldosteronizem vodi v hiperkalemijo in presnovno acidozo. Presnovna acidoza zaradi hipoaldosteronizma je največkrat blaga.

Acidoza pri kronični ledvični okvari

Presnovna acidoza je največkrat posledica napredovale ledvične okvare in nezmožnosti ledvice, da odstrani dnevno breme kisline (6). Ledvična okvara lahko prizadene vse mehanizme, ki so vpleteni v izločanje kislinkega bremena. Ob začetnem znižanju glomerulne filtracije (GFR) se ravnovesje koncentracije pH vzdržuje s povečanim izločanjem amonijevih ionov na delujoči nefron. Ko se GFR zniža pod 40–50 ml/min/1,73 m², se začne zmanjševati tudi skupno izločanje amonijevih ionov. Zato se celotno breme H^+ ne more izločiti in nastane presnovna acidoza. Znižano izločanje je predvsem posledica zmanjšane števila delujočih nefronov in ne okvare ledvičnih tubulov, saj je količina amonijevih ionov glede na GFR 3- do 4-krat večja od normalne. Ob napredovanju kronične ledvične bolezni (KLB) do končne ledvične odpovedi (KLO) se H^+ ioni še naprej zadržujejo, vendar zaradi pufranja, predvsem s pufri iz kosti, ne pride do izrazitega zmanjšanja vrednosti HCO_3^- . Presnovna acidoza je sprva hipokloremična, ob KLO pa lahko preide v presnovno acidozo s povišano anionsko vrzeljo (9).

Zdravljenje z alkalnimi zdravili pri kronični ledvični okvari je pomembno predvsem zaradi preprečevanja osteopenije, razgradnje mišic in napredovanja KLB ob tubulointersticijski poškodbi zaradi kronične acidoze. Zdravljenje kronične acidoze je pomembno za normalno rast pri otrocih in zdravljenje kostne bolezni (ob hipofosfatemiji je potrebno tudi nadomeščanje fosfata in vitamina D).

Acidemijo pri RTA je relativno težko korigirati. Največja potreba po nadomeščanju bikarbonata je pri ledvični tubulni acidozi proksimalnega tipa (včasih tudi 10–15 mmol/kg/dan), saj se v zdravem proksimalnem tubulu reabsorbira večina bikarbonata (3). Pri distalnem tipu ledvične tubulne acidoze je praviloma potrebno nadomeščanje 2–4 mmol/kg/dan. Del bikarbonata moramo dodati v obliki kalijevih soli, saj se zaradi bikarbonaturije izgublja tudi K^+ . Uporabimo lahko HCO_3^- ali citrat, zaradi velikih odmerkov pa bolniki bolje prenašajo slednjega. Če bolnik ne prenaša tako visokih odmerkov citrata, lahko uporabimo tiazidni diuretik, a zaradi izgube volumna lahko pride do povečane proksimalne reabsorpcije Na^+ in sekundarno tudi HCO_3^- . Zavedati se moramo, da otroci s RTA kontinuirano izgubljajo bikarbonat, zato odmerke razdelimo na več

rednih odmerkov podnevi in tudi ponoči. Z zdravljenjem preprečujemo nefrokalcinozo in hipokalemijo ter omogočamo normalno rast.

Presnovna acidoza pri novorojenčkih

V prvem mesecu življenja je prisotna hipobikarbonatemija, ko je raven bikarbonata nižja za 2–4 mmol/l v primerjavi z večjimi otroki (Tabela 1), pri nedonošenčkih celo nižja (16–19 mmol/l) zaradi nižjega praga za reabsorpcijo bikarbonata. Pri nedonošenčkih in rastočih otrocih je dnevna produkcija H^+ višja za 50–100 % v primerjavi z odraslimi (delni vzrok je v tem, da rastoče okostje sprosti 20 mmol H^+ za vsak gram vgrajenega kalcija) (3). V primerjavi s starejšimi otroki imajo novorojenčki in dojenčki manjšo zmogljivost za kompenzacijo hipobikarbonatemije. Pri tej starosti je nagnjenost k presnovni acidozi kompenzirana z velikim vnosom mleka, ki ima veliko alkalnih snovi (3).

PRESNOVNA ALKALOZA

Glavne značilnosti presnovne alkaloze so povišan HCO_3^- , visok pH in ustrezno zvišan pCO_2 . Pri presnovni alkalozii pCO_2 redko preseže 7,3 kPa, saj zaradi hipoksije ni polnega odgovora s hipoventilacijo (6). Povečana plazemska koncentracija bikarbonata je posledica izgube H^+ skozi ledvice ali prebavila, zadrževanja bikarbonata ali hipovolemije. Pri presnovni alkalozii sta pogosto prisotni tudi hipokloremija in hipokalemija, ki v bistvu vzdržujeta presnovno alkalozo (4,6). Pri presnovni alkalozii s hipovolemijo je pogosto prisotno pomanjkanje klorida, torej gre za hipovolemijo, ki se dobro odziva na infuzijo fiziološke raztopine. Pri presnovni alkalozii s hipervolemijo je izločanje klorida v urinu povečano in ta motnja se na infuzijo fiziološke raztopine ne odzove. Hipervolemiji je lahko v nekaterih primerih pridružena hipertenzija s presežkom mineralokortikoidov.

Določitev klorida v urinu lahko pri bolnikih z normotenzivno presnovno alkalozo pomaga razlikovati med ledvičnimi vzroki (> 20 mEq/l) in zunajledvičnimi vzroki (< 10 mEq/L) oz. med na NaCl odzivnimi in na NaCl rezistentnimi oblikami presnovne alkaloze (Tabela 4) (3,10).

Presnovne alkaloze ne spremljajo specifični diagnostični simptomi. Poveča se živčno-mišična vzdražnost, ki se klinično kaže z mišičnimi krči, mišično šibkostjo, parestezijami okrog ust ali v udih, karpopedalnimi krči, redkeje z laringealnim spazmom (4,6,8). Huda alkalemija s kompenzatorno hipoventilacijo lahko povzroči konvulzije ali depresijo OŽS. Pojavijo se lahko supraventrikularne in ventrikularne motnje srčnega ritma, ki se pri dolgotrajni alkalozii prenehajo odzivati na zdravljenje (6).

Presnovna alkalozna je podobno kot presnovna acidoza povezana s povečano obolevnostjo in smrtnostjo.

Tabela 4: Razdelitev presnovne alkaloze (9,10).

Na NaCl odzivna alkalozna	Na NaCl rezistentna alkalozna
Nizek Cl ⁻ v urinu (<10 mEq/L)	Visok ali normalen Cl ⁻ v urinu (>15-20 mEq/L)
Normotenzivna - bruhanje - driska - nazogastrične aspiracije - uporaba diuretikov (davna) - posthiperkapnična - zdravljenje organskih acidemij z bikarbonati - pomanjkanje K⁺	Hipertenzivna - primarni aldosteronizem - Cushingov sindrom - stenoza renalnih arterij - Liddlov sindrom Normotenzivna - pomanjkanje Mg²⁺ - huda hipokalemija - Bartterjev sindrom - Gitelmanov sindrom - uporaba diuretika (nedavna)

Ledvični vzroki

Diuretiki

Diuretiki, tako tiazidni kot diuretiki zanke, so pogost ledvični vzrok presnovne alkaloze s hipovolemijo, saj povzročajo sekundarno hipokalemijo, hipovolemijo in hiperaldosteronizem. Alkalozna je prisotna pri 3–50 % bolnikov, ki se zdravijo z diuretiki. Tiazidni diuretiki običajno povečajo koncentracijo bikarbonata za 2–7 mmol, diuretiki zanke pa lahko tudi za 15–20 mmol/l (6).

Bartterjev sindrom

Je redek sindrom, za katerega so poleg presnovne alkaloze značilne še hipokalemija, hipokloremija, hiperurikemija, povečani koncentraciji renina in aldosterona ter včasih hipomagnezemija. Bolezen se kaže pri otrocih s poliurijo, parestezijami in mišično šibkostjo z občasnimi krči. Etiološko je Bartterjev sindrom posledica mutacije v genu za kloridne kanalčke *CLCNKB*, ki uravnavajo kotransporter Na-K2Cl, in prizadene navzgornji del Henleyjeve zanke. Lahko je prisotna nefrokalcinoza. Pri vseh otrocih je motena koncentracijska sposobnost urina, zato so nagnjeni k hipernatremični dehidraciji. Deduje se avtosomno recesivno.

Zunajledvični vzroki

Izgube iz zgornjih prebavil

Najpogosteje pride do presnovne alkaloze zaradi bruhanja iz različnih vzrokov, pri čemer pride do izgube tekočin, elektrolitov in H⁺ iz zunajcelične tekočine.

Drugi zunajledvični vzroki

Drugi vzroki presnovne alkaloze s hipovolemijo in hipokloremijo so zloraba odvajal, cistična fibroza s čezmernim potenjem (z izgubo velike količine znoja z visoko vsebnostjo Cl⁻) in hranjenje dojenčkov z mlečnimi formulami z majhno vsebnostjo Cl⁻ (6).

Presnovna alkalozna s hipovolemijo

a) Hipervolemija in hipertenzija s presežkom mineralokortikoidov

Presežek mineralokortikoidov povzroči reabsorpcijo soli in hipervolemijo, hipokalemijo in povečano izločanje K⁺ in Cl⁻ z urinom (4,6). Presežek mineralokortikoidov s povečano koncentracijo renina lahko srečamo pri ledvičnožilni hipertenziji in pri maligni hipertenziji. Presežek mineralokortikoidov z majhno plazemsko koncentracijo je prisoten pri primarnem hiperaldosteronizmu. Aldosteron povzroča neposredno izločanje H⁺ skozi ledvice, kar povzroča dodatno tvorbo bikarbonata oz. reabsorpcijo bikarbonata, ki bi se sicer filtriral in izločil. Presežek mineralokortikoidov (brez aldosterona) s hipervolemijo in hipertenzijo spremlja Cushingov sindrom.

b) Hipervolemija brez hipertenzije in brez povečane plazemske koncentracije renina in mineralokortikoidov

Hipervolemija brez hipertenzije in brez povečane plazemske koncentracije renina in mineralokortikoidov se pojavi pri presnovni alkalozni zaradi povečanega vnosa baz (samozdravljenje želodčne razjede z bikarbonatom), pri transfuziji velike količine krvi ali krvnih pripravkov in pri mlečno-baznem sindromu (5).

Zdravljenje presnovne alkaloze mora biti vzročno. Zmanjšanje količine zunajcelične tekočine popravimo z infuzijo fiziološke raztopine. Hipokalemijo popravimo z dovajanjem KCl bodisi peroralno ali parenteralno. Ko plazemsko prostornino normaliziramo z infuzijo fiziološke raztopine, se začne izločati bikarbonat (2). Pri bolnikih, pri katerih je povečanje volumna kontraindicirano, lahko uporabimo acetazolamid, ki povzroči izločanje bikarbonata v ledvicah, čeprav lahko izgubo kalija še poveča. Včasih moramo zdravljenje z diuretiki prekiniti. Pri spodbujanju diureze lahko uporabimo acetazolamid.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali srca

moramo biti pri nadomeščanju tekočin nadvse previdni, saj lahko povzročimo poslabšanje osnovne bolezni. Pri zelo hudi alkalozii ($\text{pH} > 7,6$) uporabimo solno kislino (HCl), ki jo moramo dati v eno izmed osrednjih ven, s čimer skušamo vrednost pH zmanjšati pod 7,5. Kislino damo kot 0,1-molarni HCl s 5 % glukozo in ne hitreje kot 0,2 mmol/kg/h (2). Na voljo sta tudi amonijev klorid in argininov klorid, ki ju lahko uporabimo le pri normalnem delovanju jeter (6). Pri bolnikih z anurijo lahko uporabimo tudi dializo z dializno raztopino z zmanjšano vsebnostjo bikarbonata.

Pri Bartterjevem sindromu nadomeščamo tekočine (fiziološko raztopino) in elektrolite, lahko pa uporabimo tudi indometacin, ki zmanjša izgubo elektrolitov skozi ledvice. V nekaterih primerih je smiselno zdravljenje s spironolaktonom, a lahko povzroči hudo hipotenzijo. Pri primarnem hiperaldosteronizmu uporabimo spironolakton, omejimo vnos natrija in nadomeščamo kalij. Zaviralci angiotenzinske konvertaze so učinkoviti pri zdravljenju sekundarnega hiperaldosteronizma, prav tako ukinitve zdravljenja s kortikosteroidi.

ZAKLJUČEK

Oprelitev motnje v kislinsko-bazičnem stanju je pri otroku v večini primerov sicer enostavna, a včasih zahteva sistematski pristop z določitvijo dihalnih in presnovnih kompenzacij ter ionskih vrzeli v krvi in urinu. Ob zdravljenju osnovne bolezni se kislinsko-bazične motnje navadno normalizirajo. Pri kroničnih in prirojenih boleznih je zdravljenje bolj trdovratno in zahteva prilagajanje, zlasti ob akutnih bolezenskih stanjih, ki dodatno poslabšajo kislinsko-bazično stanje ob že tako oslabljenih kompenzatornih in homeostatskih mehanizmi. Hitre korekcije kislinsko-bazičnega stanja so lahko škodljive, zlasti pri kroničnih boleznih s kronično kompenzacijo.

LITERATURA

1. Azhibekov T, Seri I. Acid-base homeostasis in fetus and newborn. In: Oh W, Baum M, eds. Neonatology questions and controversies. Nephrology and fluid/electrolyte physiology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 85–93.
2. Starr MC, Menon S. Acid-base disorders. In: Zimmerman JJ, Rotta AT, eds. Fuhrman and Zimmerman's pediatric critical care. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 882–95.
3. Geary DF, Schaefer F. Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 410–8, 484.
4. Fortenberry JD, Hebbard K, Wheeler DS. Acid-base disorders in the PICU. In: Wheeler DS, Wong HR, Stanley TP, eds. Pediatric critical care medicine. 2nd ed. Vol 3: Gastroenterological, endocrine, renal, hematologic, oncologic and immune systems. London: Springer; 2014. p. 173–87.
5. Goldberg S. Clinical physiology made ridiculously simple. 2nd ed. Miami: MedMaster; 2019; p. 27–31.
6. Novljan G, Battelino N, Kersnik Levart T, eds. Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika Ljubljana; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 169–221.
7. Williams G. Fluid, electrolyte and acid–base balance. In: Thompson J, Moppet I, Wiles M, eds. Smith and Aithkenhead's textbook of anaesthesia. 7th ed. Poland: Elsevier; 2019. p. 228–33.
8. Gunerson KJ, Venkataraman R, Kellum JA. Acid-base disorders. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB, eds. Intensive care in nephrology. London: Taylor & Francis; 2006. p. 301–13.
9. Hamm LL, JB DuBose JB Jr. Disorders of acid-base balance. In: Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal M, eds. Brenner and Rector's the kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 496–535.
10. Neligan PJ. Perioperative acid-base balance. In: Gropper MA, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish J, eds. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1524–45.
11. Hansmann G. Neonatal emergencies. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 176–8.
12. Sperling MA, Wolfsdorf JI, Menon RK, Tamborlane WV, Maahs D, Battelino T, et al. Diabetes mellitus. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA, eds. Sperling pediatric endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 845–9.

Avtor za dopisovanje:

Mladen Crnobrnja, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo

Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Email: mladen.crnobrnja@ukc-mb.si

PEDIATRIČNI BOLNIK Z MOTNJO V HOMEOSTAZI KALCIJA IN FOSFATA

THE PAEDIATRIC PATIENT WITH A DISORDER OF CALCIUM AND PHOSPHATE HOMEOSTASIS

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Homeostaza kalcija in fosfata je natančno uravnavana in odvisna od medsebojnega delovanja črevesa, ledvic in kosti. Organski sistemi med seboj komunicirajo preko paratiroidnega hormona, vitamina D in fibroblastnega rastnega dejavnika 23. Motnje v naštetih organskih sistemih in/ali signalnih poteh se odražajo v moteni homeostazi kalcija in fosfata. Blaga ali kronična odstopanja navadno ne povzročajo simptomov, medtem ko so akutne in hujše motnje lahko razlog bolnikovih težav in jih moramo pravočasno prepoznati, diagnosticirati etiološko podlago za njihov nastanek, jo ustrezno korigirati in zdraviti tudi osnovno motnjo. Pri otrocih sta elektrolita še posebej pomembna za ustrezno rast. Ledvice so ključnega pomena za urejanje njunega izločanja.

V prispevku predstavljamo hipokalcemijo in hiperkalcemijo ter hipofosfatemijo in hiperfosfatemijo, njihove možne vzroke, klinično sliko in obravnavo. Opisujemo tudi različne mehanizme medsebojnega delovanja.

Ključne besede: kalcij, fosfat, homeostaza, ledvice, otroci.

ABSTRACT

The homeostasis of calcium and phosphate is precisely regulated and depends on the interaction between the intestine, kidneys, and bones. Organ systems communicate with each other via parathyroid hormone, vitamin D, and fibroblast growth factor 23. Disorders of these organ systems and/or signalling pathways are reflected in disturbed calcium and phosphate homeostasis. Mild or chronic abnormalities are mostly asymptomatic, while acute and severe disorders can be the cause of the patient's problems. These need to be identified and corrected in time. The aetiological basis of the disorder must also be diagnosed and treated appropriately. In children, both electrolytes are especially important for proper growth. The kidneys are crucial for regulating their excretion.

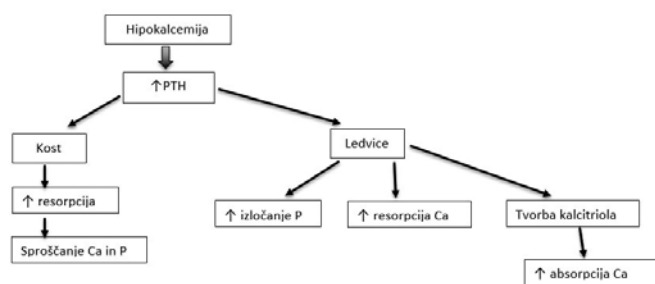
The paper presents hypo- and hypercalcaemia and hypo- and hyperphosphataemia, their possible causes, clinical picture, and treatment. We also describe different mechanisms of interaction.

Key words: calcium, phosphate, homeostasis, kidneys, children.

UVOD

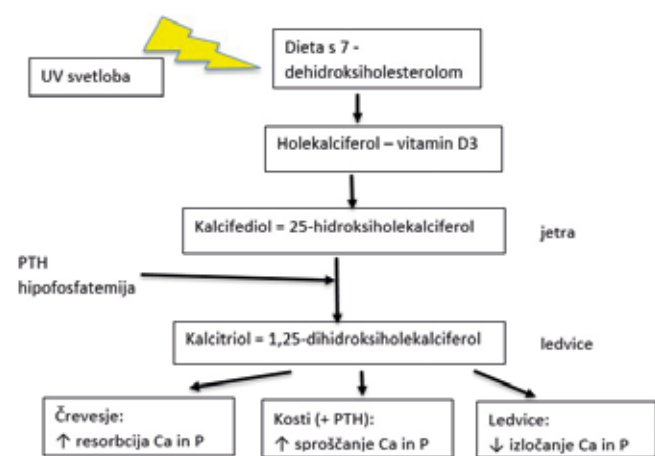
Homeostaza kalcija in fosfata je natančno uravnavana s strani več mehanizmov. Med osnovne uvrščamo paratiroidni hormon (PTH), vitamin D in fibroblastni rastni dejavnik 23 (FGF-23). PTH se sprošča iz obščitničnih žlez ob hipokalcemiji ter spodbudi sproščanje kalcija in fosfata iz kosti, povečuje izločanje fosfata ter reabsorpcijo kalcija v ledvicah ter spodbudi izločanje kalcetriola, aktivne oblike vitamina D (Slika 1). Celokupno tako vpliva na povišanje vrednosti kalcija v krvi brez bistvenih sprememb v koncentraciji fosfata. Vitamin D₃, ki se nahaja v prehrani, se v jetih presnovi v kalcifediol, ki se nato v ledvicah

pretvori v aktivno obliko vitamina D – kalcitriol. Kalcifediol se enakomerno sintetizira ob ustreznem vnosu s hrano, medtem ko je nadaljnja pretvorba v kalcitriol odvisna od fizioloških potreb. Kalcitriol spodbuja absorpcijo kalcija in fosfata iz črevesa, ob stimulaciji s PTH spodbudi resorpcijo kostnine ter znižuje izločanje kalcija in fosfata skozi ledvice (Slika 2). Koncentracija kalcetriola deluje kot negativna povratna zanka na PTH. FGF-23 se izloča ob hiperfosfatemiji in inhibira PTH (1). Ob povečani koncentraciji kalcija v serumu se izloča kalcitonin, ki prav tako deluje kot antagonist PTH, vendar pomanjkanje kalcitonina po odstranitvi ščitnice ne vpliva na raven kalcija v krvi in ne vodi v hiperkalcemijo (2,3).



Slika 1: Shematski prikaz delovanja paratiroidnega hormona.

Legenda: PTH – paratiroidni hormon; Ca – kalcij; P – fosfat.



Slika 2: Shematski prikaz nastanka in delovanja kalcitriola.

Legenda: PTH – paratiroidni hormon; Ca – kalcij; P – fosfat.

HIPOKALCEMIJA

Patofiziologija

Hipokalcemija je posledica neravnovesja med absorpcijo, izločanjem in distribucijo kalcija. Pri nedonošenčkih je spodnja meja ravni kalcija v krvi 1,7 mmol/l, pri donošenih novorojenčkih 2,0 mmol/l in pri ostalih otrocih 2,2 mmol/l (4). V krvi je sicer manj kot 1 % vsega kalcija v telesu; večina kalcija se nahaja v kosteh (98 %). V krvi je 48 % kalcija v ionizirani, metabolno aktivni obliki, v 40 % je vezan na albumine in 12 % v kompleksih. Ob hipoalbuminemiji in hiperalbuminemiji moramo zato ustrezno prilagoditi raven kalcija, saj znižanje koncentracije albuminov vodi v znižanje celotne koncentracije kalcija za 0,2 mmol/l (5). Vzroki hipokalcemije so številni in jih povzemamo v Tabeli 1 (4).

Tabela 1: Vzroki hipokalcemije glede na starostno obdobje.

Zgodnji neonatalni vzroki	Pozni neonatalni vzroki	Kasnejši vzroki
nedonošenčki – zmanjšano izločanje PTH	velik vnos fosfata	v povezavi z vitaminom D: premajhen vnos, pomanjkanje 1 α -hidroksilaze, neodzivnost na kalcitriol
novorojenčki po asfiksiji z zmanjšanim vnosom kalcija	hipoparatiroidizem	v povezavi s PTH: hipoparatiroidizem, psevdohipoparatiroidizem
otroci diabetičnih mater	hipomagnezemija	malabsorpcija, hiperfosfatemija
		ledvična odpoved, jetrna odpoved, akutni pankreatitis
		zdravila (kalcitonin, bisfosfonati), pomanjkanje magnezija, motnja receptorja za kalcij

Legenda: PTH – paratiroidni hormon.

Zgodnja neonatalna hipokalcemija se pojavi v prvih petih dneh življenja, ko je fiziološko nižja koncentracija kalcija še poslabšana. Vzroki vključujejo zmanjšano izločanje PTH, zmanjšan vnos kalcija ob stresu (asfiksija, sepsa) in nižjo koncentracijo kalcija pri novorojenčkih mater s sladkorno boleznijo, pri katerih na zmanjšano izločanje in delovanje PTH najverjetneje vpliva hipomagnezemija (3,4).

O pozni neonatalni hipokalcemiji govorimo po 5. dnevu starosti in je lahko tudi prehodna, pogostejše pa je povezana z nezrelostjo obščitničnih žlez. Prirojeni vzroki vključujejo spekter motenj razvoja obščitničnih žlez z moteno sintezo, izločanjem ali odzivom PTH. Najpogostejše gre za DiGeorgeev sindrom, ki poleg motnje razvoja obščitničnih žlez vključuje motnje v razvoju srca, priželjca in ustne votline. Vzroki zgodnje in pozne neonatalne faze se lahko prekrivajo. Ob materini hiperkalcemiji ali ob transfuzijah krvi z dodatkom citrata lahko pride do prehodne hipokalcemije pri novorojenčkih, ki včasih zahteva zdravljenje (3,4).

V otroštvu hipokalcemijo najpogostejše opazimo pri otrocih, ki se zdravijo v enotah za intenzivno nego, in je povezana z akutno boleznijo oziroma stresom (sepsa, kirurški poseg na srcu, rhabdomioliza, pankreatitis, hepatitis, liza tumorja), ki se popravi ob razrešitvi osnovnega vzroka. Kronične vzroke naprej delimo v tiste, ki so povezani s PTH, in tiste, ki so povezani z vitaminom D. V prvi skupini poznamo hipoparatiroidizem (okvarjena sinteza PTH) in psevdohipoparatiroidizem (okvarjen odziv na PTH); razlikujemo ju z meritvijo PTH v serumu, ki je v prvem primeru nizek, v drugem pa visok (3,4). Vzroke hipoparatiroidizma in psevdohipoparatiroidizma navajamo v Tabeli 2 (6).

Tabela 2: Vzroki hipoparatiroidizma in psevdohipoparatiroidizma.

Vzroki hipoparatiroidizma	Vzroki psevdohipoparatiroidizma
GENETSKI VZROKI: Di Georgeev sindrom sindrom s hipoparatiroidizmom, gluhostjo in ledvično displazijo (motena sinteza transkripcijskega dejavnika za razvoj obščitnic, ledvic, polža) Kenney–Caffeyjev sindrom in sindrom Sanjad–Sakati (ki sta povezana s hipoparatiroidizmom in dismorfniimi potezami s pomanjkljivim duševnim razvojem) sindrom MELAS in Kearns–Sayreov sindrom (mitohondrijska encefalomiopatija) družinska hiperkalciurična hipokalcemija (mutacija v receptorjih za zaznavanje kalcija) v sklopu sindroma APECED posamezne mutacije v PTH V OKVIRU ŠTEVILNIH AVTOIMUNSKIH BOLEZNI: protitelesa proti receptorjem za zaznavanje kalcija IATROGENO: ob odstranitvi ščitnice, po obsevanju ODLAGANJE ŽELEZA: (hemokromatoza) ali bakra (Wilsonova bolezen) v obščitničnih žlezah REVERZIBILNI VZROKI: hipomagnezemija (ob podhranjenosti, malabsorpciji) ali hipermagnezemija (magnezij vpliva na sintezo PTH in na aktivacijo receptorjev za PTH)	TIP IA mutacija receptorja (podenota Gs- α) za PTH po materini strani lahko tudi odpornost na druge hormone v 50 % Albrightova dedna osteodistrofija (nizka rast, okrogel obraz, kratki četrti metatarzalni kosti, kognitivni primanjkljaji) TIP IB samo odpornost na PTH lahko nekateri znaki osteodistrofije TIP IC različica tipa Ia z odpornostjo na druge hormone podenota Gs- α ohranjena BLOMSTRANDOVA HONDRODISPLAZIJA: mutacija v receptorju za PTH letalna neonatalna osteosklerotična displazija največkrat smrtna; ob preživetju huda oblika pritlikavosti (<i>angl. dwarfism</i>) PSEVDO-PSEVDHOHIPOPARATIROIDIZEM enaka mutacija kot pri tipu Ia, a po očetovi strani zaradi t. i. vtisnjenja (<i>angl. imprinting</i>) drugačna prizadetost – največkrat Albrightova dedna osteodistrofija z normalnimi laboratorijskimi vrednostmi in brez odpornosti tkiv na PTH

Legenda: MELAS – mitohondrijska encefalomiopatija, laktatna acidoza in kap (*angl. mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke*); APECED – avtoimunska poliendokrinopatija s kandidiazo in ektodermalno distrofijo (*angl. autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy*).

Hipokalcemija je lahko posledica pomanjkanja vitamina D zaradi premajhne izpostavljenosti sončni svetlobi, prenizkega vnosa neaktivne oblike vitamina D, jetrne ali ledvične insuficience (zato ne pride do sinteze aktivne oblike vitamina D), genetske motnje 1 α -hidroksilaze (od vitamina D odvisen rahitis tipa I) ter ob neodzivnosti tkiv na vitamin D (od vitamina D odvisen rahitis tipa II) (3,4). Prva oblika je posledica pomanjkanja ledvičnega encima, ki pretvori neaktivno obliko v kalcitriol, druga oblika pa je povezana z različnimi motnjami receptorja za vitamin D na celicah in vodi v hujšo obliko rahitisa z zgodnjim začetkom in alopecijo (7).

Klinična slika

Hipokalcemija je lahko v neonatalnem obdobju brezsimptomna, lahko pa se kaže z znaki živčno-mišične vzdražljivosti (vse od zgibkov do miokloničnih krčev), apnejo, cianozo ali motnjami srčnega ritma (8).

Akutna hipokalcemija je lahko tudi kasneje v otroštvu brezsimptomna, lahko pa se izrazi s številnimi kliničnimi simptomi in znaki, kot so laringospazem, mišični krči, težave s hranjenjem, konvulzije, parestezije, mravljinčci, podaljšan interval QT, Chvostekov znak in Trousseaujev znak (prvega sprožimo ob hipokalcemiji s »tapkanjem« področja obraznega živca in se kaže s krči obraznih mišic, drugi pa se kaže v obliki karpopedalnega krča, ki ga sprožimo ob hipokalcemiji z napihnjeno manšeto več kot tri minute nad sistoličnim tlakom) (9,10). Ob kronični hipokalcemiji so najpogostejši simptomi parestezije, otrplost in mravljinčci. V otroštvu lahko kronična hipokalcemija vodi v rahitis, če je rast že zaključena, pa v osteomalacijo (11).

Obravnava

Za izključitev lažne hipokalcemije moramo korigirati raven kalcija glede na koncentracijo albuminov v krvi po formuli: koncentracija kalcija (mmol/l) + 0,02 x (40 – koncentracija albumina (g/l)). Če potrdimo hipokalcemijo, obravnavo nadaljujemo z določitvijo vrednosti fosfata, magnezija, PTH in oceno glomerulne filtracije. Določimo tudi raven vitamina D in eventualno njegovih prekurzorjev oziroma encimov, ki omogočajo njegovo transformacijo v aktivno obliko. Ob prisotnosti hipomagnezemije najprej popravljamo neravnovesje magnezija, saj je pogost vzrok zavrtega izločanja PTH. Dokler je ne popravimo, tudi povečan vnos kalcija ne omogoča normalizacije njegove koncentracije. Če je prisotna hipomagnezemija, moramo poiskati njen vzrok (zmanjšana absorpcija v prebavilih, povečana poraba ob akutnem pankreatitisu, sindrom lačnih kosti ob masivni transfuziji krvi, ledvične izgube). Vzrok zmanjšane izločanja PTH je lahko tudi hipermagnezemija, ki je največkrat posledica ledvične insuficience (11).

V obravnavi tako na osnovi anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih preiskav ugotavljamo vzrok hipokalcemije in primerno ukrepamo. Skupni cilj je povišanje koncentracije kalcija v normalno območje (11).

Hipokalcemijo, povezano s hipomagnezemijo, zdravimo z nadomeščanjem magnezija v obliki magnezijevega sulfata 25 mg/kg/odmerek z rednim spremljanjem koncentracije elektrolitov (12). Hipokalcemijo zaradi pomanjkanja vitamina D zdravimo z njegovim nadomeščanjem, a s hkratnim dodatkom kalcija. Intravensko nadomeščanje je potrebno v akutnih situacijah, če je v otroštvu koncentracija kalcija $< 1,9$ mmol/l (pri novorojenčkih so meje nižje), če je ioniziran kalcij < 1 mmol/l ali če ima bolnik simptome. Zdravljenje izbire je kalcijev glukonat v 5 % glukozi v počasni infuziji. Pri brezsimptomnih novorojenčkih kalcij nadomeščamo v odmerku 80 mg/kg/dan dva dni, nato v odmerku 40 mg/kg dan. Pri simptomatskih novorojenčkih je indiciran bolus 20 mg/kg pod nadzorom monitorja, nato pa sledijo odmerki kot pri brezsimptomnih novorojenčkih. Kalcij skušamo nadomeščati v kontinuirani infuziji, zlasti pri nedonošenih novorojenčkih, priporočen odmerek pa je 40 mg/kg 10 % kalcijevega glukonata na dan (13). V otroštvu nadomeščamo 200–500 mg/kg kalcijevega glukonata na dan v kontinuirani infuziji ali v štirih deljenih odmerkih (14).

Dolgoročno hipokalcemijo zdravimo z nadomeščanjem kalcija (z dieto, kalcijevim karbonatom) ter z dodatkom vitamina D ali njegove aktivne oblike. Reabsorpcijo kalcija v ledvicah povečujejo tudi tiazidni diuretiki. Pri pomanjkanju PTH lahko uporabimo rekombinantno obliko, ki pa je draga in zaradi kratkoročnega učinka zahteva dvakrat dnevno parenteralno dajanje (11).

HIPERKALCEMIJA

Patofiziologija

O hiperkalciemiji govorimo, če je koncentracija kalcija $> 2,65$ mmol/l ali ioniziranega kalcija $> 1,4$ mmol/l. Koncentracijo kalcija prav tako korigiramo glede na količino albuminov. Vzroki se razlikujejo glede na starost in jih povzemamo v Tabeli 3 (15).

Tabela 3: Vzroki hiperkalciemije pri dojenčkih in otrocih.

Vzroki pri dojenčkih in otrocih do 2. leta starosti	Vzroki pri starejših otrocih
iatrogeni pomanjkanje fosfata prevelik vnos z mlečnimi formulami hiperparatiroidizem: kongenitalni, maternalni inaktivirajoča mutacija receptorja za zaznavanje kalcija: družinska hipokalcirična hiperkalciemija, neonatalni hiperparatiroidizem Jansenova metafizna hondrodisplazija vztrajajoči peptid, podoben PTH hipervitaminoza D nekroza podkožnega maščobnega tkiva Williamsov sindrom prirojene presnovne motnje: sindrom modre pleničke, hipofosfatazija, pomanjkanje laktaze, intoleranca disaharidov, Bartterjev sindrom sindrom IMAG Downov sindrom kongenitalni hipotiroizem intoksikacija z vitaminom A maternalna hiperkalciemija	povečan vnos pomanjkanje fosfata hiperparatiroidizem • pridobljeni: adenom, karcinom • prirojeni: družinska hipokalcirična hiperkalciemija, MEN tipa I in tipa IIa hipervitaminoza D: povečan vnos, kronična vnetna bolezen, granulomatozna bolezen Williamsov sindrom imobilizacija maligna bolezen: primarni kostni tumorji, zasevki v kosteh, tumorji, ki izločajo peptid, podoben PTH, prostaglandine, citokine, rastne dejavnike jetna bolezen hipertiroizem insuficienca nadledvične žleze feokromocitom zdravila (tiazidi, litij, teofilin) ledvična tubulna acidoza

Legenda: IMAG – znotrajmaternični zastoj v rasti, metafizna displazija, prirojena adrenalna hipoplazija, defekti spolovila (angl. intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenital, genital defects).

Pri mlajših otrocih lahko s kalcijem obogatene formule hitro vodijo v hiperkalcemijo. Podobno lahko pomanjkanje fosfata v prehrani vodi v motnjo mineralizacije kosti in hiperkalcemijo. Ob hipofosfatemiji se namreč zniža koncentracija FGF-23 in poviša koncentracija PTH (15).

Neonatalni hiperparatiroidizem je redek in je lahko posledica prilagoditve na materino hipokalcemijo (najpogostejše zaradi hipovitaminoze D) ali pogostejše v okviru hiperplazije več žlez. V slednjem primeru so ob rojstvu prisotne malformacije kosti z zlomi in možnimi respiratornimi posledicami ter hepatosplenomegalija in

anemija (15). Redka oblika neonatalnega in tudi kasnejšega hiperparatiroidizma je družinska hipokalcirična hiperkalcemija, pri kateri je zaradi inaktivirajoče mutacije receptorja za zaznavanje kalcija moteno zaznavanje izločenega kalcija skozi urin in se zato kalcij v telesu zadržuje (15).

Neobščitnični vzroki vključujejo zastrupitev z vitaminom D, lahko že prenatalno preko matere. Hiperkalcemija je lahko posledica nekroze podkožnega maščobnega tkiva. Ob nekrozi namreč pride do granulomatozne vnetne reakcije, pri kateri makrofagi povečano izločajo kalcitriol, ob tem pa se iz nekrotičnega tkiva dodatno sprošča kalcij, kar hiperkalcemijo še poslabša. Pri otrocih z Williamsovim sindromom pride do hiperkalcemije zaradi povečane občutljivosti na vitamin D in povečanih količin kalcitriola. Vrednost PTH je ob tem nizka. Značilno se stanje v otroštvu normalizira brez kakršnih koli ukrepov (15).

Hipofosfatazija je metabolna bolezen kosti s pomanjkljivo mineralizacijo kosti in zob zaradi motene funkcije tkivno nespecifične alkalne fosfataze, kar vodi v moteno privzemanje kalcija v omenjena tkiva ter hiperkalcemijo s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo. Sindrom modre pleničke (*angl.* blue diaper syndrome) je motnja v presnovi triptofana, pri kateri povečana količina presnovkov indolnih derivatov povzroči modro obarvanje urina. Bolniki imajo ob tem hiperkalcemijo, hiperkalciurijo ter nefrokalcinozo, mehanizma nastanka pa ne poznamo. Prav tako ne poznamo mehanizma nastanka hiperkalcemije s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo pri bolnikih s kongenitalnim pomanjkanjem laktaze, pri katerih sicer hiperkalcemija ob dieti brez laktoze izzveni, hiperkalciurija z nefrokalcinozo pa vztraja. Možna hipoteza vključuje povečano absorpcijo kalcija v črevesu ob povečani količini laktoze v črevesu. Podobna razlaga velja za hiperkalcemijo pri bolnikih z disaharidno intoleranco. Med prirojene motnje uvrščamo tudi Bartterjev sindrom, pri katerem je hiperkalcemija sicer redkejša, pogostejša pa je hiperkalciurija (15). Jansenova metafizna hondrodisplazija je posledica mutacije receptorja za PTH ali peptida, podobnega PTH. Ob tem so prisotne hiperkalcemija in lezije kosti, ki so značilne za primarni hiperparatiroidizem, medtem ko je koncentracija PTH nizka (15).

Pri starejših otrocih so prevladujoči vzroki hiperkalcemije primarni hiperparatiroidizem, imobilizacija in rakava bolezen. Primarni hiperparatiroidizem je navadno sporadičen in posledica posameznega obščitničnega adenoma. Ob prezentaciji ima večina bolnikov simptome z nefrokalcinozo, ledvičnimi kamni, akutnim pankreatitisom in prizadetostjo kosti. Drugi vzroki primarnega hiperparatiroidizma so povezani s sindromoma MEN I

in MEN II (15). Prav tako je zastrupitev z vitaminom D s povišanimi vrednostmi kalcitriola pogosta ob kroničnih vnetnih boleznih (bolezen mačje praske, histoplazmoza, kokcidomikoza, gobavost, tuberkuloza). Pogostejši vzrok hiperkalcemije pri otrocih je imobilizacija, saj pri hitro rastočem otroku ob imobilizaciji pride do zmanjšanja aktivnosti osteoblastov in povečanja aktivnosti osteoklastov v kosteh ter izgube kostne mase. Obsežno področje možnih vzrokov hiperkalcemije so rakave bolezni (levkemija, limfom, mielom, nevroblastom, jetrnocelični karcinom, karcinom jajčnikov, hepatoblastom, rabdomiosarkom, možganski tumor), pri katerih je hiperkalcemija sicer redek zaplet (v manj kot 1 %). Mehanizma nastanka sta dva; prvi vključuje osteolitične maligne lezije neposredno v kostnini, drugi pa nastanek krožečih molekul, ki spodbujajo aktivnost osteoklastov. Najpogostejše gre za peptid, ki je podoben PTH (15).

Klinična slika

Hiperkalcemija pri novorojenčkih in mlajših otrocih pogosto ne povzroča simptomov ali pa je klinična slika nespecifična in hiperkalcemijo odkrijemo naključno ob diagnostični obravnavi nenapredovanja. Hujša hiperkalcemija lahko vpliva na osrednji živčni sistem in se kaže z zmanjšano mišično močjo s hipotonijo in proksimalno miopatijo, letargijo in stuporjem, redko konvulzijami. Hiperkalcemija lahko s stimulacijo ledvičnih receptorjev za zaznavanje kalcija povzroča poliurijo in dehidracijo, saj se ob tem zmanjša aktivacija akvaporinskih receptorjev in vodi v nastanek diabetesa insipidusa. Hiperkalcemija lahko vodi v nefrokalcinozo in spremljajočo ledvično poškodbo (16,17).

Tudi pri starejših otrocih hiperkalcemija pogosto ne povzroča nikakršnih simptomov. Možni simptomi in znaki vključujejo hipotonijo, slabše hranjenje, bruhanje, zaprtje, bolečino v trebuhu, letargijo, nenapredovanje, poliurijo, dehidracijo in konvulzije. V hudih primerih lahko sledijo ledvična odpoved, pankreatitis in poslabšanje stanja zavesti. Pri starejših otrocih in najstnikih lahko nastopijo psihiatrični simptomi (18).

Obravnava

Obravnava otroka s hiperkalcemijo temelji na prepoznavi vzroka. Vsa zdravila, ki lahko povzročajo povišanje koncentracije kalcija (vitamin D, kalcijevi pripravki), moramo ukiniti. Ob simptomatski hiperkalcemiji je prvi pristop intravensko hidriranje s fiziološko raztopino, zlasti pri nefrogenem diabetesu insipidusu, induciranem s kalcijem. S tem bolnika rehidriramo in spodbudimo izločanje kalcija skozi ledvice. Podobno lahko izločanje kalcija povečamo z diuretiki zanke. Ob hudi hiperkalcemiji lahko zdravimo s subkutanim kalcitoninom, ki pa ima

kratko razpolovno dobo. Uporabljamo tudi bisfosfonate, najpogosteje pamidronat v odmerku 0,5–1 mg/kg. Da se izognemo njegovemu nefrotoksičnemu učinku, morajo biti bolniki dobro hidrirani. Granulomatozne bolezni zdravimo z glukokortikoidi, s čimer se hiperkalcemija izboljša. Dolgoročne neželene učinke glukokortikoidov dobro poznamo. Posebna oblika zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma je cinakalcet, ki deluje kot alosterični modulator receptorja za zaznavanje kalcija, njegova učinkovitost pa je odvisna od vzroka sekundarnega hiperparatiroidizma – uspešen je pri zdravljenju ob kronični ledvični bolezni, manj pri genetskih oblikah mutacije omenjenega receptorja. Ob adenomu obščitnice in nekaterih drugih oblikah primarnega hiperparatiroidizma je zdravljenje izbire paratiroidektomija (18,19).

HIPOFOSFATEMIJA

Patofiziologija

Fosfat ima v človeškem telesu številne funkcije. Pomemben je za skeletno rast in mineralizacijo kosti, znotrajcelično pa ima vlogo v številnih signalnih poteh in presnovi ter je del genetskega materiala (20). Normalna koncentracija fosfata v krvi je odvisna od njegove absorpcije v črevesju, še v večji meri pa od njegove reabsorpcije in izločanja v ledvicah, ki so glavni regulator njegove koncentracije. Na črevo in ledvice delujejo PTH, vitamin D ter FGF-23 in tako vzdržujejo homeostazo fosfata (21,22).

Raven za definicijo hipofosfatemije (ter hiperfosfatemije) se razlikuje glede na starost. Pri novorojenčkih do 9. dneva starosti je normalna vrednost fosfata 1,45–2,91 mmol/l, do 2. leta starosti 1,29–2,10 mmol/l, od 3. do 9. leta 1,03–1,87 mmol/l, od 10. do 15. leta 1,07–1,74 mmol/l, pri starejših mladostnikih pa 0,78–1,42 mmol/l (23).

Čeprav je v krvnem obtoku le 1 % fosfata in velja za znotrajcelični elektrolit, hipofosfatemija odraža splošno pomanjkanje fosfata v telesu. Lahko je posledica zmanjšane vnosa in absorpcije, povečanih izgub ali medcelične razporeditve zaradi povečanega znotrajceličnega privzema fosfata. Pri akutno in kritično bolnih otrocih obstaja več dejavnikov tveganja za hipofosfatemijo: nezmožnost hranjenja, prehranske motnje, povečan znotrajcelični privzem ob ponovnem hranjenju, zdravljenje z inzulinom, akutna respiratorna alkalozna, povečane izgube z diuretiki, nadomestno ledvično zdravljenje in uporaba antacidov (22).

Kronično pomanjkanje fosfata zaradi prirojenih motenj v presnovi fosfata in prehranskega pomanjkanja vpliva na mineralizacijo kosti in je eden glavnih vzrokov rahitisa. Hipofosfatemija v rastni plošči zavira apoptozo

hipertrofičnih hondrocitov, kar vodi v razširitev sloja in nezmožnost mineralizacije (20). Hipofosfatemija je tako posledica štirih različnih mehanizmov, ki jih povzemamo v Tabeli 4 (20–31).

Tabela 4: Vzroki hipofosfatemije glede na mehanizem nastanka.

znižana absorpcija v črevesju	• nezadosten vnos s hrano • malabsorpcijski sindrom, kronična driska • inhibicija zaradi zdravil (antacidi)
povečano izločanje skozi ledvice	• primarni in sekundarni hiperparatiroidizem • pomanjkanje ali neodzivnost na vitamin D • X-vezani rahitis • avtosomno dominantni hipofosfatemični rahitis • Fanconijev sindrom • osmotska diureza • diuretiki in kemoterapevtiki
prerazporeditev fosfata znotraj celic	• inzulin • akutna respiratorna alkalozna • sindrom lačnih kosti
izgube z dializnim zdravljenjem	

Nezadosten vnos s hrano je redek vzrok hipofosfatemije, saj ob tem pride do popolne reabsorpcije fosfata v ledvicah. Najpogosteje prehranska hipofosfatemija nastopi ob podhranjenosti pri otrocih s kvašiorakorjem, napoved izida pa je slaba (24). Nezadostna absorpcija je lahko posledica prehranskih motenj v obdobju novorojenčka, zlasti pri nedonošenih otrocih, pri katerih lahko včasih kljub ustreznim mlečnim nadomestkom pride do hipofosfatemičnega rahitisa (25). Tudi zdravila so pogost vzrok hipofosfatemije – antacidi zavirajo njegovo absorpcijo v črevesu, diuretiki in kemoterapevtiki pa povečujejo njegovo izločanje skozi ledvice. Zdravila lahko vplivajo tudi na premik fosfata v celice, najpogosteje ob vbizganju insulina, pri čemer pride do tvorbe kompleksov s fosfatom, ki so potrebni za glikolitični metabolizem. Podobno velja za respiratorno alkalozo, pri kateri povišana vrednost pH spodbudi glikolizo in vodi v pospešeno tvorbo fosforiliranih presnovkov s hitrim pomikom fosfata v celice (26,27).

Hipofosfatemija je lahko posledica primarnega in sekundarnega hiperparatiroidizma ter pomanjkanja vitamina D ali njegovega učinka. Poznamo dve genetski obliki hipofosfatemije z rahitisom. Pri prvi gre za motnjo natrijevega in fosfatnega kotransporterja v ledvicah, katerega okvara vodi v zmanjšano resorpcijo fosfata

v ledvicah (28). V drugi skupini so bolniki z mutacijami gena za FGF-23, pri katerih njegova spremenjena oblika najverjetneje vodi v počasnejšo proteolizo in nadaljnjo inhibicijo PTH z izgubo fosfata (29).

Ob osmotski diurezi in Fanconijevem sindromu lahko pride do povečane izgube fosfata skozi ledvice. Fanconijev sindrom je generalizirana okvara v delovanju proksimalnega tubula, kar vodi v izgubo številnih snovi, ki se sicer resorbirajo v tem delu, tj. glukoze, sečnine, aminokislin, bikarbonata (izguba bikarbonata vodi v proksimalno tubulno acidozo) (30).

Sindrom lačnih kosti je redek fenomen po paratiroidektomiji, ko po posegu pride do hitre remineralizacije in s tem do premika kalcija in fosfata v celice ter hipofosfatemije in hipokalcemije. Redek vzrok je paraneoplastično izločanje FGF-23 (31).

Klinična slika

Akutna hipofosfatemija se kaže z nespecifičnimi znaki in simptomi, ki pa lahko ogrozijo življenje. Vključujejo mišično šibkost, motnje krčljivosti srčne mišice z ventrikularnimi aritmijami, dihalno odpoved, rhabdmiolizo, ileus, imunske disfunkcije, encefalopatijo in hiperkalciurijo. V obravnavi akutno prizadetega otroka oziroma v intenzivni terapiji je zato pomembno, da vrednosti fosfata redno nadzorujemo in jih korigiramo (22).

Simptomi in znaki kronične hipofosfatemije vključujejo mišično šibkost, rahitis in motnjo rasti. V radioloških posnetkih sklepov sta značilni razširjeni rastna plošča in osteomalacija, ki skupaj vodita v deformacije skeleta in končno znižano rast. Motnja rasti je pri teh bolnikih glavni razlog diagnostične obravnave (20).

Obravnava

Pri bolnikih iščemo vzrok hipofosfatemije in ga zdravimo. Zdravljenje izbire je nadomeščanje fosfata, bolje z oralnim vnosom kot intravensko. Intravenski vnos namreč lahko privede do hiperfosfatemije, ki povzroči hipokalcemijo, akutno ledvično okvaro in aritmijo (32). Intravensko dajanje je na mestu ob hujši klinični sliki, nadomešča pa se ga glede na raven fosfata v serumu: če je serumski fosfat $> 0,40$ mmol/l, damo $0,008\text{--}0,24$ mmol/kg v 6 urah; če je serumski fosfat $< 0,40$ mmol/l, je odmerek $0,25\text{--}0,5$ mmol/kg v 8–12 urah (33). Pri blažji klinični sliki fosfat nadomeščamo oralno v odmerku 1 mmol/kg elementarnega fosfata, razdeljenega v treh ali štirih odmerkih na dan oziroma polovični odmerek pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo (34).

Kronična hipofosfatemija, kot je nezdravljen hipofosfatemični rahitis, lahko med odraščanjem vodi

v bolečine v kosteh ali sklepih, zlome, osteomalacijo, entezopatijo, hujše motnje zobovja in izgubo sluha. Bistveno je, da poleg fosfata nadomeščamo tudi vitamin D v aktivni obliki ter poskrbimo za fizioterapijo. Posebno pozornost namenjamo tudi zdravju zob. Obravnava takšnega bolnika je multidisciplinarna in vključuje številne strokovnjake (35).

HIPERFOSFATEMIJA

Patofiziologija

Hiperfosfatemija je lahko posledica prevelike obremenitve s fosfatom, njegovega zmanjšane izločanja preko ledvic, medceličnega premika ter hipoparatiroidizma in psevdohipoparatiroidizma (36).

Akutno povečanje koncentracije fosfata v krvi je lahko posledica eksogenega vnosa ali endogenih vzrokov. Fosfat je glavni znotrajcelični anion, zato ob lizi celice pride do sprostitve velikih količin fosfata zunaj celic, kar je značilno za rhabdmiolizo, sindrom akutnega razpada tumorja in hudo hemolizo (36). Sindrom akutnega razpada tumorja je najpogostejše posledica citotoksičnega zdravljenja limfoma ali levkemije. Hiperfosfatemijo ob tem spremljajo hiperurikemija, hiperkalemija in hipokalcemija (37). Povečan eksogeni vnos fosfata je najpogostejše povezan z uživanjem odvajal z visoko vsebnostjo fosfata, kar je sicer pri otrocih redek, a možen vzrok potencialno nevarne hiperfosfatemije (38). Povečana absorpcija fosfata (in kalcija) iz črevesa je možna tudi ob hipervitaminozi D (36).

Najpogostejši vzrok hiperfosfatemije je kronična ledvična bolezen, saj ledvice v osnovi presežek fosfata izločijo. Ob ledvični insuficienci se fosfat zadržuje v telesu ter skupaj s hipokalcemijo in hipovitaminozo D vodi v zapleteno presnovno motnjo kosti (z upočasnjeno rastjo, deformacijami, zlomi) in razvoj žilnih kalcifikacij (39). Do hiperfosfatemije pride sicer šele v pozni fazi ledvične bolezni, saj se pred tem aktivirajo kompenzatorni mehanizmi s povečanjem izločanja PTH in FGF-23. Ob kronični ledvični bolezni je ob tem zmanjšano izločanje kalcitriola, kar skupaj s sekundarnim hiperparatiroidizmom vodi v povečano resorpcijo kostnine ter sproščanja kalcija in fosfata v krvni obtok (36). Možen vzrok hiperfosfatemije v otroštvu in najstniških letih je tumorska kalcinoza, za katero je značilno odlaganje kalcijevih soli v različnih obklesnih mehkih tkivih. Depoziti so tipni, neboleči in trdi. Njihov vzrok je mutacija transferaze, ki vodi v pomanjkanje FGF-23 in zmanjšano izločanje fosfata. Možna je tudi oblika z neodzivnostjo na FGF-23 (40).

Medcelični premik fosfata v smeri zunaj celic je redek pojav ob laktatni acidozi in diabetični ketoacidozi (36).

Klinična slika

Večina bolnikov s hiperfosfatemijo nima simptomov, prisotni pa so lahko simptomi in znaki vzročne bolezni. Hiperfosfatemija je lahko vzrok potencialno simptomatske hipokalcemije s parestezijami, tetanijo, konvulzijami, psihološkimi motnjami, aritmijo, hipotenzijo in smrtjo. Dolgoročno lahko hiperfosfatemija vodi v precipitacijo kalcij-fosfatnih kalcifikacij v mehkih tkivih, žilnih kalcifikacij ter pospešeno aterosklerozo s sistolično hipertenzijo in hipertrofijo levega ventrikla. Demineralizacija kosti lahko dolgoročno privede do patoloških zlomov kosti (36,41).

Obravnav

Za potrditev hiperfosfatemije je potrebnih več zaporednih laboratorijskih potrditev, zlasti pri bolnikih na dializi, pri katerih prihaja do nihanj koncentracije fosfata v krvi. Ob tem moramo redno spremljati ravni kalcija, PTH in vitamina D ter ledvičnih retentov. Opravimo tudi ostale laboratorijske in slikovne preiskave (rentgensko slikanje) za etiološko opredelitev in morebitne posledice. Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo je koncentracija fosfata običajno normalna, dokler se ocena glomerulne filtracije ne zniža pod 30 ml/min/1,73 m² (36).

Za zdravljenje hiperfosfatemije imamo na voljo več pristopov. V akutni situaciji z ohranjeno ledvično funkcijo lahko koncentracijo fosfata zmanjšamo z infuzijami fiziološke raztopine in dajanjem diuretikov. Pomembno je, da omejimo vnos fosfata v prehrani, zlasti pri dializnih bolnikih. Priporočena količina zaužitega fosfata pri odraslem je 800–1000 mg/dan. Pri otrocih najprej odsvetujemo predelano hrano, ki vsebuje velike količine fosfatov (36,42). Pri bolnikih, pri katerih visoke vrednosti fosfata vztrajajo kljub prehranskim omejitvam, dodamo vezalce fosfata, ki zmanjšujejo absorpcijo fosfata v črevesu, kot so aluminijevi in kalcijevi vezalci, magnezijev karbonat, sevelamer, lantanov karbonat, železov citrat, sukroferični oksihidroksid, nikotinamid in tenapor. Ob končni ledvični odpovedi je zdravljenje izbire dializno zdravljenje (36).

ZAKLJUČEK

Homeostaza kalcija in fosfata je v telesu odvisna od medsebojnega delovanja ledvic, kosti in črevesa preko PTH, vitamina D in FGF-23. Motnje v homeostazi so tako posledica številnih patoloških stanj naštetih področij z zapletenim medsebojnim vplivom. Motnja v homeostazi kalcija in fosfata je lahko brez simptomov, lahko pa vodi v akutne in potencialno življenje ogrožajoče zaplete. Dolgoročno je lahko prizadet normalen razvoj kosti. Posledice so lahko vidne na žilju in s tem na vseh organskih sistemih, zlasti na ledvicah. Moteno koncentracijo kalcija ali fosfata moramo zato ustrezno korigirati in ugotoviti etiološko podlago nastale motnje z ustreznim diagnostičnim in terapevtskim pristopom k osnovni bolezni.

LITERATURA

1. Rennke HG, Denker BM. Renal osteodystrophy. Signs and symptoms of chronic renal failure. In: Rennke HG, Denker BM, eds. Renal pathophysiology: the essentials. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 317–42.
2. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 273–84.
3. Zhou P, Markowitz M. Hypocalcemia in infants and children. *Pediatr Rev.* 2009; 30: 190–2.
4. Umapachitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children: pathogenesis and management. *Clin Pediatr (Phila).* 2001; 40: 305–12.
5. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest.* 1970; 49: 318–34.
6. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26: 517–22.
7. Takeda E, Yamamoto H, Taketani Y, Miyamoto K. Vitamin D-dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39: 508–13.
8. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics.* 2012; 129: e1461–7.
9. Mohebbi MR, Rosenkrans KA, Jung MJ. Chvostek's and Trousseau's signs in a case of hypoparathyroidism. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 970.
10. Dawrant J, Pacaud D. Pediatric hypocalcemia: making the diagnosis. *CMAJ.* 2007; 177: 1494–7.
11. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020; 69: 485–95.
12. Erdoğan S, Seven Menevşe T. Hypomagnesemia in critically ill children. *Iran J Pediatr.* 2018; 28: e66444.
13. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2010; 77: 1123–8.
14. Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, Kattamis CC. Current treatment of hypoparathyroidism: theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. *Acta Biomed.* 2018; 89: 122–31.
15. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 508–15.
16. Nishiyama S. Hypercalcemia in children: an overview. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39: 479–84.
17. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 542–7.
18. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res.* 2017; 32: 2157–70.
19. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 533–8.
20. Imel EA. Congenital conditions of hypophosphatemia in children. *Calcif Tissue Int.* 2021; 108: 74–90.
21. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 595–603.
22. Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children – a systematic review. *Clin Nutr.* 2020. [ahead of print]
23. Portale AA, Perwas F. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric nephrology*, 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 231–65.
24. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr.* 1998; 133: 789–91.
25. Akhtar Ali S, Mathalikunnel A, Bhardwaj V, Brskett M, Pitukcheewanont P. Nutritional hypophosphatemic rickets secondary to Neocate® use. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 1887–91.
26. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010; 103: 449–59.
27. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005; 118: 1094–101.
28. Francis F, Henning S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Porstka A, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* 1995; 11: 130–6.
29. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int.* 2001; 60: 2079–86.
30. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int.* 1981; 20: 705–16.
31. Kumar S, Diamond T. Lessons learnt from delayed diagnosis of producing tumour-induced osteomalacia and post-operative hungry bone syndrome. *Bone Rep.* 2020; 12: 100276.
32. Broman M, Carlsson O, Friberg H, Wieslander A, Godaly G. Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 39–45.
33. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79: 1–8.
34. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg.* 2004; 198: 198–204.
35. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014; 3: R13–30.
36. Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Apr 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551586/>.
37. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1844–54.
38. Ladenhauf HN, Stundner O, Spreitzhofer F, Deluggi S. Severe hyperphosphatemia after administration of sodium-phosphate containing laxatives in children: case series and systematic review of literature. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 805–14.
39. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and chronic kidney disease: a major daily concern both in adults and in children. *Calcif Tissue Int.* 2021; 108: 116–27.
40. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: a rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases.* 2014; 2: 409–14.
41. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1006–7.
42. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial.* 2003; 16: 186–8.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: mirjammocnik91@gmail.com

MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOČIN, ELEKTROLITOV IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA – POGLED URGENTNEGA ZDRAVNIKA

DISORDERS OF FLUID, ELECTROLYTE AND ACID-BASE BALANCE – PERSPECTIVE OF EMERGENCY PHYSICIAN

Gregor Prosen

Urgentni center, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Motnje v homeostazi tekočin so pri otrocih relativno pogoste, medtem ko so hujše motnje elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja relativno redke. Stopnjo dehidracije ocenimo klinično. Pri večini otrok ugotavljamo blago do srednje hudo dehidracijo, zato je pri njih v veliki večini najbolj primerna in zadostna rehidracija *per os* z oralno rehidracijsko raztopino, ki ji lahko dodamo ondasetron. Pri otrocih v šoku moramo takoj vbrizgati bolus kristaloidov v odmerku 20 ml/kg, ki ga po potrebi še dvakrat ponovimo.

Pri zdravljenju hiponatremije je ključen podatek o morebitni prisotnosti nevroloških zapletov (somnolenca, koma, konvulzije), ki zahteva dajanje 3 % NaCl. Naraščanje serumske koncentracije kalija vodi v relativno tipične in predvidljive spremembe zapisa EKG. Pri širokem intervalu QRS je potrebno takojšnje dajanje kalcijevega glukonata, čemur sledi standardno zdravljenje, tj. kratkoročno zniževanje z inzulinom in glukozo. Končno zdravljenje usmerimo glede na vzrok. Poglavitna presnovna motnja je presnovna acidoza, ki je v večini primerov posledica zastrupitve ali notranjih presnovnih motenj (npr. diabetične ketoacidoze). Zdravljenje je v prvi vrsti vzročno.

Ključne besede: nujna medicinska pomoč, dehidracija, šok, elektrolitske motnje, kislinsko-bazično ravnovesje.

ABSTRACT

Disorders of fluid homeostasis are relatively common in children, while severe disorders of electrolyte and acid-base balance are quite rare. The degree of dehydration is assessed clinically. Most children are mildly to moderately dehydrated and for the vast majority, rehydration *per os* with oral rehydration solution is most appropriate and sufficient. Ondasetron can be added if needed. In shocked children, an immediate crystalloid bolus of 20 ml/kg is required, which can be repeated twice more if necessary.

A key piece of information in the treatment of hyponatraemia is the presence of neurological complications (somnolence/coma, convulsions), which require the administration of 3% NaCl. Rising serum potassium concentrations lead to quite typical and predictable changes in the ECG recording; if the QRS complex is broad, immediate administration of calcium gluconate is required, followed by standard short-term therapy with insulin and glucose. The definitive therapy depends on the underlying cause. The primary metabolic disorder is metabolic acidosis, which in most cases is caused by poisoning or internal metabolic disorders (e.g. DKA). Treatment is primarily causal.

Key words: emergency care, dehydration, shock, electrolyte disorders, acid-base balance.

UVOD

Zdravniki, ki po specializaciji nismo pediatri, se relativno redko srečujemo z otroki, ki so kritično bolni zaradi motenj v ravnovesju tekočin, elektrolitov ali kislinsko-bazičnega stanja. To velja tudi za urgentne zdravnike, ki se s tako hudo bolnimi otroki srečamo predvsem v prehospitalnem okolju oz. če se zatečejo v urgentni center (ki je primarno namenjen odraslim). V prispevku se osredotočamo na osnovne postulate prepoznavne, kliničnega konteksta in začetne oskrbe teh bolnikov. Specifična vprašanja v prispevku podajamo v obliki retoričnih vprašanj in kratkih neposrednih odgovorov.

DEHIDRACIJA

Izguba znotrajžilne prostornine (volumna) je pri otrocih relativno pogosta težava in je največkrat posledica različnih virusnih sindromov, ki vključujejo bruhanje, drisko ali oboje. Ob pregledu otroka, ki bruha ali ima drisko, moramo prepoznati hudo dehidracijo oz. šok, pri blagi dehidraciji pa predvsem pomiriti starše ter jih spodbuditi, da bodo otroka potrpežljivo rehidrirali *per os*.

Stopnjo dehidracije otrok v osnovi razdelimo na blago, srednjo in hudo dehidracijo. Klinične znake, s katerimi ocenjujemo stopnjo dehidracije, prikazujemo v Tabeli 1 (1).

Tabela 1: Simptomi blage ter zmerne do hude dehidracije.

blaga dehidracija	zmerna do huda dehidracija
normalna zavest	razdražljivost, letargija
kapilarni povratek < 3 s	kapilarni povratek > 3 s
prisotno solzenje	odsotnost solz
vlažne sluznice	suhe sluznice
normokardija	tahikardija
normalno izločanje urina	zmanjšano izločanje urina
primeren turgor	podaljšan turgor

Razlikovanje med srednjo stopnjo dehidracije in hudo stopnjo dehidracije je arbitrarno ter s povečevanjem števila posameznih kazalnikov, ki odražajo hujšo dehidracijo, zvezno napreduje. Najbolj povedni kazalniki vsaj zmerne dehidracije so podaljšan kapilarni povratek, odsotnost solz in suhe sluznice (1).

Najhujša stopnja dehidracije je hipovolemični šok, ki je skrajno nujno stanje in zahteva takojšnje intravensko dajanje kristaloidov (bolusi po 20 ml/kg do skupaj 60–80 ml/kg). Posebej pereč znak šoka pri otrocih je znižanje arterijskega tlaka, še bolj zaskrbljujoča pa je bradikardija, ki pomeni periarestno stanje.

Cilj dajanja tekočinskih bolusov je normaliziranje krvnega tlaka, znižanje srčnega utripa, normaliziranje perfuzije (kapilarnega povratka) in stanja zavesti ter ponovna vzpostavitev izločanja urina oz. izboljšanje splošnega kliničnega izgleda (2).

Ali je pri vseh dehidriranih otrocih potrebno intravensko nadomeščanje tekočin?

Za razliko od odraslih, pri katerih je nastavitev intravenske kanile relativno preprost in neboleč poseg, je pri otrocih, predvsem najmanjših, to vse kaj drugega. Zato pri otrocih iščemo načine neinvazivnega in uspešnega rehidriranja, predvsem *per os*.

Velika večina otrok z blago dehidracijo do zmerno dehidracijo dejansko ne potrebuje intravenskega dostopa in jih lahko ustrezno rehidriramo s potrpežljivim peroralnim rehidriranjem (bolusi po 5–10 ml) (3). Parenteralno rehidracijo uvedemo predvsem pri hudo dehidriranih otrocih oz. pri otrocih v šokovnem stanju, predvsem pri novorojenčkih. Če po treh poskusih ne uspemo vzpostaviti intravenskega pristopa, razmislimo o intraosalnem pristopu. V posebnih situacijah je na mestu tudi vstavev nazogastrične oziroma orogastrične cevke.

Ali moramo pri vseh dehidriranih otrocih opraviti laboratorijsko analizo krvi?

Pri veliki večini blago dehidriranih do zmerno dehidriranih otrok zaznavanje manjših elektrolitskih odstopanj oz. zelo verjetnega blagega porasta vrednosti dušičnih retentov klinično ni pomembno. Seveda moramo ustrezno oceniti stopnjo dehidracije. V urgentne ambulate na žalost prihaja veliko otrok z blago dehidracijo ali celo normalno hidriranih otrok, ki bi jih lahko obravnavali v domačem varstvu ob upoštevanju ustreznih navodil glede vnosa tekočin v obliki oralne rehidracijske raztopine (ORS). Laboratorijsko analizo krvi opravimo le pri tistih otrocih, ki najbolj verjetno potrebujejo parenteralno rehidracijo, tj. pri hudo dehidriranih otrocih oz. otrocih v šoku, predvsem pri novorojenčkih, ter pri otrocih, pri katerih peroralna rehidracija ni uspela, otrocih s predhodno motnjo elektrolitov ali uporabo zdravil, ki vplivajo na tekočinski in elektrolitski status (npr. furosemid) in pri otrocih z motnjami zavesti, ki se ne ujemajo s stopnjo dehidracije oz. če glede ocene stopnje dehidracije nismo gotovi.

Ali je vrsta rehidracijske raztopine res kritično pomembna?

Za peroralno nadomeščanje je najbolj primerna ORS v odmerku 50–100 ml/kg na 2–4 ure. Ključno je, da jo otrok uživa v majhnih odmerkih (5–10 ml) na nekaj minut in se z njo **ne** »naliva«, saj lahko pride do ponovnega bruhanja (4,5).

Izsledki raziskav kažejo, da je pri blagi dehidraciji verjetno enako učinkovita rehidracija z jabolčnim sokom, razredčenim z vodo v razmerju 1:1.

Razpravljanje o »pravi« sestavi parenteralnih rehidracijskih tekočin tudi pri otrocih še ni pripeljalo do dokončnih zaključkov. Do zdaj se namreč še ni izkazalo, da bi bila določena vrsta bistveno boljša od drugih. Zaradi nevarnosti nastanka presnovne acidoze pri nadomeščanju velikih prostornin (6) se nakazuje odmik od fiziološke raztopine (FR), a za začetne boluse to verjetno ni klinično pomembno. V fiziološko raztopino lahko dodamo tudi glukozo, da dobimo 5-odstotno glukozo v FR. Ta ni namenjena dodajanju sladkorja, ampak je njen cilj zmanjšanje proizvodnje ketonov (7).

Pri hudo dehidriranih otrocih nadomeščamo kristaloide v bolusih po 20 ml/kg do skupaj 60–80 ml/kg intravensko.

Ali si lahko pomagamo z antiemetiki?

Peroralno nadomeščanje tekočin je pri otroku, ki bruha, lahko težavno oz. protiproduktivno. Zato je smiselno, da pri otrocih razmislimo o dodatku *ondasetrona* (peroralno v odmerku 0,15 mg/kg; NNT (*angl.* number-needed-to-

treat): 5!) (8). Otrok lahko popije odmerok peroralne raztopine, tableto ali dobi parenteralno raztopino. Okvirno odmerjanje je 2 mg za otroke s telesno težo 8–15 kg in 4 mg za otroke, težje od 15 kg (približno tri leta starosti). Enkratno dajanje **ne** predstavlja tveganja podaljšane intervala QT oz. aritmije *torsades de pointes* (8).

MOTNJE ELEKTROLITOV (9)

Za razliko od odraslih, pri katerih je zaradi široke uporabe diuretikov (srčno popuščanje) najpogostejša elektrolitska motnja hipokalemija, pri otrocih prevladujejo motnje v uravnavanju natrija. Zlasti nevarna je hitro nastajajoča hiponatremija.

Na **hiponatremijo** pri otroku pomislimo ob motnjah zavesti oz. letargiji, konvulzijah ali v specifičnih kliničnih okoliščinah (bruhanje, (pre)obilna rehidracija s prosto vodo, nepravilno mešanje otroških formul), pri mladostnikih pa pri znakih zastrupitve z MDMA/ekstazijem.

Hiponatremijo potrdimo s (hitrim) laboratorijskim testom. Poleg hitrosti znižanja koncentracije natrija je za nastanek nevroloških znakov kritično znižanje serumske koncentracije natrija pod 125 mmol/l.

Za zdravljenje hiponatremije je z urgentnega vidika pomembno dvojje:

- 1) Razmisliti moramo, ali je dajanje 3 % raztopine NaCl dejansko potrebno, saj je praviloma indicirano le pri nezavesti oz. motnjah zavesti ali konvulzijah v odmerku 2–4 ml/kg, ki ga po potrebi ponovimo čez 15 minut.
- 2) Korekcija serumske koncentracije natrija v prvem dnevu (24 ur) ne sme presegati 10–12 mmol/l. Pri hipovolemični hiponatremiji je po začetnem bolusu 3 % fiziološke raztopine potrebno nadomeščanje prostornine s kristaloidi.

Hiperkalemija je pri otrocih relativno manj pogosta kot pri odraslih; poglaviti vzroki ostajajo ledvična odpoved, rabdomioliza, tumorska liza itd. Motnje ravnovesja serumskega kalija se odražajo v delovanju srca in so vsaj v napredovali fazi vidne v EKG zapisu. Znaki napredujoče hiperkalemije so v EKG podobni pri otrocih in odraslih in orientacijsko sovpadajo z serumskimi vrednostmi. V Tabeli 2 prikazujemo tipične spremembe v EKG glede na koncentracijo kalija v serumu in potrebno urgentno zdravljenje.

Tabela 2: Spremembe v EKG glede na koncentracijo kalija v serumu in nujno zdravljenje.

Koncentracija K ⁺	Spremembe v EKG	Nujno zdravljenje
< 7 mmol/l	»ošiljeni« visoki valovi T	kayexalate 1 g/kg, PO/PR
7–8 mmol/l	napredovale spremembe: zmanjšan val P, razširjen kompleks QRS, odsotnost aritmij	glukoza 0,5 g/kg (npr. 5 ml/kg, 5 %) v 30 min + inzulin 0,1 E/kg IV v 30 min +/- bikarbonat 2 mmol/kg v 30 min
> 8 mmol/l	aritmije (VT, VF)	10 % Ca glukonat 0,5 ml/kg v 2–5 min + glukoza + inzulin + bikarbonat
Legenda: PO – per os; PR – per rectum; VF – ventrikularna fibrilacija; VT – ventrikularna tahikardija; IV – intravensko; EKG – elektrokardiogram.		

Hiperkalcemija akutno povzroča osmotsko diurezo in dehidracijo ter ima tudi dolgoročne učinke. Akutno ukrepanje obsega nadomeščanje volumna s kristaloidi (intravenski bolusi 20 ml/kg), po začetni stabilizaciji pa diurezo kalcija pospešimo z intravenskim vbrizganjem furosemda v odmerku 1–2 mg/kg telesne teže.

Hipokalcemija je pri otrocih relativno redka elektrolitska motnja. Povzroča vzdražljivost živčnih in mišičnih membran ter se v blagi obliki kaže s parestezijami in mišičnimi krči (tetanija), v napredovali obliki pa z motnjami srčnega ritma (podaljšanje QT/torsades) in/ali konvulzijami. Najprej moramo poskrbeti za nadomeščanje kalcija (10 % kalcijev glukonat, 50–100 mg/kg intravensko pri motnjah srčnega ritma (v 3–5 min) in 100–200 mg/kg intravensko pri tetaniji (v 3–5 min).

Hipoglikemijo pri otrocih opredelimo kot raven serumske glukoze < 3 mmol/l. Sprva se kaže kot razdražljivost, nato pa kot motnje zavesti vse do kome. V današnjem času jo enostavno prepoznamo oz. objektiviziramo s prenosnimi merilniki glukoze.

Za začetno korekcijo praviloma zadošča dodatek glukoze v odmerku 0,5 g/kg, kar je približno 2 ml/kg 25-odstotne glukoze ali 5 ml/kg 10-odstotne glukoze intravensko. Raztopin glukoze v višjih koncentracijah pri otrocih zaradi nevarnosti flebitisa ne uporabljamo.

MOTNJE KISLINSKO-BAZIČNEGA RAVNOVESJA

Hude motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja so pri otrocih relativno redke, vzroki pa so podobni kot pri odraslih. Prikažemo in zapomnimo si jih lahko s pomočjo mnemonika »CAT MUDPILES« (Tabela 3). Številne vzroke »CAT MUDPILES« razvrstimo glede na obliko zastrupitve ali ožje presnovne motnje (redko).

Tabela 3: Mnemonik »CAT MUDPILES« za vzroke presnovne acidoze s povečano vrzeljo.

C	c ianid, CO , kongenitalne motnje
A	a minoglikozidi
T	t eofilin, t oluen
M	m etanol, m etformin
U	u remija
D	D KA, starvacijska ketoacidoza
P	p aracetamol, p araldehid, p henformin
I	i ron (železo), i zoniazid, i nborn (prirojene presnovne motnje)
L	l aktat
E	e tilenglikol, e tanol
S	s alicilati

Pri otrocih izstopa diabetična ketoacidoza (DKA). Približno četrtno na novo odkritih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 prepoznamo šele ob pojavu DKA in prej torej niso vedeli, da imajo kritično motnjo v presnovi glukoze.

Za DKA sta značilna kratek prodrom virusne bolezni ali druge okužbe ter nekajdnevna ali tedenska epizoda polidipsije in poliurije z akutnim poslabšanjem v smislu hiperventilacije (Kussmaulovo dihanje) in dehidracije (osmotska diureza zaradi hiperglikemije). Prisoten je lahko t. i. ketonski zadah, sicer pa ketonemijo zlahka prepoznamo s testnimi lističi kot ketonurijo (in glikozurijo).

Poleg začetnega zdravljenja (tekočine, nadomeščanje K^+ in Mg^{++} , intravenski bolus insulina 0,1 E/kg telesne teže) je kritično pomembna tudi prepoznavna sprožilnega dejavnika (okužba sečil, dihal, prebavil). Med možnimi sprožilci moramo v diferencialni diagnozi upoštevati tudi morebitno poškodbo, pljučno embolijo ali nosečnost.

LITERATURA

- Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated?. JAMA 2004; 291:2746–54.
- Marchese RF, Shaw KN, eds. Pediatric emergency medicine secrets. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 237–42.
- Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis in children. Morb Mortal Wkly Rep. 2003; 52: 1–16.
- Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell K, Klassen TP, Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (3): CD004390.
- Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, Localio L, Shaw KN. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial. Pediatrics. 2005; 115: 295–301.
- Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. Anesthesiology. 1999; 90: 1247–9.
- Levy JA, Bachur RG, Monuteux MC. Intravenous dextrose for children with gastroenteritis and dehydration: a double-blind randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2013; 61: 281–8.
- Freedman SB, Adler M, Seshadri R. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. N Engl J Med. 2006; 354: 1698–705.
- Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, eds. Textbook of pediatric emergency medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1099–126.

Avtor za dopisovanje:

Dr. Gregor Prosen, dr. med., spec. urg. med., FEBEM
Univerzitetni klinični center Maribor
Urgentni center
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-mail: gregorprosen@gmail.com

IZMERA GLOMERULNE FILTRACIJE Z IOHEXOLOM

MEASUREMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE WITH IOHEXOL

Petra Klemen, Monika Pevec, Gordana Rudelič
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Ocena glomerulne filtracije je količina glomerulnega filtrata, nastalega v ledvicah.

Gre za merilo delovanja ledvic in nam pove, koliko krvi se prefiltrira skozi ledvične glomerule v minuti.

Poznamo različne metode za oceno glomerulne filtracije, od katerih ima vsaka svoje prednosti in pomanjkljivosti.

V prispevku predstavljamo izmero glomerulne filtracije z iohexolom.

Ključne besede: iohexol, kreatinin, ledvice.

ABSTRACT

Evaluation of glomerular filtration is the volume of glomerular filtrate formed in the kidneys.

It is a measure of kidney function and is an evaluation of how much blood is filtered through the renal glomeruli per minute.

There are various methods for assessing glomerular filtration, each of which has its advantages and disadvantages.

The purpose of the article is to present the measurement of glomerular filtration with iohexol.

Key words: iohexol, creatinine, kidneys.

UVOD

Ledvična funkcija

Ledvice so življenjsko pomemben organ, ki opravlja štiri fiziološke funkcije: i) uravnava kislinsko-bazično ravnovesje ter ravnovesje vode in topljencev; ii) izloča presnovke telesu lastnih snovi, zdravil in drugih ksenobiotikov; iii) presnavlja hormon 1,25 dihidroksikalciferol in iv) izloča eritropoetin. Zato pomembno vplivajo na tvorbo rdečih krvničk, vrednost krvnega tlaka ter presnovo in uravnavanje ostalih endokrinih funkcij. Zmanjšano delovanje ledvic lahko hitro povzroči porušenje ravnovesja elektrolitov, zastajanje telesnih tekočin in odpadnih snovi, srčno-žilne zaplete in celo smrt (1,2).

Kronična ledvična bolezen (KLB) pri otrocih

Kronična ledvična bolezen (KLB) je pomemben zdravstveni problem otrok in mladostnikov, čeprav je pri otrocih izrazito manj pogosta, njeni vzroki pa so drugačni kot pri odraslih. V naravi KLB je, da ledvična okvara vse življenje napreduje, pogosto do končne ledvične odpovedi (KLO). Način in hitrost napredovanja sta odvisna od vzroka KLB, torej od osnovne bolezni. Najpogostejši vzroki KLB pri otrocih so prirojene anomalije sečil, sledijo žariščna segmentna glomeruloskleroza (FSGS), ciliopatije, kronični glomerulonefritisi, hemolitično-uremični sindrom (HUS),

nefritis v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa (SLE), cistinoza in primarna hiperoksalurija. Zelo pogosto imajo vzroki KLB in KLO pri otrocih genetsko osnovo (3).

Pri diagnosticiranju KLB je zelo pomembna ocena hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Izjemno pomembno je, da je natančna, saj jo uporabljamo za spremljanje poteka in zdravljenje ledvične bolezni, prilagajanje režima odmerjanja zdravil, ki se izločajo skozi ledvice ter pri odločanju o uvedbi nadomestnega zdravljenja z dializo oziroma presaditvi ledvic (4,5).

OCENJEVANJE LEDVIČNE FUNKCIJE

Merjenje hitrosti glomerulne filtracije (GFR)

Merjenje glomerulne filtracije običajno temelji na merjenju očistka kreatinina z določitvijo serumske koncentracije kreatinina in njegove količine, ki se izloči v urinu v štiriindvajsetih urah.

Ker zbiranje dnevnega vzorca urina ni praktično in predvsem podvrženo možnosti številnih napak, GFR in s tem ledvično funkcijo pogosto ocenjujemo z uporabo empiričnih formul oziroma enačb, z eksogenimi označevalci (inulinom) in z radioizotopnimi označevalci (6).

Ocenjevanje GFR z očistkom iohexola

Iohexol je rentgensko kontrastno sredstvo, ki ga je odkril švedski radiolog Torsten Almen. Uporabljamo ga pri različnih preiskavah, npr. računalniški tomografiji (CT), angiografiji, urografiji, flebografiji in drugih intervencijah. Prvič so ga uporabili leta 1980 pri 20 bolnikih in vsi so ga dobro prenašali. Številni avtorji zato menijo, da je očistek iohexola najbolj varna in zanesljiva metoda za dokazovanje delovanja ledvične funkcije (glomerulne filtracije) (7).

Določanje ocene GFR z iohexolom temelji na izračunu očistka iohexola iz plazme po intravenskem vbrizganju enkratnega odmerka (7).

APLIKACIJA IOHEXOLA V IZBRANEM ZAVODU

Raztopino iohexola (Omnipaq) naročimo v bolnišnični lekarni. Na voljo je v 50-mililitrski plastenki v koncentraciji 300 mg.

Starši ob sprejemu dobijo pisno in ustno razlago o namenu in poteku preiskave. Vse podrobnosti pojasni odgovorna zdravnica.

Starši morajo po protokolu v izbranem zavodu, kjer obravnavajo bolnika, podpisati obrazec, s katerim pisno potrjujejo, da se strinjajo s preiskavo.

Ob prihodu na oddelek medicinska sestra bolniku ponovno pojasni celoten postopek preiskave, preveri potrebna pisna dovoljenja, pripravi formularje, ki jih potrebuje pri odvzemu krvi, ter pripravi prostor in material.

Pred vbrizganjem iohexola bolnik odda urin.

Bolniku nastavimo dva intravenska kanala, vsakega v svojo roko. Iz prvega kanala odvzamemo kri za preiskave, ki jih predpiše zdravnik (kompletna krvna slika, KKS, urea, kreatinin, oGF (ocena glomerulne filtracije), Na, K, Cl). Iz istega kanala v biokemijsko epruveto odvzamemo 7 ml krvi, ki služi kot začetna meritev (vzorec 0). Vzorec 0 je kri, ki smo jo odvzeli pred vbrizganjem iohexola.

Nato v isti intravenski kanal počasi vbrizgamo iohexol. Vbrizganje traja 2 minuti, nato pa intravenski kanal prebrizgamo z 10 ml fiziološke raztopine in ga odstranimo.

10 minut po vbrizganju iohexola izmerimo osnovne funkcije, ki jih zabeležimo na ustrezen obrazec za preiskavo.

Nato v drugo roko nastavimo nov intravenski kanal, iz katerega nato jemljemo kri po protokolu.

Kri jemljemo 120 minut po vbrizganju (vzorec 1), 150 minut po vbrizganju (vzorec 2), 180 minut po vbrizganju (vzorec 3), 210 minut po vbrizganju (vzorec 4), 240 minut

po vbrizganju (vzorec 5).

Pred vsakim odvzemom krvi zavržemo 1,5 ml krvi oziroma volumen kanala ter nato v biokemijsko epruveto odvzamemo 5 ml krvi in intravenski kanal prebrizgamo z 2 ml fiziološke raztopine.

Epruvete vedno opremimo z etiketo, na kateri je ime in priimek otroka, datum rojstva, zaporedna številka vzorca in koliko minut po aplikaciji iohexola smo opravili odvzem krvi.

Na spremnem listu moramo vedno označiti, kateri zaporedni vzorec pošljamo v laboratorij.

Z zadnjim vzorcem dodamo še protokol, na katerem so zapisane točne ure odvzema.

Toksikološki laboratorij nato na podlagi meritev izdela krivuljo in izračuna očistek iohexola za določitev glomerulne filtracije.

Na podlagi določitve glomerulne filtracije bolniku določimo stopnjo ledvične bolezni.

Stopenj ledvične bolezni je pet:

- I. stopnja – nespremenjena GFR;
- II. stopnja – blago znižana GFR;
- III. stopnja – zmerno znižana GFR;
- IV. stopnja – močno znižana GFR;
- V. stopnja – KLO (6).

ZAKLJUČEK

Izmera glomerulne filtracije z iohexolom je novejša in natančna metoda ocenjevanja ledvične funkcije, ki ponudi kakovostne podatke o delovanju ledvic. Te potrebujemo za pravočasno prepoznavanje odstopanj ter morebitno potrebno ustrezno spremljanje in takojšnje zdravljenje.

LITERATURA

1. Swedish Council on Health Technology Assessment. Methods to estimate and measure renal function (glomerular filtration rate). Systematic Review [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2003–2021 [cited 2021 July 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285322/>.
2. Koppen BM, Stanton BA, eds. Berne and Levy physiology. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 557–8.
3. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual report 2011. Rockville: The EMMES Corporation; 2011.
4. Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Hojs R, Puklavec L. Ocena glomerulne filtracije – primerjava serumskega kreatinina, serumskega cistatina C in enačb za izračun očistka kreatinina. Zdrav Vest. 2006; 75: 455–62.
5. Zveza društev ledvičnih bolnikov Slovenije. Kronično ledvično bolezen lahko upočasnimo. [cited 2021 May 31]. Available from: <http://www.zveza-dlbs.si/upocasnimo.html>.
6. Drofenik P, Grabnar I. Prilagajanje odmerkov zdravil pri ledvični odpovedi. In: Toni J, Mrhar A, Fležar M, eds. Klinična farmacija: Usklajevanje zdravljenja z zdravili: zbornik prispevkov; 2013 Sept 26; Golnik, Slovenia. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2013. p. 13–24.
7. Dleanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? Clin Kidney J. 2016; 9: 682–99.

Avtor za dopisovanje:

Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdrav. – soc. manag.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: monika.pevec@ukc-mb.si

VLOGA DIETETIKA PRI OBRAVNAVU PEDIATRIČNIH BOLNIKOV Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOČINSKEGA, ELEKTROLITSKEGA IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA

THE ROLE OF THE DIETITIAN IN THE TREATMENT OF PAEDIATRIC PATIENTS WITH DISORDERS OF FLUID, ELECTROLYTE AND ACID-BASE HOMEOSTASIS

Mirjam Koler Huzjak

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Podhranjenost v otroški dobi je še vedno velik problem tudi v razvitih družbah. Izsledki raziskav kažejo, da je v evropskih pediatričnih bolnišnicah podhranjenih kar 15–30 % otrok. Še večja težava so specifična prehranska pomanjkanja v otroštvu, saj otroci s prehranskimi pomanjkanji žal pogosto niso ustrezno obravnavani. Otroci s kroničnimi bolezenskimi stanji in presnovnimi boleznimi so sicer najbolj občutljiva skupina, v kateri ugotavljamo splošno podhranjenost in specifična prehranska pomanjkanja.

Prehranjevanje in pitje sta po Virginii Henderson osnovni življenjski aktivnosti in ju po pomembnosti uvrščamo takoj za dihanje. Zagotavljanje ustrezne tekočinske bilance pri otrocih je ena izmed pomembnejših aktivnosti zdravstvene nege, ki vključuje opazovanje in ocenjevanje tekočinskih potreb in znakov dehidracije.

Neizogibno se v proces vključijo tudi otrokovi starši.

Ključne besede: tekočinsko neravnovesje, hipofosfatemija, hiperfosfatemija, fosfati.

UVOD

Uravnotežena prehrana in zdrav življenjski slog sta ključna dejavnika zdravja otrok. Dietetik ima pomembno vlogo zlasti pri obravnavi otrok s kroničnimi obolenji, in z ustreznim prehranskim svetovanjem prispeva k dobremu in multidisciplinarnemu vodenju. Poleg prehranskega svetovanja svetuje tudi glede zagotavljanja ustreznega vnosa tekočin.

V prispevku se z vidika dietetika osredotočimo predvsem na dve področji, zagotavljanje tekočinskega ravnovesja in zagotavljanje ravnovesja fosfata.

ABSTRACT

Malnutrition in childhood is still a major problem even in developed societies. Studies have shown that 15 to 30% of children in European children's hospitals are malnourished. Specific nutritional deficiencies in childhood are an even bigger problem. Unfortunately, such children are often not treated appropriately. Children with chronic medical conditions and metabolic diseases are the most vulnerable group, where general malnutrition and specific nutritional deficiencies are observed.

According to Virginia Henderson, eating and drinking are basic life activities, which are ranked in order of importance immediately after breathing. Ensuring an adequate fluid balance in children is one of the most important nursing activities. This includes the observation and assessment of fluid needs and signs of dehydration.

Of course, the child's parents are also involved in the process.

Key words: fluid imbalance, hypophosphataemia, hyperphosphatemia, phosphates.

MOTNJE V HOMEOSTAZI TEKOČINSKEGA RAVNOVESJA

Delež vode glede na telesno maso se v človeškem telesu s starostjo spreminja. Pri novorojenčku se tako s 75 % porodne teže do prvega leta zmanjša na 60 % teže in na tej ravni ostane vse do pubertete. Med puberteto se delež vode pri deklicah zaradi večjega deleža maščobe zmanjša (1).

Potrebe po vodi se povečajo ob povišani telesni temperaturi, in sicer za 10–15 % za vsako stopinjo. Posebej pozorni moramo biti na izgubo vode iz prebavil pri bruhanju in driski (1).

Homeostatsko ravnovesje tekočin v telesu je pomembno za zdravo delovanje organizma. Vsaka celica namreč za delovanje potrebuje vodo, ki ima med drugim pomembno vlogo pri uravnavanju telesne temperature, transportu hranljivih snovi in odstranjevanju odpadnih produktov. Količina vode, ki jo moramo vnesti v telo, je odvisna od klimatskih razmer in telesne dejavnosti (2).

Dehidracija je pri otrocih pogost pojav. Zmerne dehidracije (do 5 % telesne mase) pri dojenčkih običajno ne spremljajo izraziti klinični znaki; običajno se poveča žeja in izloča se manj urina. Pri zmerni dehidraciji, do 10 % telesne mase, se lahko pojavi tahikardija in izloči se manj urina, pri večjih otrocih pa se znaki lahko pojavijo že prej (3).

Vloga kliničnega dietetika je, da v sodelovanju z negovalnim timom oceni hidriranost otroka, ga spodbuja k pitju in predvsem izvaja zdravstvenovzgojno delo s starši za spremljanje in opazovanje otroka. Prvi znaki dehidracije so predvsem temnejša barva urina, pri dojenčkih suhe pleničke, suha koža, žeja, rdečica obraza, glavobol, zaspanost, utrujenost, zmanjšana kapilarna polnitev itd. Pri poznih znakih smo pozorni na vrtoglavico, nizek krvni tlak, mrzlico, vdrto fontanelo pri dojenčkih, oligurijo ali anurijo itd. Obvezno vodimo bilanco tekočin (3).

URAVNAVANJE RAVNOVESJA FOSFATA

Anorganski fosfat (P) ima pomembno vlogo pri presnovi v celicah in mineralizaciji kosti. Je glavni znotrajcelični ion pri sesalcih. Pri vzdrževanju ravnovesja igrajo pomembno vlogo ledvice, zato različne bolezni ledvic lahko povzročijo povečanje ali znižanje fosfata v serumu. Pri tem ima pomembno vlogo tudi vnos hranil, ki vsebujejo P (4).

Največ P najdemo v skeletu in zobeh (85 %), nekaj v mehkih tkivih (15 %), ostanek pa v zunajcelični tekočini. Posebej pomembno je ravnovesje v času rasti (4).

HIPOFOSFATEMIJA IN HIPERFOSFATEMIJA

Definicija hipofosfatemije je odvisna od starosti, saj se vrednost P v serumu z leti zmanjšuje.

Tabela 1: Referenčne vrednosti za fosfat v serumu.

Starost	Fosfat (mmol/l)
0–9 dni	1,45–2,91
10 dni	1,29–2,10
3–9 let	1,03–1,87
10–15 let	1,07–1,74
> 15 let	0,78–1,42

Za pojav hipofosfatemije so odgovorni štirje glavni mehanizmi.

Prerazporeditev P iz zunajcelične tekočine v celice je redek vzrok hipofosfatemije. Lahko nastane pri zdravljenju diabetične acidoze ali po začetku hranjenja z ogljikovimi hidrati pri dolgotrajno podhranjeni osebi (npr. pri anoreksiji nervozi). Lahko se pojavi tudi ob akutni respiratorni alkalozii ali sindromu lačnih kosti (4).

Do znižane absorpcije P v črevesu lahko pride ob nezadostnem vnosu P s hrano, čeprav redko privede do hude hipofosfatemije. Slabša absorpcija je lahko posledica kronične driske (4).

Pri določenih sindromih in bolezenskih stanjih lahko pride tudi do *povečanega izločanja P skozi ledvice* (4).

Do hipofosfatemije lahko pride tudi pri *bolnikih na dializnem zdravljenju*.

Načeloma zdrave ledvice uspešno izločajo P skozi ves dan. Do hiperfosfatemije lahko privede akutna obremenitev ledvic s P (tumor, akutna ledvična odpoved, večje količine odvajal) (4).

Najpogostejši vzrok hiperfosfatemije je kronična ledvična bolezen, kjer ima veliko vlogo prehrana. Omejiti moramo vnos živil z visoko vsebnostjo fosfatov, kot so industrijsko predelana hrana in različne brezalkoholne pijače, kjer fosfate dodajo kot regulatorje kislosti in stabilizatorje (5).

V hrani se fosfor nahaja v treh oblikah, absorpcija pa znaša 55–80 %. Iz živil živalskega izvora se absorbira bolje, medtem ko se iz živil rastlinskega izvora absorbira v manjših količinah, ker je vezan na inozitol. Absorpcijo lahko izboljšamo s fermentacijo živil rastlinskega izvora. Iz materinega mleka se absorbira v kar 90 %. Kot aditiv je dodan v izjemno biorazpoložljivi obliki, zato se absorbira skoraj v celoti. Zgornje količine fosforja (fosfatov) kot aditiva v živilih so predpisane, s čimer je zagotovljena varnost za uživanje (6).

Tabela 2: Vsebnost fosforja v nekaterih živilih.

Živilo	Fosfor	% PDV	Živilo	Fosfor	% PDV
	mg/100 g			mg/100 g	
brazilski oreščki	674	96 %	ovseni kosmiči	302	43 %
laneno seme	662	95 %	piščančje meso	243	35 %
indijski oreščki	593	85 %	losos	240	34 %
soja	553	79 %	govedina	205	29 %
polnomastni sir	468	67 %	tuna	200	29 %
mandlji	454	65 %	svinjina	189	27 %
leča	408	58 %	škampi	155	22 %
čičerika	366	52 %	oslič	142	20 %
črn fižol	352	50 %	gobe	121	17 %
pšenica	342	49 %	polnomastno mleko	92	13 %
arašidi	340	49 %	polnomastni jogurt	92	13 %
lešniki	333	48 %	ovseni kosmiči	302	43 %

Legenda: PDV – priporočeni dnevni vnos.

Odrasel človek mora za normalno delovanje zaužiti 700 mg fosforja na dan. Pri otrocih so potrebe po fosforju zaradi hitre rasti povečane, prav tako so povečane pri nosečnicah in doječih materah (5).

Vegetarijanci imajo lahko zaradi slabše biorazpoložljivosti fosforja iz rastlinskih živil nekoliko večje potrebe po vnosu živil, bogatih s fosforjem (5).

Vnos fosforja v Evropi je 1000–2000 mg na dan. To pomeni, da priporočeno količino fosforja zlahka zaužijemo z raznoliko in uravnoteženo prehrano (5).

Opozoriti velja, da moramo biti poleg vnosa fosforja pozorni tudi na ustrezen vnos kalcija. Vnos fosforja ne sme bistveno presegati vnosa kalcija, da preprečimo motnje v absorpciji kalcija in uravnavanju hormonov (5).

ZAKLJUČEK

Tako kot pri odraslih tudi pri otrocih spremljanje in svetovanje ob kroničnih boleznih igra nadvse pomembno vlogo. Ob različnih simptomih poskušamo obvladovati dejavnike, ki vplivajo na potek bolezni, kot so spremljanje krvnega tlaka, urejenost krvnega sladkorja in zmanjševanje proteinurije. Klinični dietetik pomaga z nasveti pri zdravljenju slabokrvnosti, uravnavanju kalcija in fosforja v krvi ter zdravstvenovzgojnimi ukrepi v smeri ustreznega življenjskega sloga.

Ob tem ne gre pozabiti, da otrok ni pomanjšan odrasli ter

da se razvija in raste, zato je optimalen vnos makrohranil in mikrohranil nujen. Pomembno je, da določimo načrt in potek zdravljenja in zastavimo cilje. V obravnavo so neizogibno vključeni tudi starši. Celoten tim, ki vključuje zdravnika, medicinsko sestro in kliničnega dietetika, je ključen pri zdravstvenovzgojnem delu, prepoznavanju simptomov, posredovanju znanj in ugotavljanju otrokovih potreb.

LITERATURA

1. Battelino T, Kotnik P, Avbelj Stefaniya M. Motnje presnove vode in elektrolitov. In: Kržišnik C, ed. *Pediatrija*. 1^a ed Ljubljana: DZS; 2014. p. 106–18.
2. Ministrstvo za zdravje. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2007.
3. Horvat J, Novšak I. Zagotavljanje ustreznega hidriranja pri bolnem otroku. *Slov Pediatr*. 2019; 26: 66–71.
4. Novljan G, Battelino N, Kersnik Levart T. Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 111–37.
5. Fosfor. Nacionalni portal o prehrani. [cited 2021 June 10]. Available from: <https://www.prehrana.si/sestavine-zivil/minerali/fosfor>.
6. Rep M. Poučevanje kroničnega ledvičnega pacienta v predializnem in dializnem obdobju [diplomsko delo]. Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede, 2012. p. 25–30.

Avtor za dopisovanje:

Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klin. dietetike
Univerzitetni klinični center Maribor
Oddelek za prehrano in dietetiko
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-mail: mirjam.kolerhuzjak@ukc-mb.si

VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVI PEDIATRIČNIH BOLNIKOV Z MOTNJO V HOMEOSTAZI TEKOČINSKEGA, ELEKTROLITSKEGA IN KISLINSKO-BAZIČNEGA STANJA

THE ROLE OF THE RADIOLOGIST IN THE TREATMENT OF PAEDIATRIC PATIENTS WITH DISORDERS OF FLUID, ELECTROLYTE AND ACID-BASE HOMEOSTASIS

Matija Žerdin

Oddelek za radiologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

Bolezenska stanja, ki pripeljejo do motenj elektrolitov ali kislinsko-bazičnega ravnovesja, so pogosto posledica genetskih okvar, in se ne odražajo z dovolj velikimi spremembami v morfologiji organov, da bi bile vidne z ultrazvokom, magnetnoresonančno preiskavo ali računalniško tomografijo.

Kljub temu pa pri nekaterih bolezenskih stanjih radiolog lahko pomaga bodisi s potrditvijo in delno opredelitvijo npr. hormonsko aktivne tumorske spremembe ali z izključitvijo drugih bolezenskih sprememb v ciljnih organih. V prispevku prikazujemo nekaj takšnih stanj.

Ključne besede: slikovne preiskave, slikovne najdbe, motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja, elektrolitske motnje.

UVOD

V prispevku bomo obravnavali slikovne najdbe, na katere lahko naletimo pri bolnikih z motnjami v kislinsko-bazičnem ravnovesju, elektrolitskimi motnjami ali motnjami v homeostazi vode. Ker te motnje povzroča zelo raznolika skupina bolezenskih stanj, smo se osredotočili na tiste bolezni, ki povzročajo v organskih sistemih bolj značilne spremembe.

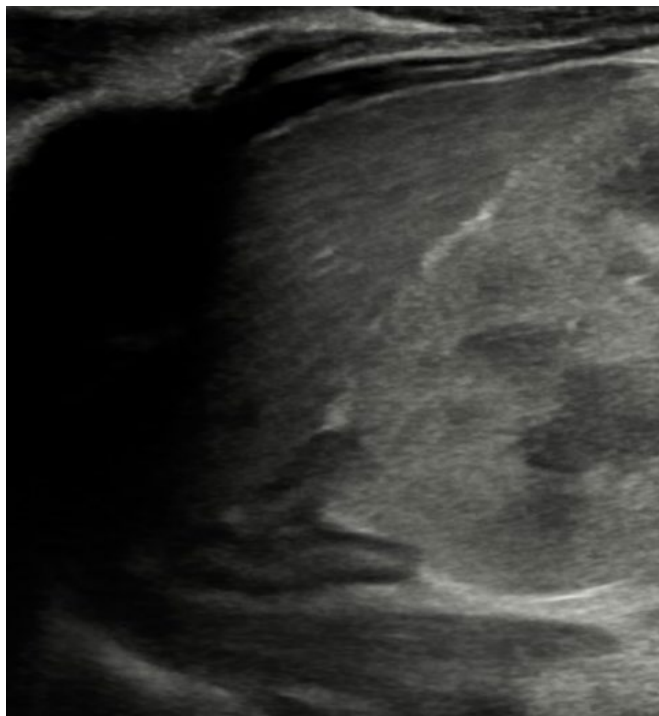
ABSTRACT

Diseases resulting in acid-base and electrolyte disorders are often caused by genetic errors that do not cause morphological changes detectable by radiological modalities (ultrasound, magnetic resonance imaging or computer tomography). However, in certain diseases, the radiologist can help either by confirming and partially defining e.g. hormonally active tumour changes or by excluding other pathology in the target organs. This article addresses the imaging findings in some of these conditions.

Key words: imaging investigations, imaging findings, disorders of acid-base balance, electrolyte disorders.

NADLEDVIČNA ŽLEZA

Prenatalno in neposredno po rojstvu sta nadledvični žlezi bistveno večji in na ultrazvočnem (UZ) posnetku bolj vidni kot kasneje v življenju, predvsem na račun funkcionalno hipertrofirane hipoehogenega korteksa in centralno hiperehogene sredice, zato se neonatalna nadledvična žleza dobro razlikuje od okolnega hiperehogenega maščevja (1).



Slika 1: Normalna nadledvična žleza pri novorojenčku. Vidna je oblika črke Y. Vir: slikovno gradivo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

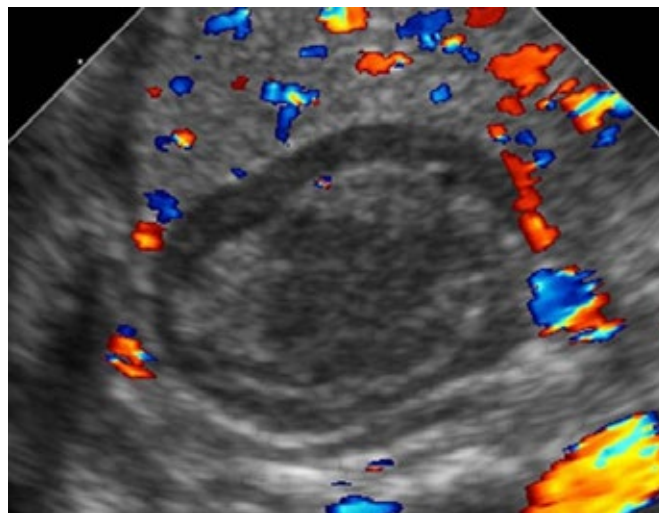
Nadledvični žlezi se nahajata nad ledvicama, medialno med jetri in spodnjo votlo veno (VCI), na desni strani oz. ob aorti na levi strani in imata obliko črke V, U, Z, X oz. Y. Kraki nadledvične žleze so debeli do 4 mm in imajo enakomerno, kvečjemu minimalno nagubano površino. Ob rojstvu sta dolgi od 0,9 cm do 3,0 cm.

Pri približno 3. mesecu starosti postane debelina korteksa približno enaka sredici, okoli 3. meseca in kasneje pa se korteks fiziološko stanjša, zato postane normalna nadledvična žleza z UZ po 6. mesecu starosti zelo slabo pregledna. Od te starosti naprej normalno nadledvično žlezo lažje prikažemo z magnetno resonanco (MRI) ali z računalniško tomografijo (CT) (1).

Neonatalna adrenalna krvavitev (NAK) in kongenitalna adrenalna hiperplazija (CAH)

Pri novorojenčkih lahko ob stresnih dogodkih (po težavnem porodu, perinatalni asfiksiji, sepsi, koagulopatiji ipd.) pride do **krvavitve v eno ali obe nadledvični žlezi**. Krvavitve navadno odkrijemo v prvih nekaj dneh po rojstvu in so v približno 70 % desnostranske, v 10 % pa obojestranske. Klinična slika NAK se lahko kaže s šokom, anemijo, palpatorno maso v trebuhu, zlatenico ali bolečinami v trebuhu (1,2). Večinoma se težave razrešijo brez dolgoročnih kliničnih posledic, ob težji obliki obojestranske krvavitve pa lahko pride do akutne in/ali kronične adrenalne insuficience (t. i. Waterhouse-Friderichsenov sindrom), ki se kaže kot šokovno stanje in ne kot motnja v ravnovesju.

elektrolitov (1)



Slika 2: Neonatalna adrenalna krvavitev. Vidna je večja hipoehogena sprememba v nadledvični žlezi. Vir: radiopaedia.org.

Na UZ vidimo krvavitev v nadledvično žlezo kot retroperitonealno, sprva izo- ali rahlo hiperehogeno, z dopplersko preiskavo in na ultrazvoku s kontrastom (angl. contrast enhanced ultrasound, CEUS) vidno neprekrvljeno maso. Njen videz postaja v naslednjih dneh, ko se hematoma organizira, bolj kompleksen. Tipično gre za septirane hipoehogene tekočinske kolekcije, ki se v nekaj tednih resorbirajo. Na MRI je v akutni fazi sprememba na T1-uteženi sekvenci (T1WI) lahko hiperintenzivna, na T2*-uteženi sekvenci (T2*WI) pa lahko vidimo hemosiderinski artefakt. Po resorpciji hematoma lahko nadledvična žleza postane atrofična, v njej pa najdemo kalcifikacije (najlažje vidne na CT) ali ciste, čeprav najpogosteje ne kaže nobenih bistvenih kroničnih morfoloških sprememb (1,2).

Glavna diferencialna diagnoza NAK so nevroblastom, prirojena adrenalna hiperplazija in ekstralobarna bronhopulmonalna sekvenciacija, zato moramo takšno najdbo slikovno dodatno opredeliti z MRI oz. jo spremljati čez 2–6 tednov (pri čemer pričakujemo zmanjševanje NAK).

CAM je posledica avtosomno recesivne napake v vsaj enem od številnih encimov, odgovornih za proizvodnjo aldosterona in kortizola, zato na ravni hipofize pride do kompenzatornega povišanja adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar povzroči hipertrofijo nadledvične žleze in preusmeritev povečane proizvodnje steroidov v androgensko pot (1,2).

Klinično na CAH v klasični obliki posumimo pri genetsko ženskih novorojenčkih z dvoumno oblikovanim spolovilom (hipertrofijo klitorisa in povečanjem labioskrotalnih gub), pri obeh spolih pa se klinično izrazi po 5–10 dneh še kot šok in presnovna acidoza, ki sta posledica hude dehidracije zaradi bruhanja ter izgube vode in soli ob odsotnosti aldosterona.

S slikovnim diagnosticiranjem tipično najdemo obojestransko povečani (> 20 mm) nadledvični žlezi z zadebeljenimi kraki (> 4 mm), ki so izrazito nagubani (»cerebriformno« spremenjena nadledvična žleza je specifična najdba za CAH). Ob tem iščemo tudi prisotnost oz. odsotnost moških ali ženskih spolovil in po potrebi opravimo še genitografijo, s katero prikažemo svetlino nožnice in komunikacijo s sečnim mehurjem. V testisih so zaradi androgene stimulacije v 95 % prisotni obojestranski dobro prekrvljeni otočki ektopičnega adrenalnega tkiva (*angl.* adrenal rests), ki se ob ustreznem hormonskem zdravljenju s kortikosteroidi sčasoma prenehajo povečevati ali celo regredirajo, a praviloma ne izginejo.

Ob nezadostnem hormonskem zdravljenju CAH pride do prezgodnjega zapiranja rasti, kar lahko na rentgenskem (RTG) posnetku vidimo kot neujemanje med dejansko starostjo in kostno starostjo.

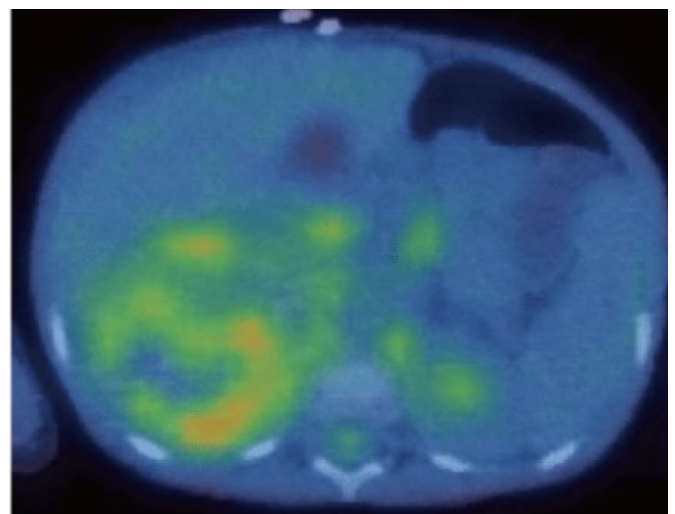


Slika 3: Povečana, zadebeljena in cerebriformno nagubana nadledvična žleza pri CAH. Vir: radiopaedia.org.

Tumorske spremembe nadledvične žleze: nevroblastom, adrenokortikalni karcinom, adenom

Nevroblastom je maligni tumor simpatičnih ganglijev in najpogostejši zunajlobanjski solidni tumor pri otrocih. Mediana starost ob diagnozi je približno 1–1,5 leta. Po 7. letu starosti je redek, a se, sicer izjemno redko, lahko pojavi tudi pri odraslih ali starostnikih. Fetalna oz. kongenitalna oblika nevroblastoma v 90 % vznikne v nadledvičnih žlezah in ima praviloma izvrstno napoved izida, ker pogosto spontano regredira. Celokupno v otroštvu približno 40 % nevroblastomov vznikne v nadledvični žlezi, približno 30 % v ekstraadrenalnem retroperitoneju, do 20 % v posteriornem mediastinumu, preostanek pa na vratu in v mediastinumu. Prognostično je pomembno, ali gre za tip bolezni 4S oz. MS, ki pogosto spontano izgine, oz. ali je

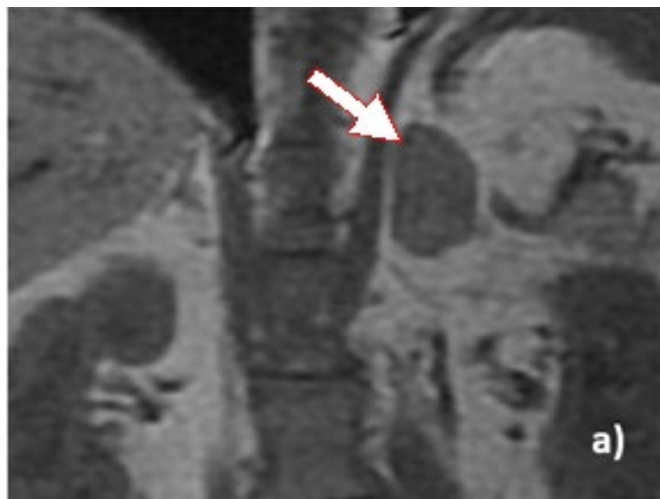
pomnožen MYCN onkogen (kar močno poslabša napoved izida bolezni). Asociacije z različnimi sindromi so redke. Klinična slika je zelo raznolika. Čeprav se najpogosteje kaže kot neboleča tipna masa v trebuhu, niso redke klinične slike s slabim počutjem, povišanimi vrednostmi vnetnih parametrov, izgubo telesne teže, paraneoplastično povzročenimi nevrološkimi izpadi (npr. Hornerjev sindrom, opsoklonus-mioklonus, cerebelarna ataksija), hipertenzijo ali vodeno drisko s hipokalemijo (1).



Slika 4: Zgoraj – CT trebuha z veliko heterogeno spremembo v desni nadledvični žlezi (nevroblastom), ki vsebuje kalcifikacije. Spodaj – nevroblastom z zasevki, prikazan s pozitronsko emisijsko tomografijo s fluorodeoksiglukozo (FDG PET-CT). Vir: radiopaedia.org.

Na slikovnih posnetkih UZ oziroma MRI pogosto vidimo veliko maso v nadledvični žlezi, ki praviloma vsebuje kalcifikacije (najbolje vidne na CT), sega preko mediane ravnine na drugo stran, lahko vrašča v neuroforamne ter obrašča in odriva priležne žilne strukture. V 60 % so ob diagnozi že prisotni zasevki, najpogosteje v kosteh, jetrih, bezgavkah ali v mehkih tkivih.

Metajodobenzilguanidin (MIBG) je noradrenalinski analog, zato je scintigrafija z na MIBG vezanim jodom-123 za kateholaminske tumorje (npr. neuroblastom, feokromocitom, karcinoid) specifična preiskava, ki dobro prikaže žarišča v celotnem telesu. V kombinaciji s enofotonsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (SPECT-CT) jo uporabljamo za diagnosticiranje, staging in sledenje pri neuroblastomu in drugih tumorjih, ki proizvajajo kateholamine. Tumorje, ki ne privzemajo MIBG, lahko prikažemo s pozitronsko emisijsko tomografijo s fluorodeoksiglukoza (FDG PET-CT).



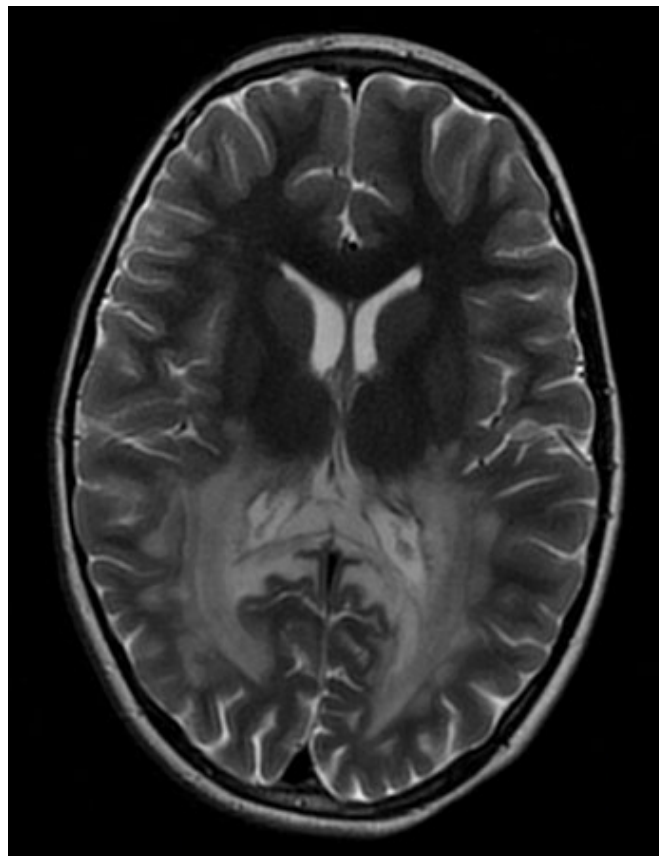
Slika 5: Adenom leve nadledvične žleze, prikazan na *in-phase* (a) in na *out-of-phase* (b) T1 uteženi sekvenci. Značilno je znižanje signala v adenomu zaradi prisotnosti znotrajceličnega maščevja. Vir: radiopaedia.org.

Adrenokortikalni karcinom se najpogosteje kaže s klinično sliko virilizacije ali Cushingovega sindroma. Mediana starost ob diagnozi je 4 leta. Znana je asociacija s Li-Fraumenijevim in Beckwith-Wiedemannovim sindromom. Prognostično so najpomembnejši velikost oz. masa tumorja ob diagnozi in odsotnost zasevkov.

Na slikovnodiagnostičnih posnetkih se kaže kot velika (> 7 cm), nehomogena in dobro omejena masa s tankim robom, ki se po vbrizganju kontrasta poslabša. Vsebuje centralno zvezdasto žarišče, ki je najbolj vidno na posnetku MRI ali CT. V 70 % vsebuje kalcifikacije; lahko vrašča v VCI, pri do 50 % primerov pa so ob diagnozi prisotni tudi zasevki v pljučih, jetrih ali bezgavkah (1).

Adenom nadledvične žleze se kaže kot manjša (< 4 cm) žariščna sprememba v nadledvični žlezi, ki vsebuje bodisi makroskopsko ali mikroskopsko maščevje (oboje lahko specifično potrdimo na MRI-sekvencah s supresijo maščevja ali na *in-phase* in *off-phase* sekvencah). Večina je hormonsko neaktivnih, aktivni pa lahko povzročajo bodisi Cushingov sindrom, Connov sindrom ali virilizacijo (1,2).

Adrenolevkodistrofija (ALD-X) je večsistemska bolezen, ki je posledica mutacij v genu *ABCD1*, odgovornem za normalno delovanje membrane peroksisomov, zaradi česar celice ne morejo uporabljati zelo dolgoverižnih maščobnih kislin (VLCFA). Slednje postopoma pripelje do vnetja, ki se v klasični klinični sliki izrazi s propadom mielina, odpovedjo nadledvične žleze (Addisonova bolezen) in disfunkcijo Leydigovih celic. Deduje se preko kromosoma X, zato so največkrat prizadeti fantje, dekleta pa so bodisi nosilke ali prizadete v precej blažji obliki (3).



Slika 6: Simetrične hiperintenzivne spremembe parietalno v beli možganovini v sklopu adrenolevkodistrofije. Vir: slikovno gradivo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Obstaja več različnih fenotipov, klasično pa gre za fantke, ki se sprva razvijajo normalno, nato pa v starosti nekaj let pride do hitro napredujoče nevrološke okvare, ki pripelje do vegetativnega stanja ob hkrati prisotni adrenalni insuficienci. Klinična slika se lahko manifestira šele v odraslosti. V tem primeru je tudi nadaljnje napredovanje bolezni nekoliko počasnejše.

Na slikovnodidiagnostičnih posnetkih so najbolj značilne obsežne simetrične in zlivajoče se demielinizacijske spremembe v beli možganovini, ki se sprva nahajajo predvsem posteriorno parieto-okcipitalno in v zadnjem delu kaloznega korpusa ter se postopno povečujejo in zajamejo večji del bele možganovine.

TUMORJI OBŠČITNIČNIH ŽLEZ

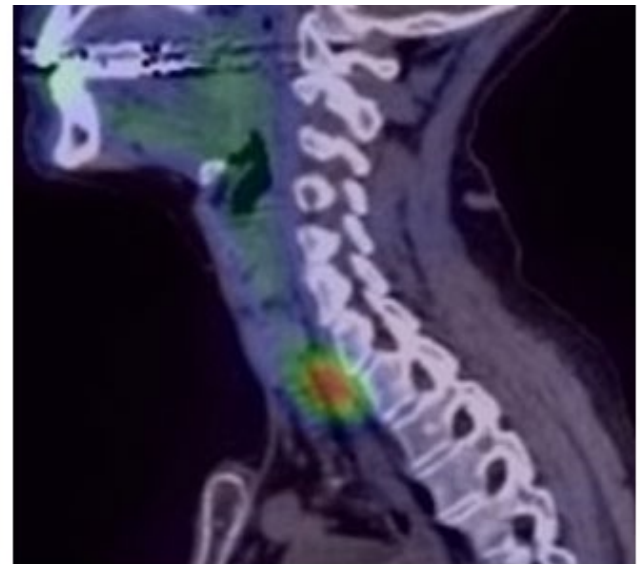
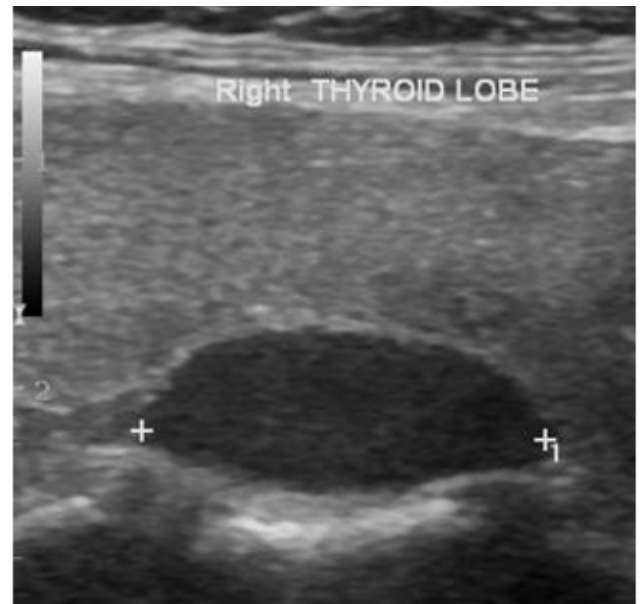
Adenomi paratiroidnih žlez so v otroštvu precej redkejši kot v odraslosti. Hormonsko aktivni adenomi izločajo parathormon, kar se klinično kaže kot hiperkalcemija, splošna mišična oslabelost, bolečine v kosteh in znižana kostna gostota, ter lahko pripeljejo tudi do zlomov. Ob tem so lahko prisotne tudi motnje razpoloženja (npr. depresija).

Večina adenomov paratiroidnih žlez se nahaja tik pod ščitnico ali tik za njo, do 15 % pa na ektopičnih lokacijah, npr. v mediastinumu, ob karotidah ali pa v parenhimu ščitnice (4).

Normalne obščitnice so velike približno 2–3 mm in jih na UZ vratu pogosto spregledamo. Tumorje, večje od 1 cm, lahko na UZ v primerjavi s ščitnico zaznamo kot hipoehogene, dobro omejene ovalne ali okrogle spremembe, ki so prekrvljene z lastno polarno arterijo (tj. nimajo hilarne prekrvitve). Na mikrovaskularnem doplerju je viden periferni tip prekrvitve. Neredko so v primerjavi s ščitnico hipervaskularni. Ciljno jih lahko dokažemo z nuklearnimi preiskavami s tehnejem Tc-99m sestamibi (ponavadi v kombinaciji s CT ali MRI za sočasen prikaz anatomije).

Kot slikovna metoda izbire je zaradi visoke prostorske ločljivosti in dobre preglednosti anatomije vratu najbolj občutljiva preiskava t. i. 4D CT paratiroidnih žlez, ki jo izvedemo v več fazah in zajame celotno področje od angulusa spodnje čeljusti navzdol do karine sapnika (4).

Diferencialnodiagnostično pridejo v poštev bezgavke, ekcentrični tiroidni nodul, ektopično tiroidno tkivo, žile ali ciste, precej redkejši kot adenom pa je pri otrocih karcinom paratiroidnih žlez, ki ga s slikovnim diagnosticiranjem ne razlikujemo nujno od adenoma in ga diagnosticiramo šele na zamrzlem rezu med operativnim posegom.



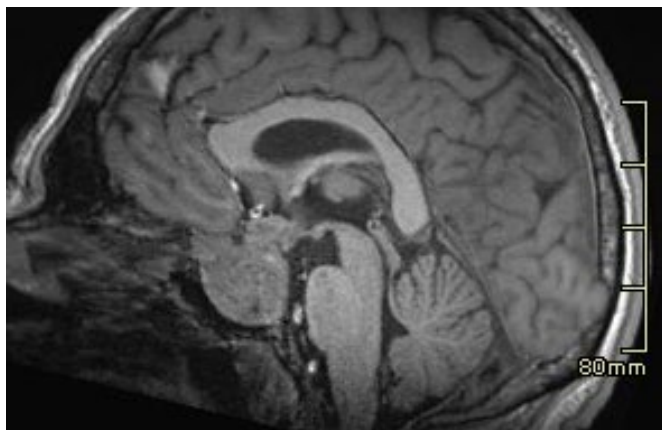
Slika 7: Zgoraj – hipoehogen adenom obščitnice na UZ; spodaj – paratiroidni adenom, prikazan z enofotonsko izsevnno tomografijo z računalniško tomografijo (SPECT-CT). Vir: radiopaedia.org.

PATOLOGIJA V SUPRASELARNEM PODROČJU MOŽGANOV

Na področju turškega sedla se lahko pojavljajo zelo različni **tumorji**, npr. adenomi hipofize, kraniofaringeomi, meningeomi, švanomi, gliomi optične kiazme, tumorji zarodnih celic, zasevki ter dermoidna, epidermoidna in Rathkejeva cista (3,5).

Ovisno od umeščenosti, velikosti in hormonske aktivnosti razlikujemo med spremembami, ki klinično povzročajo težave zaradi svoje velikosti – bodisi zaradi pritiska na optično kiazmo ali hipofunkcijo hipofize zaradi pritiska nanjo, ali pa so klinične težave posledica avtonomnega izločanja hormonov ene ali več osi hipofize. Klinična slika je torej lahko izredno raznolika in vključuje:

- 1) izpade v vidnem polju;
- 2) hipofunkcijo hipofize, ki se v neonatalnem obdobju kaže kot hipoglikemija, v nadaljevanju pa kot nizka rast in upočasnen spolni razvoj, amenoreja ali diabetes insipidus;
- 3) znake povišanega znotrajlobanjskega tlaka;
- 4) pri hormonsko aktivnem adenomu hipofize izločanje enega ali več nadzornih hormonov (prolaktin, rastni hormon, ACTH, TSH).



Slika 8: Makroadenom hipofize. Vir: slikovno gradivo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Ob kliničnem sumu na tumorsko spremembo v področju turškega sedla je slikovnodidiagnostična metoda izbire MRI glave s kontrastnim sredstvom (KS) oz. kombinacija MRI in CT za prikaz celotne možganovine, vključno s turškim sedlom. Ob velikem kliničnem oz. laboratorijskem sumu na hormonsko aktivni mikroadenom hipofize (ki ga na običajnem MRI glave ne zaznamo vedno) je smiselno opraviti še ciljno MRI hipofize, saj jo pokaže v precej večji resoluciji. Tako standardna MRI preiskava glave kot MRI hipofize trajata približno 45 minut (brez anestezije), zato jih v praksi ne izvajamo v istem dnevu.

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) se pri otrocih lahko pojavi v sklopu infekcijskega dogajanja (meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, HIV), po poškodbi možganovine ali tumorjih (predvsem hipotalamusa), ob boleznih pljuč (pljučnice, bronhilitisi) ter po določenih zdravilih (npr. ob kemoterapiji limfomov z vinkristinom) (1,3,6).

Diagnosticiranje SIADH primarno sloni na endokrinološkem laboratorijskem testiranju. Ob sumu na patološko dogajanje v možganih je smiselno opraviti CT ali MRI glave s KS za izključitev morebitne žariščne patologije, npr. tumorjev, morebitnih poškodb možganovine, sprememb ob encefalitisu, ali za oceno prisotnosti možganskega edema. Spremembe v drugih organskih sistemih (ledvice, pljuča, ščitnica) lahko poskusimo opredeliti z UZ, RTG, CT ali MRI.

LEDVIČNA PATOLOGIJA

Akutna tubulna nekroza (ATN)

Ishemična ali nefrotoksična poškodba ledvice (protivirusna terapija, kemoterapija, imunosupresivi, radiooporna kontrastna sredstva) lahko povzroči luščenje celičnih elementov, ki prehodno zamašijo tubule in povzročijo akutno ledvično okvaro. Ta ima sprva anurično fazo, ki ji čez nekaj dni sledi poliurična faza, v sklopu katere lahko pride do hiponatremije in drugih elektrolitskih motenj.



Slika 9: Koronarna preiskava z računalniško tomografijo (CT), opravljena 24 ur po vbrizganju kontrastnega sredstva. Kontrast se še vedno ne izloča v votli sistem in ostaja v parenhimu. Vzorec obarvanja parenhima je izrazito patološki in nehomogen. Vir: radiopaedia.org.

Na UZ je videz takšnih ledvic nespecifičen – lahko so videti normalno, lahko pa so nekoliko večje ali bolj ehogene, kot je normalno za starost (7).

Na nativni preiskavi CT ali MRI (če je bolnik v preteklih dneh prejel kontrastno sredstvo v sklopu predhodne preiskave CT ali MRI) v zgodnjih fazah ATN vidimo »zapozneli

nefrogram» brez izločanja kontrasta v votli sistem, še celo po 24 urah (t. i. perzistentni nefrogram). Vendar pa teh preiskav v sklopu ledvične odpovedi praviloma ne izvajamo, ker lahko (RTG) radioopačna jodna kontrastna sredstva ledvično funkcijo dodatno poslabšajo, gadolinijeva (MRI) kontrastna sredstva pa lahko ob prisotnosti ledvične odpovedi povzročajo nefrogeno sistemsko sklerozo, ki je nepopravljiv neželeni učinek gadolinijevih kontrastnih sredstev, klinično podoben sklerodermi. Z UZ s kontrastom (CEUS) (ki je sicer neškodljiv za ledvice) teh sprememb ne moremo prikazati, saj zaradi velikosti mehurčkov ne prehajajo preko glomerulne membrane in so zato neprimerni za oceno izločanja kontrasta v votli sistem.

Ko se po poliurični fazi funkcija ledvic relativno normalizira, so ledvice na slikovnodiagnosticskih posnetkih pogosto brez posebnosti.

Bolezni, ki že v otroštvu lahko pripeljejo do kronične ledvične insuficience

A) Prirojene anomalije – aplazija, hipoplazija, displazija, refluksna nefropatija, obstruktivna nefropatija, posteriorne uretralne valvule, bolezni s policistično prizadetostjo ledvic

Ta skupina predstavlja večino stanj (približno 60 %), ki pripeljejo do kronične ledvične insuficience v otroštvu. Pri teh stanjih lahko s slikovnim diagnosticiranjem postavimo diagnozo, spremljamo odziv na kirurško zdravljenje in ugotavljamo morebitne zaplete. V prispevku ne bomo obravnavali vseh sprememb, ampak se bomo osredotočili na najbolj zanimive.

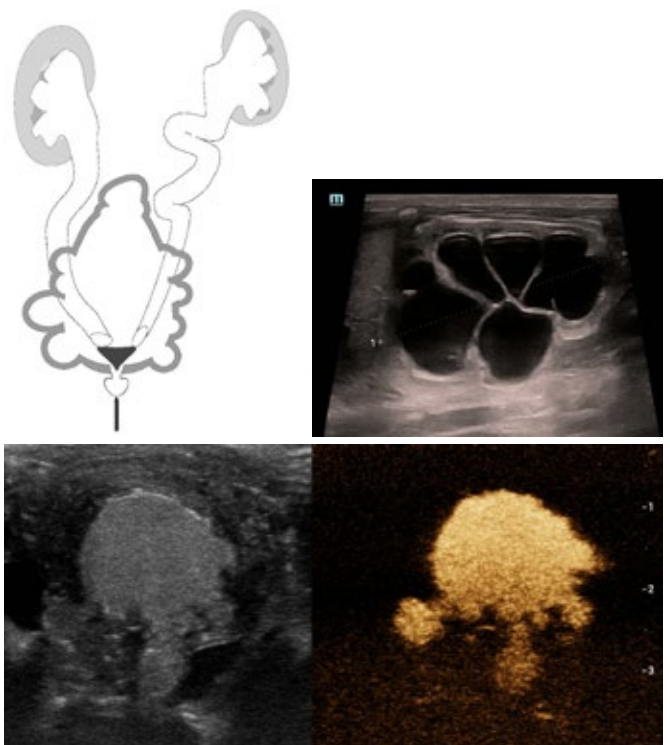
Vezikoureterni refluks (VUR) in refluksna nefropatija

VUR je razmeroma pogosta prirojena anomalija ledvic, ki se lahko pojavlja samostojno ali v sklopu različnih drugih prirojenih ledvičnih anomalij (npr. podvojen votli sistem z anomalnim vtočiščem v mehur, posteriorne uretralne valvule, ektopično ležeča ledvica itd.). Pri otrocih s klinično sliko pielonefritisa odkrijemo refluks v približno 25–40 %, zato je smiselno po prebolelem pielonefritisu opraviti ultrazvočno mikcijsko cistografijo (UMCG) za oceno prisotnosti VUR. Pojavnost VUR je zmeroma povišana tudi pri bolnikih s ponavljajočimi se vnetji spodnjih sečil (1).

Alternativne slikovne metode so klasični RTG mikcijski cistouretrogram (MCUG), ki se ga zaradi sevanja poslužujemo le redko (npr. ko je zelo pomemben preoperativni prikaz poteka sečevodov). Od slikovnega diagnosticiranja pri bolnikih z VUR praviloma opravimo še scintigrafsko ali MRI oceno deleža glomerulne filtracijske funkcije obeh ledvic.

Posteriorne uretralne valvule (PUV) (1/8000 moških dojenčkov) so prirojene zožitve v poteku uretre, zaradi katerih je že intrauterino močno oteženo odtekanje urina v plodovnico. Najdemo jih izključno pri fantkih; zožitev predstavljajo membrane ali zožitev v poteku sečnice skozi prostato. Zaradi visokega tlaka v mehurju pride do hipertrofije in divertikuloze stene mehurja, refluksa urina v eno ali obe ledvici, megauretra in refluksne nefropatije. Opisane spremembe so dobro vidne na UZ/ UMCG, MRI ali na MCUG, vidimo pa tudi razširjen proksimalni del sečnice ter abruptno zožitev in nato ozek distalni del sečnice (1).

Zaradi majhnega volumna izločenega urina pride lahko do oligohidramnija, kar pomeni tveganje hipoplazije pljuč.



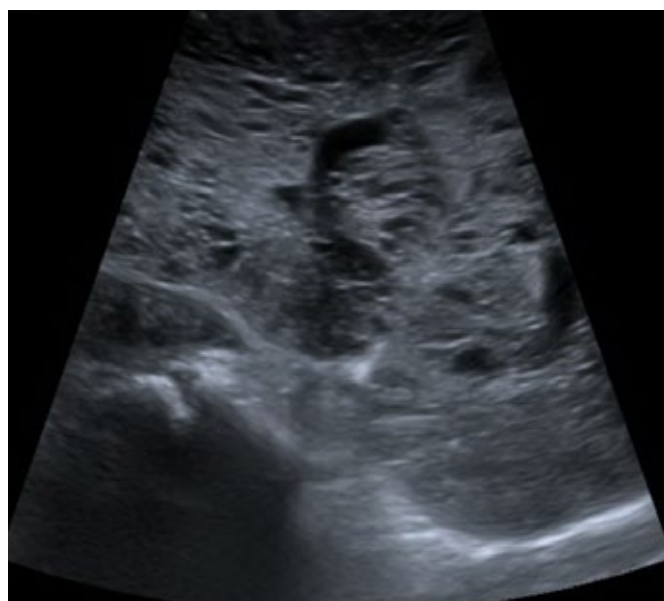
Slika 10: A – shematika patologije pri posteriornih uretralnih valvulah; B – hidronefroza visoke stopnje ob posteriornih uretralnih valvulah; C – divertikli sečnega mehurja. Vir: Wikipedia (A), slikovni arhiv Radiološkega oddelka Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (B, C).

Postnatalno lahko valvule urolog razreši s tankim endoskopom, a otroci v približno 40 % še vedno razvijejo kronično ledvično insuficienco, ki se pojavi bodisi v prvih mesecih življenja ali (po prehodnem izboljšanju funkcije) v najstniških letih. Boljšo napoved izida glede kronične ledvične insuficience imajo otroci z refluksom v samo eno ledvico, ki je praviloma že ob rojstvu nepopravljivo okvarjena, a je votli sistem takšne ledvice dovolj komplianten, da drugo ledvico zaščiti pred refluksom. Kar 75 % otrok ima kronično okvarjen sečni mehur, pogoste pa so tudi motnje plodnosti. Smrtnost otrok s hipoplastičnimi

pljuči je praktično 100 %, zato ob prenatalno ugotovljenih PUV ponekod izvajajo amniotomije ali vstavijo veziko-amnijski šant (fetalna operacija).

Avtosomna recesivna policistična bolezen ledvic (ARPBL) je redka dedna bolezen zaradi AR mutacije gena *PKHD1* na 6. kromosomu s pojavnostjo 1/20.000–50.000, ki enako pogosto prizadene fantke in deklice. Mikroskopsko vidimo drobne (sprva nekaj μm , kasneje mm) velike ciste v distalnih tubulih in zbiralcih. Ob tem so v večji ali manjši meri izraženi tudi jetrna fibroza, biliarni hamartomi ali Carolijeva bolezen (1,8,9). Glede na stopnjo prizadetosti ledvičnih tubulov in starost ob pričetku težav razlikujemo perinatalno, neonatalno, infantilno in juvenilno obliko, ki imajo različno klinično sliko:

- perinatalna: 75 % otrok umre v 24 urah po rojstvu zaradi pljučne hipoplazije, ki je posledica intrauterine ledvične insuficience in oligohidramnija; prisotna je kvečjemu minimalna jetrna fibroza;
- neonatalna: minimalna jetrna fibroza, zgodnja ledvična odpoved; klinično sta že ob rojstvu tipni ogromni (lahko več kot 20 cm veliki) mikrocistično spremenjeni ledvici;
- infantilna: mikrocistično spremenjeni ledvici s počasnejšo potekajočo obliko ledvične insuficience, zmerna periportalna jetrna fibroza;
- juvenilna: izrazita jetrna ciroza s portalno hipertenzijo, splenomegalijo in portokavalnimi anastomozami, relativno najmanj prizadeta ledvična funkcija.



Slika 11: Mikrocistične spremembe v močno povečani in hiperehogeni ledvici z zabrisano kortikomedularno diferenciacijo pri bolnici z avtosomno recsivno policistično boleznijo ledvic. Vir: slikovni arhiv Radiološkega oddelka Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

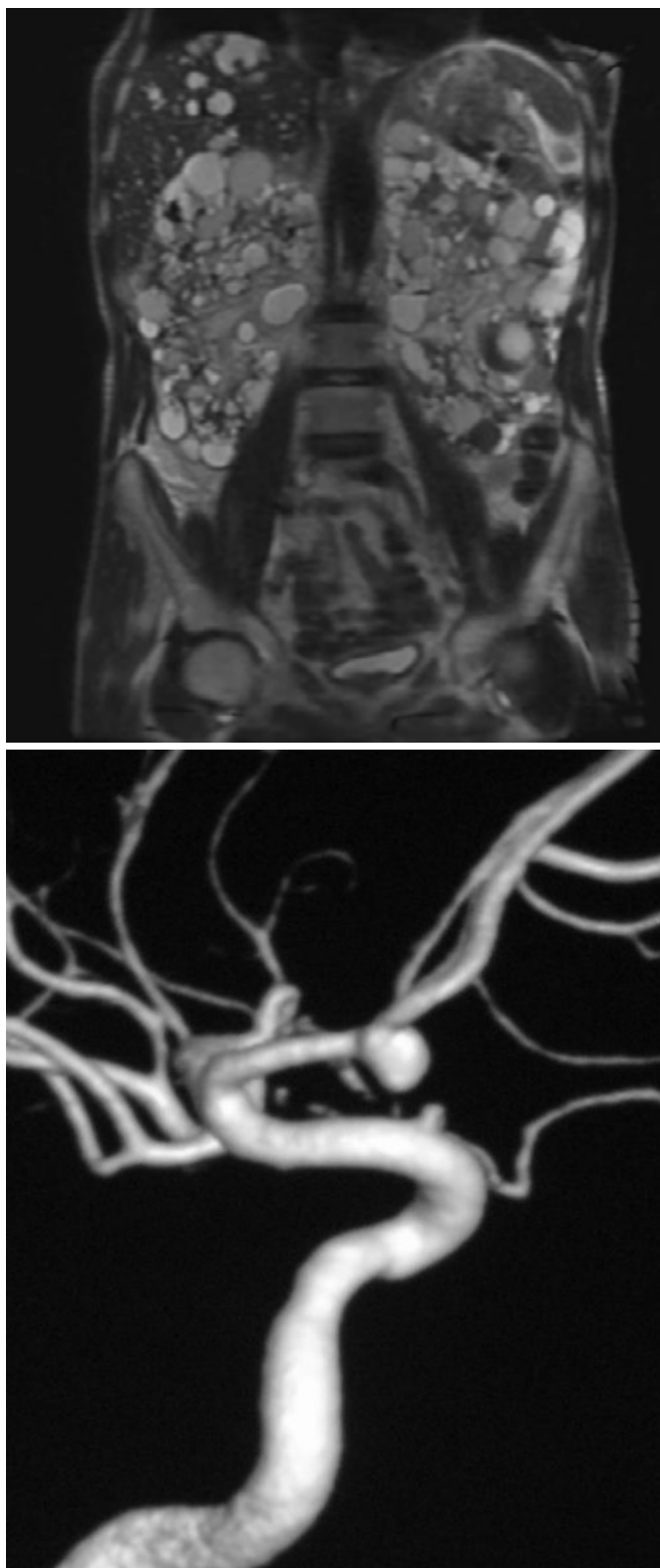
Na UZ in MRI lahko že prenatalno zaznamo oligohidramnijo. Ledvici sta izredno povečani s hiperehogenim korteksom ter sprva še hipoehogenimi piramidami, sčasoma pa tudi piramide postanejo hiperehogene in kortikomedularna diferenciacija se zabriše. Ob rojstvu so ciste lahko tako drobne, da z UZ sondo ne razlikujemo posameznih mikrocist, kasneje pa postanejo posamezne ciste večje, a le redko presežejo 1 cm. UZ in MRI prikažeta tudi jetrno fibrozo, znake portalne hipertenzije, cirozo in cistične razširitve žolčnih vodov (Carolijeva bolezen) (9).

Avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic (ADPBL)

Pri tej obliki bolezni se v sprva morfološko normalnih ledvicah počasi pojavljajo vse bolj številne, do nekaj cm velike ledvične ciste, ki v naslednjih desetletjih postopoma skoraj povsem nadomestijo parenhim obeh ledvic. Ledvici sta sprva normalne velikosti, a sčasoma postaneta multicistično spremenjeni in močno povečani. Prve ciste se lahko pojavijo že v otroštvu. Morfološko jih v tej starosti ne moremo razlikovati od enostavnih kortikalnih cist, postopno pa se njihovo število povečuje. Večina pediatričnih bolnikov nima očitnih kliničnih težav, lahko pa je pri njih prisotna mikroalbuminurija ali arterijska hipertenzija. V odraslosti lahko pride do kronične ledvične insuficience in arterijske hipertenzije (slednja je prisotna pri približno 80 % odraslih z ADPBL) (1,8).

Dodatne najdbe pri ADPBL so lahko še ciste jeter (pri 75 % odraslih), trebušne slinavke (pri 10 % odraslih), vranice, jajčnikov, prostate ali seminalnih veziklov. Pri približno 10 % odraslih bolnikov z ADPBL so prisotne tudi anevrizme možganskega žilja (v splošni populaciji je razširjenost približno 3 %). Pri bolnikih z ADPBL, pri katerih je sorodnik z ADPBL že imel možgansko anevrizmo, se razširjenost anevrizem poveča na približno 20 %. Dodatne asociacije z ADPBL so še divertikuloza kolona, bikuspidna aortna zaklopka, prolaps mitralne zaklopke, disekcija aorte in biliarni hamartomi jeter.

Slikovno diagnosticiranje ledvic je v otroštvu najlažje izvedljivo z UZ, le redko je potrebna MRI. Bolnike spremljamo z rednimi letnimi UZ in laboratorijskimi kontrolnimi pregledi. V kliničnih raziskavah ugotavljajo korelacijo med meritvami kumulativnega volumna obeh ledvic (*angl.* total kidney volume, TKV), izmerjenega na posnetku UZ ali MRI, in napredovanjem bolezni (8).



Slika 12: Obsežne makrocistične spremembe v ledvicah in jetrih. Možganska anevrizma, prikazana s tehniko magnetnoresonančne angiografije (MRA) TOF. Vir: radiopaedia.org.

Ob ocenjenem visokem tveganju možganske anevrizme lahko možganske arterije prikažemo z magnetnoresonančno angiografijo (MRA) – v tem primeru praviloma opravimo brezkontrastno sekvenco »time-of-flight« (TOF), ki je primerna tudi pri bolnikih z okvarjeno

ledvično funkcijo – ali s CT-angiografijo (CTA) možganskih arterij. Mnenja glede presejalne vloge MRA TOF pri brezsimptomnih bolnikih s ADPBL so deljena, predvsem zaradi iatrogenih tveganj ob intravaskularnem zdravljenju pri neprizadetih bolnikih (10,11).

B) Glomerulne bolezni – žariščna segmentna glomeruloskleroza, hemolitično-uremični sindrom (HUS), sekundarni glomerulonefritis (npr. ob sistemskem eritematoznem lupusu (SLE))

Ta skupina bolezni predstavlja 10–20 % primerov kronične ledvične insuficience v otroštvu. Za vse glomerulne bolezni je značilno, da na UZ ob akutnem zagonu bolezni vidimo edematozni, povečani ledvici z izrazito hiperehogenim in zadebeljenim parenhimom ter povišanim rezistenčnim indeksom ($RI > 0,70$ – $0,90$). Spremembe so najbolj izrazite pri HUS. Če gre za potencialno reverzibilen vzrok (npr. HUS, glomerulonefritis v sklopu SLE), se morfološke spremembe ob izboljševanju klinične slike postopno normalizirajo. Poleg opisanih ledvičnih sprememb so lahko prisotni še hepatomegalija, splenomegalija, ascites ali plevralni izliv (12).

C) Ostale bolezni – cistinoza, oksaloza, Alportov sindrom; medularni cistični bolezenski kompleks oz. nefronoftiza

Cistinoza je izredno redka ($1/200.000$) avtosomno recesivna lizosomska bolezen kopičenja in eden dednih razlogov za ledvični Fanconijev sindrom (ob galaktozemiji, Wilsonovi bolezni, Lowejevem sindromu). Zaradi okvare gena pride do kopičenja cistina v lizosomih. Klinično razlikujemo infantilno obliko (95 % primerov s hitro napredujočo ledvično insuficienco), juvenilno obliko s počasneje napredujočo ledvično okvaro (5 %), obstajajo pa tudi sporadični primeri z začetkom v odraslosti s prizadetostjo roženic in brez ledvične okvare. Otroci ne pridobivajo telesne teže, imajo poliurijo in z urinom izgubljajo elektrolite, predvsem kalij, kalcij in fosfor, ter imajo presnovno acidozo (13). Postopno pride do okvar več organskih sistemov. Te so:

- napredujoča ledvična okvara z izgubo elektrolitov ter renalno tubulno acidozo tipa 2 in kalciurijo s pojavom ledvičnih kamnov;
- miopatija z oslabelostjo in atrofijo predvsem distalnih mišičnih skupin;
- osteomalacija oz. rahitis;
- okvara roženice.

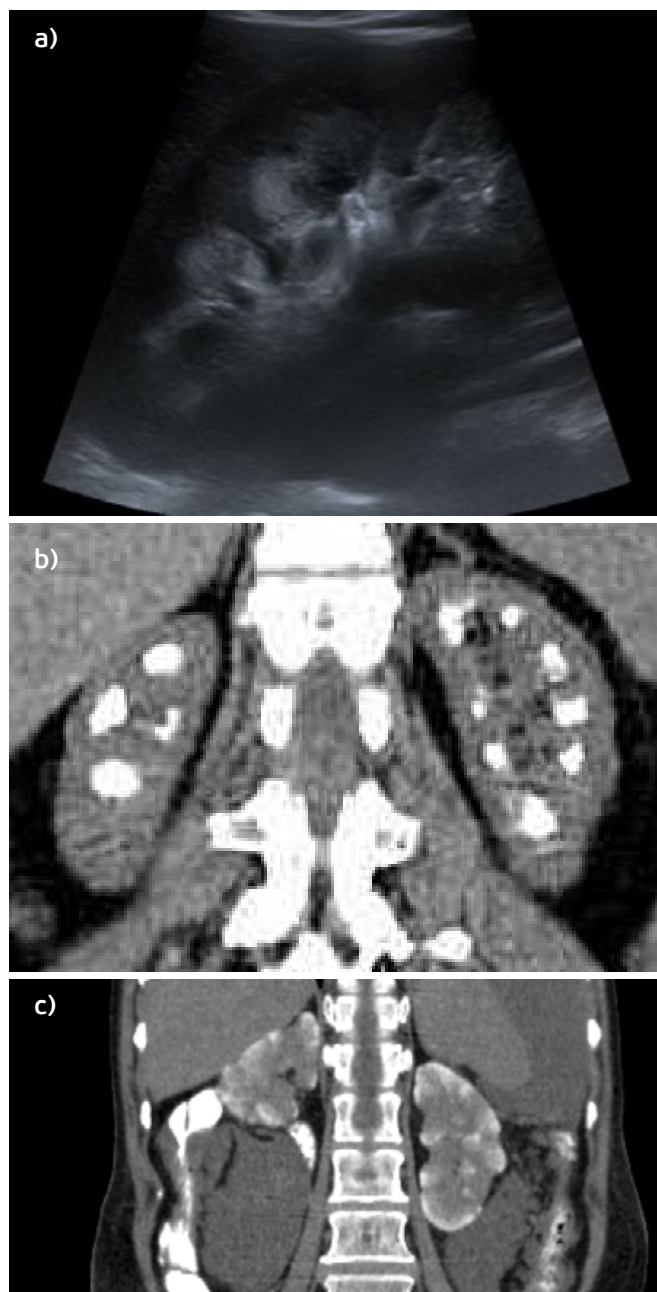
V ledvicah lahko najdemo znake renalne medularne nefrokalcinoze ali ledvične kamne, na okostju pa znake rahitisa oz. osteomalacije.

Oksaloza oz. **hiperoksalurija** je lahko primarna ali sekundarna. **Primarna hiperoksalurija** je AR bolezen, ki povzroča okvaro v sistemu jetrnih transaminaz s povečanim izločanjem oksalata preko ledvic in pospešeno precipitacijo kalcija v ledvičnem parenhimu s kalcifikacijo ledvičnega parenhima (nefrokalcinozo), nefrolitiazio in zgodnjo ledvično odpovedjo (14).

Nefrokalcinoza je stanje, pri katerem prihaja do odlaganja kalcijevih soli bodisi v ledvični **meduli** oz. ledvičnih piramidah (pogostejša oblika), **korteksu** (približno 20-krat redkejša oblika) ali obeh (**globalna** nefrokalcinoza). Diferencialna diagnoza medularne in kortikalne oblike nefrokalcinoze je obsežna (Tabela 1). Nekatera od naštetih stanj lahko povzročijo tudi **nefrolitiazio** (1,15).

Tabela 1: Diagnosticiranje medularne in kortikalne nefrokalcinoze.

Medularna nefrokalcinoza	Kortikalna nefrokalcinoza
hiperparatiroidizem, hipertiroidizem ali hipotiroidizem	po ledvični kortikalni nekrozi v sklopu šoka, ledvičnega infarkta, zavrnitvi presajene ledvice, hemolitično uremični sindrom itd.
medularna spužvasta ledvica (praviloma klinično brezsimptomna najdba)	kronični glomerulonefritis
Renalna tubulna acidoza tipa 1	Vezikoureterni refluks, kronični pielonefritis
prekomerno uživanje vitamina D, sindrom mleko-alkalije, zloraba furosemda	Alportov sindrom, avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic
stanja s hiperkalcemijo ali hiperkalciurijo (npr. cistinoza, oksaloza)	hiperoksalurija, stanja s hiperkalciurijo (npr. cistinoza, oksaloza)
renalna papilarna nekroza	benigna nodularna kortikalna nefrokalcinoza
sarkoidoza	po nefrotoksičnih zdravilih (amfotericin B)



Slika 13: A, B – dve obliki medularne nefrokalcinoze, prikazani na ultrazvoku oz. računalniški tomografiji (CT); – kortikalna nefrokalcinoza, prikazana na CT. Viri: slikovno gradivo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (A), radiopaedia.org (B, C).

Alportov sindrom je večsistemska bolezen z različnimi oblikami dedovanja (najpogostejše X-vezana dominantna, lahko tudi AR ali AD, pojavnost 1/5000–10.000), ki jo povzročajo mutacije v genih za kolagen tipa 4 v bazalni membrani kohlee, glomerulov in očesa. V težji obliki se navadno izrazi pri fantih, a so lahko blažje prizadeta tudi dekleta. Klinični znaki klasičnega Alportovega sindroma so senzorinevralna visokofrekvenčna okvara sluha, ki se pojavi v obdobju pubertete, postopni razvoj kronične ledvične insuficience, očesne spremembe (lentikonus, keratokonus, katarakta ipd.), lahko tudi difuzna

leiomiomatoza požiralnika, velikih dihalnih poti ali ženskih rodil. V diferencialni diagnozi so za kombinacijo ledvične okvare z okvaro sluha do leta 2018 poleg Alportovega sindroma prepoznali še približno 20 drugih bolezni (16).

Slikovno diagnosticiranje pri Alportovem sindromu v otroštvu praviloma **ne pokaže posebnosti**, v starosti pa imajo okvarjene ledvice **nespecifičen videz kronično spremenjenih ledvic** (majhne ledvice s stanjšanim in relativno hiperehogenim parenhimom, lahko s povišanimi rezistenčnimi indeksi na doplerski preiskavi), ki je enak kot pri številnih drugih vzrokih kronične ledvične okvare. Leiomiomatoza požiralnika in dihal je vidna z endoskopskim pregledom ali CT.

Medularni cistični bolezenski kompleks, nefronoftiza

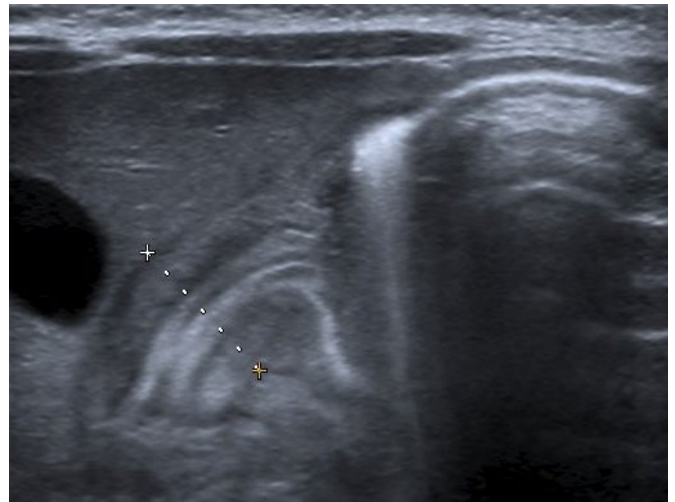
Za to skupino bolezni je značilen razvoj kroničnega tubulointersticijskega nefritisa, ledvičnih cist in jetrne fibroze. Glede na starost ob pojavu klinične slike ledvične insuficience razlikujemo **infantilno** obliko (pred 2. letom starost), **juvenilno** obliko (**nefronoftiza**) in **odraslo** obliko (**medularna cistična ledvična bolezen, MCKD**), ki se praviloma pojavi po 30. letu starosti (1,8,17).

To skupino bolezni praviloma povzročajo mutacije na ravni genov za primarne cilije (ciliopatije). V večini gre za AR bolezni. V primeru nefronoftize obstaja asociacija s številnimi drugimi bolezenskimi stanji in sindromi, kot so *situs inversus*, jetrna fibroza, Joubertov sindrom, Bardet-Biedlov sindrom in drugi. Pri MCKD pomembnejših asociacij ni. Ledvični tubuli postopno atrofirajo in izgubijo koncentracijsko sposobnost, zato je urin redek, bolnik pa ima poliurijo. Ugotavljamo tudi izgubo soli (tako natrija kot kalija) z urinom, a brez proteinurije ali hematurije. Postopno nastopita ledvična odpoved in anemija.

S slikovnimi preiskavami ugotavljamo kortikalne ciste na kortiko-medularni meji ter povišano ehogenost ledvičnega parenhima, ki pa niso specifične najdbe. V sklopu sindroma Bardet-Biedel so lahko hkrati prisotne tudi prirojene malformacije ledvic in/ali maternice ter polidaktilija, v sklopu sindroma Joubert pa ob ledvičnih spremembah tudi hipoplazija cerebelarnega vermis. Ob sumu na nefronoftizo je smiselno opraviti tudi elastografijo jeter, s katero ocenimo morebitno jetrno fibrozo (8).

DRUGA PODROČJA

Slikovno diagnosticiranje nam lahko pomaga opredeliti nekatere vzroke prebavnih težav. Tako npr. v sklopu **bruhanja** ob ustrezni klinični sliki iščemo **pilorično stenozo, akutni apendicitis, mezenterijski limfadenitis** ali drugo patologijo (1).



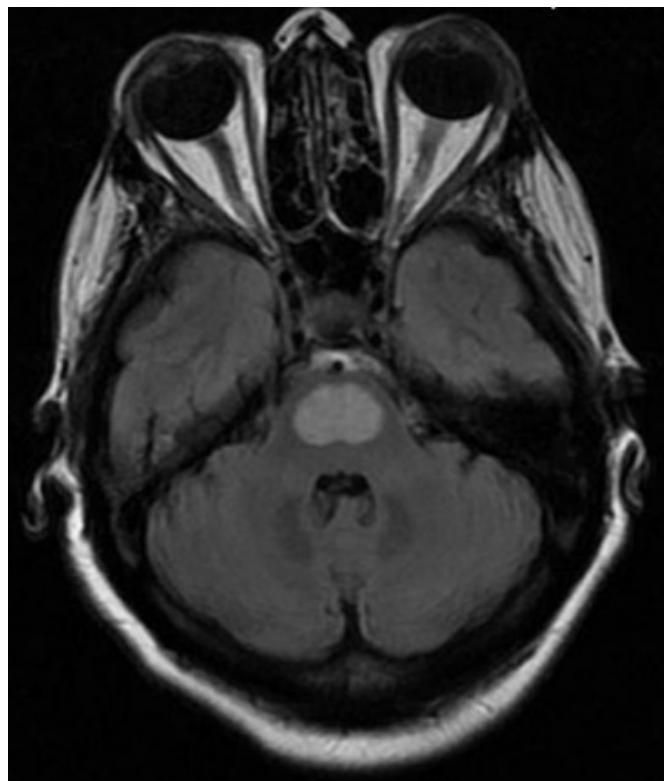
Slika 14: Hipertrofična pilorična stenoza. Vir: slikovni arhiv Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Glede **akutnega pankreatitisa** v povsem začetni fazi (prva dva dni) slikovno diagnosticiranje ni tako senzitivno kot laboratorijske preiskave, zato ga za primarno diagnosticiranje pankreatitisa ne priporočamo. Po približno 48–72 urah od pričetka simptomov se pojavijo spremembe, vidne predvsem s CT in MRI. Nativni UZ je glede vnetnih sprememb v trebušni slinavki tudi v tem obdobju neobčutljiva preiskava, predvsem pa je preglednost pri akutnem pankreatitisu zaradi zraka v trebušni votlini pogosto slaba. Koristnost UZ v tej fazi je diagnosticiranje morebitne holecistolitiazе in zapore pankreatičnega voda, kar usmeri zdravljenje (endoskopski UZ oz. morebitna potreba po endoskopski retrogradni holangiopankreatografiji (ERCP)). Žolčne vode in pankreatični vod lahko neinvazivno prikažemo tudi z MRI-holangiopankreatografijo (MRCP), a je preglednost slik zaradi artefaktov gibanja pri bolnikih, ki ne morejo sodelovati, pogosto slabša.

Na posnetku lahko vidimo edem pankreatičnega parenhima, vnetne spremembe v okolnem maščevju in vnetno reaktivno zadebljeno steno želodca, dvanajstnika ali drugih priležnih organov. Pri nekrotizirajočem pankreatitisu lahko s pokontrastnimi preiskavami (CT ali MRI, tudi CEUS) dokažemo tudi nekrotično žarišče v pankreatičnem parenhimu ter opredelimo tudi velikost in umeščenost peripankreatičnih kolekcij, če oz. ko se pojavijo. Slikovne najdbe nam pomagajo pri potrditvi diagnoze, oceni napovedi izida bolezni, prikazu morebitnih zapletov in razjasnitvi etiologije pankreatitisa (1).

Prav tako lahko slikovno diagnosticiranje pomaga opredeliti **umeščenost in obseg vnetnih sprememb v poteku črevesnih vijug** ob klinični sliki driske in bolj verjetno kaže na infekcijski vzrok, kronično vnetno črevesno

bolezen (KVČB) ali drugo patologijo. Dokončna etiološka opredelitev sprememb zahteva odvzem kužnin, serologije in/ali endoskopijo. Tudi pri teh stanjih prvotno oceno opravimo z UZ, ob sumu na KVČB pa diagnosticiranje razširimo z MRI-enterografijo. Aktivnost vnetnega procesa lahko spremljamo z MRI-enterografijo ali s CEUS (1,18).



Slika 15: Centralna pontina mielinoliza oz. osmotski demielinizacijski sindrom. Vir: radiopaedia.org.

Če je v sklopu zdravljenja hipoosmolarnega stanja (npr. hiponatremije) prišlo do prehitre korekcije koncentracije osmolarnosti, se lahko pojavi **osmotski demielinizacijski sindrom** (tipično gre za **centralno pontino mielinolizo**). Po prehitri korekciji hiponatremije se bolnikovo stanje prehodno sicer popravi, a 2–3 dni po izboljšanju nastopi kombinacija nevroloških izpadov (spastična tetrapareza, psevdo bulbarna paraliza, motnja zavesti, koma in lahko tudi smrt). Patofiziološko gre najverjetneje za propad oligodendrocitov, ki so občutljivi na hitre osmotske spremembe v svojem okolju. Spremembe so zgodovinsko najprej opisali pri kroničnih alkoholikih in v področju ponsa, danes pa o njih poročajo tudi pri otrocih po prehitri korekciji hiponatremije ali diabetične ketoacidoze (DKA) zaradi različnih vzrokov. Poleg ponsa pa omenjajo tudi druge lokacije, npr. v talamusu, bazalnih ganglijah, kapsuli interni, eksterni in eksterni ter spleniumu kaloznega korpusa (t. i. ekstrapontina mielinoliza) (3,19).

Na CT je sprememba sicer lahko vidna, a je zaradi atenuacijskih artefaktov ob prehodu rentgenskega žarka

čez lobanjsko deblo možgansko deblo pogosto slabo pregledno, zato je MRI slikovna metoda izbire. Na posnetku MRI je pri tipični centralni pontini mielinolizi v področju centralnega dela ponsa vidna demielinizacija z restrikcijo difuzije, kar praviloma kaže na nepovratno okvaro celic v tem področju.

V sklopu zdravljenja DKA se lahko ob prehitri korekciji hiperosmolarnosti pojavi **možganski edem**, najpogostejši nevrološki zaplet DKA, ki se pojavi pri 1 % otrok z DKA in je vzrok povečane smrtnosti in obolevnosti v tej skupini bolnikov. Bolj ogroženi so tisti bolniki z DKA, ki imajo hudo obliko presnovne acidoze, izrazito hipokapnijo ali dehidracijo. V klinični sliki so lahko prisotni različni nevrološki izpadi, ki kažejo na povišan znotrajlobanjski tlak (glavobol, motnja zavesti, moteni pupilarni refleksi, opistotonus, hipertenzija z bradikardijo, apneja ipd.). Na posnetku CT ali MRI tipično vidimo zabrisano mejo med sivo in belo možganovino, iztisnjene sulkuse na površini možganov, lahko tudi znake možganske herniacije. Vendar pa je do 40 % CT preiskav v prvih 6 urah po pojavu kliničnih znakov lahko negativnih oz. so spremembe subtilne, zato je smiselno izvesti še MRI glave. Na MRI ob **že opisanih spremembah dodatno** vidimo še znake restrikcije difuzije v različnih področjih možganov, ki se pojavijo že po približno 1–2 urah po pričetku okvare možganovine (3,20).

ZAKLJUČEK

Pri številnih boleznih, ki povzročajo motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja ali motnje v izločanju vode in elektrolitov, so spremembe opredeljene na ravni celičnih transporterskih beljakovin, zato so spremembe s slikovnim diagnosticiranjem nezaznavne. Osnovna orodja za diagnosticiranje teh motenj so torej anamneza, laboratorijske preiskave in klinična slika.

Kljub temu pa radiolog v nekaterih primerih lahko pomaga pri usmerjanju diagnosticiranja bodisi z opredelitvijo sprememb, ki so prisotne že od rojstva (npr. spremembe v nadledvičnih žlezah ali ledvicah), ali z opredelitvijo sprememb na ravni možganov ali endokrinih organov. V prispevku smo prikazali nekaj bolezenskih stanj, pri katerih radiolog lahko pomembno usmeri potek diagnosticiranja in zdravljenja.

LITERATURA

1. Merrow C. Diagnostic imaging. Pediatrics. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016 [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/diagnostic-imaging-pediatrics/merrow/978-0-323-44306-7>.
2. Sargar KM, Khanna G, Hulett Bowling R. Imaging of nonmalignant adrenal lesions in children. RadioGraphics. 2017; 37: 1648–64.
3. Barkovich AJ, Koch BL, Moore KR, eds. Diagnostic imaging. Pediatric neuroradiology, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
4. Kuok YJ, Weerakkody Y. Parathyroid adenoma. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/parathyroid-adenoma>.
5. Meyer J, Perry A, Oushy S, Graffeo CS, Carlstrom LP, Meyer FB. Extraordinary case presentations in pediatric pituitary adenoma: report of 6 cases. J Neurosurg Pediatr. 2019; 25: 43–50.
6. Sommers MJ, Traum AZ. Hyponatremia in children: etiology and clinical manifestations. UpToDate; 2018 [cited 2021 Jul 31]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-children-etiology-and-clinical-manifestations?sectionName=Syndrome%20of%20inappropriate%20ADH%20secretion&search=siadh%20pediatric&topicRef=120083&anchor=H543496201&source=see_link#H543496201.
7. Knipe H, Jin TY. Acute tubular necrosis. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/acute-tubular-necrosis>.
8. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: an International Working Group consensus statement. Radiology. 2019; 290: 769–82.
9. Morgan MA, Gaillard F. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/autosomal-recessive-polycystic-kidney-disease?lang=gb>.
10. Sanchis IM, Shukoor S, Irazabal MV, Madsen CD, Chebib FT, Hogan MC, et al. Presymptomatic screening for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 1151–60.
11. Flahault A, Joly D. Screening for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14: 1242–4.
12. Reising A, Hafer C, Hiss M, Kielstein JT, Menne J, Gueler F, et al. Ultrasound findings in EHEC-associated hemolytic-uremic syndrome and their clinical relevance. Int Urol Nephrol. 2016; 48: 561–70.
13. Warner R, Knipe H. Cystinosis. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/cystinosis?lang=gb>.
14. El-Feky M, Gaillard F. Primary hyperoxaluria. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/primary-hyperoxaluria?lang=gb>.
15. Saber M, Gaillard F. Medullary nephrocalcinosis. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/medullary-nephrocalcinosis?lang=gb>.
16. Phelan PJ, Rheault MN. Hearing loss and renal syndromes. Pediatr Nephrol. 2018; 33: 1671–83.
17. Bell DJ, Gaillard F. Medullary cystic disease complex. Radiopaedia.org. [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/medullary-cystic-disease-complex?lang=gb>.
18. Ponorac S, Gošnak RD, Urlep D, Ključevšek D. Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of Crohn disease activity in children: comparison with histopathology. Pediatr Radiol. 2021; 51: 410–8.
19. Bansal LR, Zinkus T. Osmotic demyelination syndrome in children. Pediatr Neurol. 2019; 97: 12–7.
20. Barrot A, Huisman TA, Poretti A. Neuroimaging findings in acute pediatric diabetic ketoacidosis. Neuroradiol J. 2016; 29: 317–22.

Avtor za dopisovanje:

Matija Žerdin, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za radiologijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: matija_zerdin@yahoo.com

BOLNIK S HIPERKALCEMIJO IN HIPOFOSFATEMIJO: PRIKAZ PRIMERA

A PATIENT WITH HYPERCALCAEMIA AND HYPOPHOSPHATAEMIA: CASE REPORT

Tadej Petek, Martina Filipič, Nataša Marčun Varda

Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Univerzitetni klinični center Maribor

IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer 15-letnega dečka, pri katerem smo v sklopu obravnave omedlevice naključno prepoznali hiperkalcemijo s hipofosfatemijo in proteinurijo. Z razširjeno diagnostično obravnavo smo ugotovili povišano vrednost intaktnega parathormona, ultrazvočno pa ovalno hipoehogeno formacijo desno ob ščitnici, ki smo jo s scintigrafsko preiskavo PET-CT opredelili kot adenom obščitnice. Imel je tudi povišan krvni tlak in začetno hipertrofijo levega prekata. Z metodo sekvenciranja naslednje generacije so ugotovili heterozigotno različico z nejasnim kliničnim pomenom v genu *RET*, ki je v povezavi z avtosomno dominantno multiplo endokrino neoplazijo (MEN) tipa 2A. Analiza segregacije v družini je pokazala nosilstvo različice v genu *RET* pri očetu. Po kirurški odstranitvi adenoma desne obščitnice se je raven elektrolitov postopno vrnila v normalno območje, leto in pol je moral redno uživati pripravek vitamina D₃. Ob kontrolni scintigrafski preiskavi ščitnice dva meseca po posegu so ugotovili kronični avtoimunski Hashimotov tiroiditis v latentni fazi hipotiroze. S sedaj že polnoletnim bolnikom smo v fazi prehoda h kolegom internistom.

Ključne besede: hiperparatiroidizem, mladostnik, vitamin D₃, MEN 2A, gen *RET*.

UVOD

Homeostaza serumskih in celičnih ravni kalcija in fosfata je ključnega pomena za številne fiziološke procese. Procesi celične signalizacije, kostne mineralizacije, mišične kontrakcije, strjevanja krvi, živčnega vzdraženja in tudi izgradnje DNK so močno povezani z omenjenima topljencema (1). Homeostazo ravni topljencev organizem dosega z uravnavanjem črevesne absorpcije in ledvične eliminacije, pomembno pa je tudi sproščanje zalog iz kosti. Ledvična uravnava poteka preko mehanizmov glomerulne filtracije in tubulne reabsorpcije in/ali sekrecije, kar

ABSTRACT

In this article we describe the case of a 15-year-old adolescent boy who presented with syncope and in whom hypercalcaemia, hypophosphataemia, and proteinuria were found incidentally. An extensive diagnostic work-up revealed elevated values of intact parathyroid hormone. Ultrasound imaging showed a right-sided oval hypoechoic formation near the thyroid gland, which was identified on PET-CT scintigraphy as a parathyroid adenoma. He also had elevated blood pressure and early left ventricular hypertrophy. Using next-generation sequencing technology, a heterozygous variant of unknown significance in the *RET* gene was found that is associated with the autosomal dominant multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A. Segregation analysis of the family revealed that the father was a carrier of the variant. After surgical removal of the right-sided parathyroid adenoma, the electrolytes gradually returned to normal values. He required vitamin D₃ supplementation for 18 months. Two months after the procedure, thyroid scintigraphy revealed chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis in the latent hypothyroid stage. As he has now reached adulthood, we are in the process of transitioning our patient to our internal medicine colleagues.

Key words: hyperparathyroidism, adolescent, vitamin D₃, MEN 2A, *RET* gene.

pomembno določa plazemsko raven topljencev (2). V pediatrični populaciji obstaja sicer relativno redka skupina bolnikov, ki jo omenjene elektrolitske motnje še posebej ogrožajo. To so bolniki z napredujočo kronično ledvično boleznijo, pri katerih ugotavljamo hipokalcemijo, hiperfosfatemijo in hipermagnezemijo (3).

V pediatrični praksi se pogostejše srečujemo z bolniki z akutnimi iztirjenji, ki so povzročena bodisi iatrogeno (npr. bolniki na totalni parenteralni prehrani, elektrolitske motnje ob uporabi diuretikov) ali pa so prisotni ob akutnem bolezenskem dogajanju (npr. hipokalcemija ob

hiperventilaciji, hiperfosfatemija ob sindromu lize tumorja, akutno bolni bolniki v neonatalnih in intenzivnih enotah), ki se normalizirajo po razrešitvi osnovnega dogajanja. Pomemben izziv je skupina bolnikov z dalj časa trajajočimi elektrolitskimi motnjami, pri katerih se pri diagnosticiranju in zdravljenju poslužujemo stopenjskega pristopa. Ker so vzroki, diagnosticiranje in zdravljenje motenj kalcija in fosfata v otroškem in mladostniškem obdobju številni in raznoliki ter presegajo obseg prispevka, se v besedilu osredotočamo zgolj na hiperkalcemijo in hipofosfatemijo v povezavi s predstavljenim kliničnim primerom.

PRIKAZ PRIMERA

Petnajst let starega dečka so v našo ustanovo pripeljali z reševalnim vozilom zaradi prve epizode omedlevice. Sicer ni imel znanih bolezni. Bil je plod prve nosečnosti matere, ki je sicer bolnica z revmatoidnim artritisom. Njegova dotedanja rast in razvoj sta potekala normalno. Klinično in nevrološko v sklopu začetne obravnave posebnosti nismo ugotavljali, a sta izstopali hiperkalcemija (2,95 mmol/l) in hipofosfatemija (0,61 mmol/l). Prisotna je bila tudi blaga proteinurija (testni listič 1+). Pristopili smo k razširjeni diagnostični obravnavi navedenih motenj.

Ob ponovnem odvzemu serumskih elektrolitov smo ponovno ugotovili hiperkalcemijo (2,93 mmol/l) in hipofosfatemijo (0,58 mmol/l). V posnetku EKG ni bilo znakov motenj srčnega ritma. Vrednost vitamina D je bila nizka (24,6 nmol/l). V zdravljenje smo uvedli pripravek vitamina D₃. Odvzeli smo še vzorec za določitev aminokislin v urinu ter zbirek 24-urnega urina na kateholamine in kalcij ter kreatinin v urinu, katerih vrednosti so bile normalne. Plazemska reninska aktivnost in aldosteron sta bila normalna. Mineralna kostna gostota je bila primerna. Ob 24-urni meritvi smo beležili mejne ali blago zvišane povprečne vrednosti krvnega tlaka.

UZ trebuha in sečil je pokazal blago hiperehogen parenhim ledvic obojestransko. Z ultrazvočno preiskavo (UZ) srca smo ugotovili začetno hipertrofijo levega prekata. Pomembna ugotovitev je bila ovalna hipoehogena tvorba pod desnim režnjem ščitnice s premerom 17 mm x 9 mm x 7 mm brez UZ znakov prekrvljenosti. Postavili smo sum na adenom obščitnice in ga potrdili s pozitronsko emisijsko tomografijo-računalniško tomografijo (PET-CT) s holinom, s katero smo prikazali scintigrafske znake adenoma obščitnične žleze za spodnjim polom desnega ščitničnega režnja. Vrednost intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH) je bila povišana in je znašala 230 ng/L.

Ob ugotovitvi primarnega hiperparatiroidizma smo dečka predstavili na genetskem konziliju in se dogovorili za analizo z metodo sekvenciranja naslednje generacije

(*angl.* next generation sequencing, NGS). Preiskava je odkrila heterozigotno različico z nejasnim kliničnim pomenom v genu *RET*, ki se povezuje z avtosomno dominantno obliko multiple endokrine neoplazije (MEN) 2A. Analiza segregacije v družini je razkrila enako mutacijo pri očetu.

Po ugotovitvi adenoma obščitnice smo dečka predstavili torakalnemu kirurgu, ki je spremembo odstranil. Histološka diagnoza je bila v skladu s kliničnimi ugotovitvami. Posegu je sledilo redno spremljanje vrednosti serumskih elektrolitov. Prišlo je do pričakovanega znižanja vrednosti kalcija, vrednosti iPTH so se normalizirale, blago znižane ravni fosfata pa so vztrajale še daljši čas.

Po posegu smo dečka redno ambulantno sledili. Prejemal je zdravljenje z vitaminom D. Mesec in pol po kirurškem posegu smo levo ob tiroidnem hrustancu zatipali elastično rezistenco in ga napotili k tireologu. Ta je ugotovil kronični avtoimunski Hashimotov tiroiditis v fazi latentne hipotiroze. Danes polnoletnega bolnika redno sledimo, trenutna težava pa je prekomeren prirast telesne teže. Izvidi ščitničnih hormonov in iPTH so v mejah normalnih vrednosti, prav tako zadnji UZ ščitnice in obščitničnih žlez. Opravili smo pogovor o prehodu h kolegom internistom.

RAZPRAVLJANJE

Motnje uravnavanja kalcija in fosfata so številne in raznolike ter celovito predstavljene v slovenskih preglednih prispevkih (4–6). Hiperkalcemijo opredelimo kot povišanje vrednosti serumskega kalcija > 2,65 mmol/l oziroma povišanje ioniziranega kalcija > 1,4 mmol/l. Ker so serumske vrednosti odvisne od starosti, se poslužujemo referenčnih tabel (4). Navajamo jih v Tabeli 1.

Tabela 1: Referenčne vrednosti za ionizirani in celotni kalcij. Povzeto po (4).

Ionizirani kalcij (mmol/L)		Celotni kalcij (mmol/L)
0–1 mesec	1,29–1,52	
1–3 meseci	1,3–1,49	
3–12 mesecev	1,24–1,39	2,12–2,62
> 12 mesecev	1,2–1,3	
odrasli	1,0–1,3	

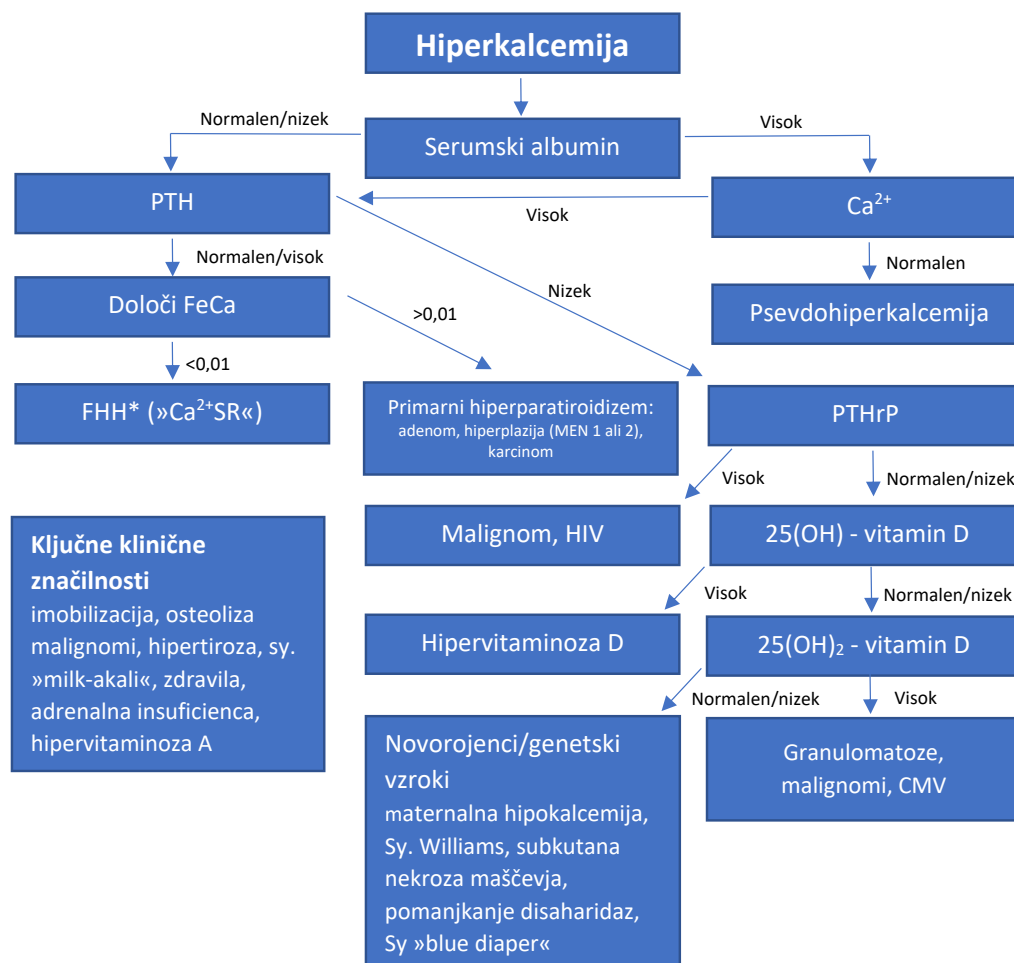
Hiperkalcemija je pri otrocih v primerjavi z odraslimi manj pogosta, a večkrat klinično pomembna. V večini primerov je posledica prekomerne aktivnosti osteoklastov, posredovane s paratiroidnim hormonom (PTH), redkeje je vzrok povečana absorpcija preko prebavil ali ponovni privzem preko ledvic (4,6,7). Vzroki v zgodnjem otroštvu se razlikujejo od vzrokov pri starejših otrocih.

V neonatalnem obdobju je možen vzrok hiperkalcemije z minerali obogatena prilagojena mlečna formula, lahko tudi premajhen vnos fosfata s posledičnim zvišanjem ravni kalcirola in povečano črevesno absorpcijo kalcija ter zvišano aktivnostjo osteoklastov. Neonatalni hiperparatiroidizem je pri novorojencih redek, zlasti v sklopu primarne hiperplazije žleznega tkiva, in je lahko prilagoditev na maternalno hipokalcemijo v sklopu (psevdo)hipoparatiroidizma, renalne tubulne acidoze ali hipovitamonoze D (4,6,7).

Omeniti velja familiarno hipokalcemično hiperkalcemijo (FHH), ki je posledica inaktivacijskih mutacij gena za receptor za zaznavanje kalcija (*angl.* Ca^{2+} sensing receptor, CASR). FHH pogosto ugotavljamo pri otrocih z brezsimptomno in blago hiperkalcemijo. Mutacije CASR povezujemo tudi s težko obliko neonatalnega hiperparatiroidizma. Hiperkalcemijo novorojenčka povzročajo še nekroza podkožnega maščevja (npr. ob težkem porodu), prekomeren materin vnos vitamina

D in Williamsov sindrom. Hiperkalcemijo opisujejo tudi pri nekaterih prirojenih motnjah, npr. pri hipofosfataziji, sindromu modre pleničke (*angl.* blue diaper syndrome), kongenitalnem pomanjkanju laktaze, Bartterjevem sindromu in sindromu IMAG (*angl.* intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, genital anomalies). Iz neznanih razlogov hiperkalcemijo povzroča tudi zunajtelesna membranska oksigenacija (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (4,6,7).

Pri starejših otrocih in mladostnikih je hiperkalcemija najpogosteje posledica primarnega hiperparatiroidizma, ki je večinoma sporadičen, v približno 2/3 primerov v sklopu solitarnega paratiroidnega adenoma. Genetske oblike so raznolike, med pogostejšimi je hiperparatiroidizem v sklopu MEN tipa 1, redkeje v sklopu MEN tipa 2, kot smo ugotovili v našem primeru. Opisujejo ga tudi v sklopu sindroma hiperparatiroidizem - tumor čeljusti. Vzroki, ki niso neposredno vezani na obščitnične žleze, vključujejo



Slika 1: Diagnostični algoritem pri obravnavi hiperkalcemije.

Legenda: FHH – familiarna hipokalcemična hiperkalcemija; PTH – paratiroidni hormon; PTHrP – *angl.* parathyroid hormone related peptide; Ca^{2+}SR – Ca^{2+} sensing receptor; MEN – multipla endokrini neoplazija; CMV – citomegalovirus; HIV – virus pridobljene imunske pomanjkljivosti; FeCa – frakcijsko izločanje kalcija v urinu.

dolgotrajno imobilizacijo, redkeje maligne bolezni (< 1 % otrok z onkološko boleznijo) in kronično hipervitaminozo A. Na Sliki 1 prikazujemo diagnostični algoritem obravnave hiperkalcemije (4,6,7).

Hipofosfatemija pri mladostnikih in odraslih je opredeljena kot raven fosfata v serumu, nižja od 0,80 mmol/l. Referenčne vrednosti prikazujemo v Tabeli 2 (5). Fiziološki odgovor na hipofosfatemijo je zvišana reabsorpcija iz kosti. Preko znižanja ravni fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (*angl.* fibroblast growth factor-23, FGF-23) in zvišane sinteze 1,25 (OH)2D se poveča absorpcija iz črevesa in reabsorpcija v ledvici. Glavno vlogo ima proksimalni tubul, kjer se reabsorbira 70–85 % filtriranega fosfata (5,6). Do nastanka hipofosfatemije lahko pripeljejo štirje mehanizmi: prerazporeditev fosfata iz zunajcelične tekočine v celice, zmanjšanje absorpcije fosfata v črevesu, odstranitev z dializnim zdravljenjem in povečano izločanje fosfata (8).

Tabela 2: Referenčne vrednosti za serumski fosfat. Prevzeto po (5).

Fosfat (mmol/l)	Starost
0 do 9 dni	1,45–2,91
10 dni do 24 mes	1,29–2,10
3–9 let	1,03–1,87
10–15 let	1,07–1,74
> 15 let	0,78–1,42

Povečano izločanje fosfata ugotavljamo pri hiperparatiroidizmu (primarnem ali sekundarnem) in pri pomanjkanju ali neodzivnosti na vitamin D. Med redke vzroke sodijo na kromosom X vezani rahitis ali na vitamin D neodzivni rahitis zaradi mutacije v genu *PHEX*, tudi avtosomno dominantni hipofosfatemični rahitis kot posledica mutacije FGF-23. Možen vzrok hipofosfatemije zaradi motnje v delovanju proksimalnega ledvičnega tubula je Fanconijev sindrom, ki vodi v izgubo številnih snovi v urinu. Prisotne so glukozurija, hipourikemija, aminoacidurija in proksimalna tubulna acidoza. Zunanji dejavniki, ki povečajo izločanje fosfata z urinom, so nekateri diuretiki (tiazidni diuretiki, acetazolamid), osmotska diureza ob glukozuriji in kemoterapevtiki (5).

Hiperparatiroidizem je pri otrocih redek, s pojavnostjo 1 primer na 200.000–300.000 (6). Pri otrocih se najpogosteje kaže z znaki sprememb urina in kosti (9), opisujejo pa tudi primer otroka s klinično sliko rahitisa (10) in nefrolitiaz (11). Za hiperparatiroidizem sta značilni hiperkalcemija (lahko tudi visoko normalna vrednost kalcija) in neprimerno

visoka vrednost PTH. Večinoma (v 80 %) gre za sporadične adenome obščitnic. Genetsko so ti tumorji raznoliki. Pri nekaterih sporadičnih primerih so opredelili somatske mutacije v genu za ciklin D1. Germinalna oblika MEN 1 je posledica mutacije gena, ki kodira beljakovino menin, ki je tumorski zaviralec. Deduje se avtosomno dominantno (6).

MEN tipa 2 se pojavlja v treh fenotipih, tj. (i) kot MEN tipa 2A, (ii) v obliki familiarnega medularnega karcinoma ščitnice (*angl.* familial medullary thyroid carcinoma, FMTC) in (iii) v obliki MEN 2B. Vse tri pomenijo povečano tveganje za razvoj medularnega karcinoma ščitnice, ki se pri MEN tipa 2B tipično pojavi v zgodnjem otroštvu, pri MEN tipa 2A v zgodnji odrasli dobi in pri MEN tipa FMC v kasnejših letih. MEN tipa 2A in MEN tipa 2B sta povezana z razvojem feokromocitoma (12). V Tabeli 3 povzemamo bolezni in stanja v povezavi s sindromi MEN (13).

Tabela 3: Bolezni in stanja v povezavi s sindromi multiple endokrine neoplazije (MEN). Povzeto po (13).

Bolezen/stanje	MEN 1	MEN 2A	MEN 2B
paratiroidni adenomi	≥90 %	10–20 %	/
enteropankreatični tumorji	60–70 %	/	/
adenomi hipofize	15–42 %	/	/
medularni karcinom ščitnice	/	>90 %	>90 %
feokromocitom	/	50 %	60 %
mukozni nevromi	/	/	≈100 %
marfanoidni habitus	/	/	≈100 %

Različica MEN 2A, ki smo jo ugotovili pri našem bolniku, je posledica mutacije v genu *RET*, ki je protoonkogen. Hiperparatiroidizem je redko primarna manifestacija bolezni. Pogosto (> 90 %) pride do razvoja medularnega karcinoma ščitnice, predstopnja pa je hiperplazija parafolikularnih celic ščitnice tipa C. Feokromocitom ugotavljamo pri približno polovici (50 %) primerov, pogosto kot posledico adrenalne medularne hiperplazije, a je skorajda vedno benigna, neredko pa izloča kateholamine in povzroča periodično zvišane vrednosti krvnega tlaka, palpitacije, glavobole, napade znojenja in anksioznosti ter tudi hipertenzivne krize (6,13). Sindrom MEN 2A je povezan s kožno lihen amiloidozo v interskapularni regiji ali na izteznih površinah, večja pa je tudi pojavnost Hirschprungove bolezni (13).

Če je mogoče, zdravljenje hiperkalcemije temelji na odpravi vzroka bolezni. Če so vrednosti izrazito visoke in presegajo $\text{Ca} > 3,5 \text{ mmol/l}$, motnjo zdravimo s hemodializo. Pomembno je, da zmanjšamo prehranski vnos kalcija, poskrbimo za večji vnos tekočin, lahko pa

uporabimo tudi diuretike (furosemid). V klinični rabi so bisfosfonati, ki po mehanizmu delovanja zavirajo aktivnost osteoklastov. Primerni so predvsem za zdravljenje bolezni, povezanih s čezmerno mobilizacijo kalcija iz kosti (npr. hiperparatiroidizem ob onkološki bolezni). Opisujejo tudi zdravljenje s kalcitoninom. Adenome in hiperplazijo obščitnic zdravimo kirurško, pri čemer se pri adenomih vrednosti kalcija v normalno območje povrnejo že med kirurškim posegom, pri hiperplaziji obščitnic pa se kirurg poslužuje intraoperativnega merjenja kalcija, s čimer lahko v ustreznem obsegu odstranimo obščitnično tkivo (6). Podatki nakazujejo, da je raven kalcija pred kirurškim posegom povezana z bolnikovim preživetjem (14).

Pri bolnikih s sindromom MEN 2A je napoved izida bolezni odvisna od prisotnosti feokromocitoma, ki ga v izogib hipertenzivnim zapletom čimprej kirurško odstranimo (tudi brezsimptomne oblike), in medularnega karcinoma ščitnice, ki je prognostično neugoden. Pri metastatski obliki slednjega kemoterapija in radioterapija v večini primerov nista učinkoviti, a lahko upočasni napredovanje bolezni. V izogib pojavu tega stanja avtorji (13) pri otrocih z ugotovljeno mutacijo v genu *RET* svetujejo profilaktično tiroidektomijo.

ZAKLJUČEK

V prispevku opisujemo primer bolnika s slučajno ugotovljenima hiperkalcemijo in hipofosfatemijo, pri katerem smo z ultrazvočnim in scintigrafskim slikovnim diagnosticiranjem ugotovili primarni hiperparatiroidizem. Z metodo NGS smo ugotovili heterozigotno različico z nejasnim kliničnim pomenom v genu *RET*, ki je v povezavi s sindromom MEN 2A. Po kirurški odstranitvi adenoma je prišlo do postopne vzpostavitve elektrolitskega ravnovesja. Primer je zanimiv z vidika predstavitve zunajledvičnega vzroka elektrolitske motnje, hkrati pa v prispevku predstavljamo klinični pristop in izzive pri zdravljenju otrok z motnjo v ravnovesju kalcija in fosfata.

LITERATURA

1. Renkema K, Alexander R, Bindels R, Hoenderop J. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med*. 2008; 40: 82–91.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1257–72.
3. Felsenfeld A, Levine B, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2015; 28: 564–77.
4. Rus R. Uravnavanje ravnovesja kalcija – vidik nefrologa. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 111–24.
5. Rus R. Uravnavanje ravnovesja fosfata – vidik nefrologa. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja: učbenik*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 125–38.
6. Kotnik P. Uravnavanje ravnovesja kalcija in fosfata – vidik endokrinologa. In: Novljan G, Battelino N, Kersnik Levart T, eds. *Motnje v uravnavanju vode, elektrolitov in acidobaznega ravnovesja*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 139–50.
7. Lietman S, Germain-Lee E, Levine M. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 508–15.
8. Yu ASL, Subs JR. Causes of hypophosphatemia. *UptoDate*; 2021. [cited 2021 May 5]. Available from na: <https://www.uptodate.com/contents/hypophosphatemia-causes-of-hypophosphatemia>.
9. Li CC, Yang C, Wang S, Zhang J, Kong XR, Ouyang J. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120: 229–33.
10. Dutta D, Kumar M, Das RN, Datta S, Biswas D, Ghosh S, et al. Primary hyperparathyroidism masquerading as rickets: diagnostic challenge and treatment outcomes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5: 266–9.
11. Menon P, Dayal D, Rao SG, Bhattacharya A, Narasimha Rao KL. Childhood parathyroid adenoma: a rare but important cause of nephrolithiasis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29: 853–6.
12. Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. [cited 2021 May 5]. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>.
13. Daly PA, Landsberg L. Multiple endocrine neoplasia syndromes. In: Porter RS, Kaplan JL, eds. *The MERCK manual of diagnosis and therapy*. 19th ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck Sharp & Dome Corp.; 2011. p. 909–14.
14. Nilsson M, Ivarsson K, Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: results from a nationwide cohort. *Br J Surg*. 2021; 108: 858–63.

Avtor za dopisovanje:

Tadej Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-mail: tadej.petek@ukc-mb.si

SREČANJE SO OMOGOČILI

Organizacijski odbor III. pediatrične nefrološke šole v Mariboru
se najlepše zahvaljuje za pomoč pri organizaciji navedenim podjetjem:

SWIXX BIOPHARMA

CHIESI SLOVENIJA

FERRING

PHARMASWISS

SANOFI

Vividrin[®] ectoin[®]

kapljice za oko

MEDICINSKI PRIPOMOČEK



Vividrin[®] ectoin[®] kapljice za oko:

- vsebujejo ectoin[®], naravno molekulo, ki z zmanjševanjem vnetja in s stabilizacijo membrane ščiti celice.
- ter hialuronsko kislino, človeku lastno naravno molekulo, ki z veliko sposobnostjo vezave vode in stabilizacijskimi lastnostmi očesu zagotavlja udobje.
- Izdelek z napredno formulacijo, ki ga uporabniki dobro prenašajo, ker ne vsebuje konzervansov in pufrov.
- so izotonična raztopina, ki se lahko uporablja za zdravljenje in preprečevanje simptomov sezonskega in celoletnega alergijskega konjunktivitisa (vnetja očesnih veznic), ki ga povzročajo npr. cvetni prah, pršice, živalska dlaka ali plesen.
- srbenje, draženje, rdečina ali solzenje oči se bodo učinkovito zmanjšali.
- vlaženje oči bo povzročilo olajšanje.

Vividrin[®] ectoin[®] kapljice za oko ne vsebujejo konzervansov in so primerne za uporabo tako pri osebah, ki nosijo kontaktne leče, kot osebah z občutljivimi očmi.

BAUSCH + LOMB

See better. Live better.

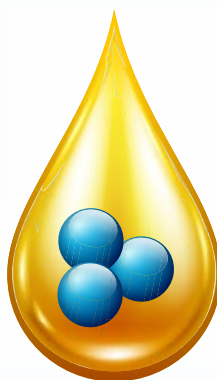
DESODROP[®]

MEDICINSKI PRIPOMOČEK

DESODROP ZAŠČITNA IN VLAŽILNA oftalmološka raztopina

Uporablja se za:

- pospeševanje procesa celjenja po kirurškem posegu ali poškodbi;
- zdravljenje simptomov, povezanih z vnetjem, ki je lahko tudi posledica okužbe.



CE 0477

Proizvajalec: FB VISION S.p.A., Via San Giovanni Scafa
San Benedetto del Tronto (AP), Italija, fb-vision.it
DES-SI-2106-01, junij 2021

BAUSCH Health

MPS



POMPE



Naredite preizkus encimske aktivnosti

FABRY



GAUCHER

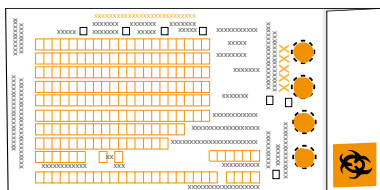


SANOFI GENZYME 

SAMO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

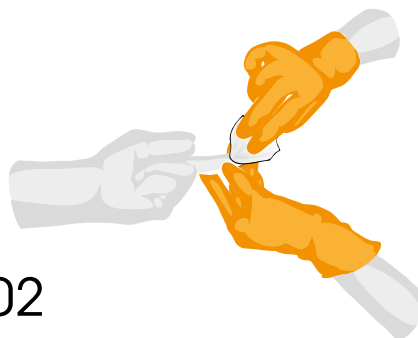
Sanofi-aventis d.o.o. | Letališka cesta 29A | 1000 Ljubljana | Slovenija | GZHS.XLSD.20.02.0063 (3/20)

Navodila za uporabo kartice s filtrirnim papirjem



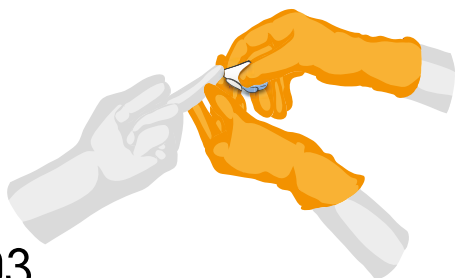
01

Izpolnite zahtevane podatke v predvideni prostor ob filtrirnem papirju.



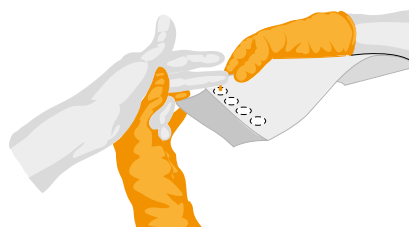
02

Očistite blazinico prsta.



03

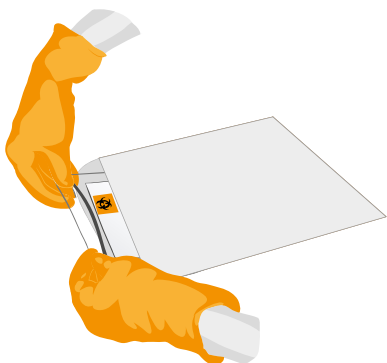
Odvzem vzorca krvi: za vzorčenje so potrebne samo štiri kapljice kapilarne ali venske krvi (kri odvezemite v epruveto z EDTA – vijoličast zamašek).



04

Prislonite prst s kapljico krvi na sredino kroga na filtrirnem papirju. Nanesite samo eno kapljico v vsak označen krog.

05



Vzorci suhe kapljice krvi je treba sušiti pri sobni temperaturi najmanj štiri ure, in sicer oddaljeno od vira toplote ali sončne svetlobe. Preden posušene vzorce pošljete v laboratorij na analizo, jih lahko hranite v navadni ovojnici do 30 dni.

Potrditev



Oddaja na analizo: vzorce suhe krvi pošljite v KBC Zagreb – Rebro, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za laboratorijsku dijagnostiku nasljednih metaboličkih bolesti i novorođenački probir, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, tel.: +385 (0)1 2367 243.

