

*W numerze m.in.:*

OSTRE USZKODZENIE NEREK Z HIPERNATREMIĄ W PRZEBIEGU ZAKAŻENIA ROTAWIRUSOWEGO: OPIS DWÓCH PRZYPADKÓW

Streszczenie

Przedstawiono dwa przypadki niemowląt, u których stwierdzono ostre uszkodzenie nerek (AKI) z groźnymi dla życia zaburzeniami elektrolitowymi w przebiegu zakażenia żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej. Przyczyną niewydolności nerek było skrajne odwodnienie. Hipernatremia i ciężka kwasica metaboliczna wymagały bardzo starannego nadzoru nad podażą sodu w pierwszych godzinach leczenia. Prawidłowo przeprowadzona resuscytacja płynowa spowodowała szybką poprawę stanu ogólnego i stopniowe wyrównanie natremii. Po trzech dobach dożylniej podaży płynów uzyskano ustąpienie zaburzeń i normalizację czynności nerek. Zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia hipernatremii u dzieci z AKI spowodowanym hipowolemią w przebiegu biegunki rotawirusowej oraz konieczność dokładnego monitorowania terapii zaburzeń wodno-elektrolitowych w takich przypadkach.

Treść

GŁÓWNE TEZY

- 1/ Ostre uszkodzenie nerek (AKI) i zaburzenia natremii należą do groźnych dla życia powikłań zakażenia rotawirusowego.
- 2/ AKI o etiologii przednerkowej jest w początkowych stadiach odwracalne i ustępuje po wyrównaniu niedoborów płynowych.
- 3/ Hipernatremia (stężenie sodu w surowicy $> 150\text{mEq/l}$) wymaga szczególnie starannej kontroli laboratoryjnej w okresie wstępnego leczenia zaburzeń wodno-elektrolitowych.

WSTĘP

Odwodnienie w przebiegu nieżyty żołądkowo-jelitowego to częsta przyczyna ostrego uszkodzenia nerek (ang. acute kidney injury; AKI) u małych dzieci, szczególnie w krajach o niskim poziomie opieki medycznej^{1,2}. Niewydolność nerek jest zwykle w takich sytuacjach odwracalna, zdarza się jednak, że towarzyszące jej zaburzenia elektrolitowe prowadzą do groźnych dla życia konsekwencji, niezależnie od etiologii biegunki. Szczególnie niebezpieczne są gwałtowne zmiany osocznego stężenia potasu, związane z ryzykiem wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca, oraz sodu, wywołujące powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Celem pracy było przedstawienie dwóch przypadków zakażenia rotawirusowego z AKI i hipernatremią.

CHORA 1

7-miesięczna dziewczynka została skierowana do szpitala z powodu biegunki i wymiotów trwających 6 dni. Początkowo lekarz rodzinny rozpoznał „anginę” i wdrożył leczenie doustnym antybiotykiem oraz inhalacjami z Berodualu, bez poprawy. Po 5 dniach pojawiła się gorączka - w trakcie kolejnej wizyty w poradni wezwano karetkę i przekazano dziewczynkę do szpitala. Podczas półgodzinnego transportu ratownicy medyczni podali chorej dożylnie 100ml 5% glukozy oraz 50ml 0,9% NaCl.

Przy przyjęciu stan ogólny niemowlęcia określono jako bardzo ciężki, dziecko było apatyczne, cierpiące, stęskające, powłoki skórne miały barwę ziemisto-szarą. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy skrajnego odwodnienia (suchą skórę i śluzówki, zapadnięte ciemię i gałki oczne, tachykardię, nitkowate, słabo napięte tętno, opóźniony powrót włośniczkowy), wzdęty i nieco tkliwy brzuch z leniwą perystaltyką oraz duże odparzenia skóry okolicy krocza (**Rycina 1**). Z wywiadu wynikało, iż w ciągu tygodnia dziewczynka straciła ok. 900g masy ciała. W badaniach laboratoryjnych krwi wykazano hipernatremię (179mmol/l), kwasicę metaboliczną (pH-7,14, HCO₃⁻-6,4mmol/l, BE-[-20,5mmol/l]), hiperchloremię (147mmol/l), hiperkalcemię (1,68mmol/l) i cechy upośledzenia czynności nerek (kreatynina- 1,6mg/dl, mocznik-214mg/dl) z prawidłową kaliemią (4,5mmol/l). Rozpoczęto resuscytację płynową oraz wyrównywanie kwasicy z zamiarem obniżania natremii o 10mmol/l/dobę, ze względu na bardzo ciężki stan dziecka podano też antybiotyk dożylnie (cefuroksym). Założono cewnik do pęcherza moczowego i przez pierwsze 4 godziny obserwowano bezmocz, dopiero potem pojawiła się diureza (c.wł mocz 1020g/l, obecne wałeczki szkliste i ziarniste). Początkowo chora prezentowała objawy neurologiczne - niepokój, krzyk mózgowy, pogotowie drgawkowe, a w trakcie wstępnego nawadniania, pomimo uruchomienia diurezy, doszło do obrzęku płuc, który opanowano podaniem diuretyku (Furosemid 2mg/kg m.c.). Nawadnianie dożylne prowadzono przez 3 doby, przez 2 doby chora wymagała wyrównywania kwasicy (**Rycina 2**). Od początku leczenia, pomimo ciężkiego stanu, chętnie piła doustny płyn nawadniający oraz mleko (w I dobie otrzymała łącznie 2130ml płynów tj. ok. 310ml/kg m.c.). Biegunka o zmniejszającym się nasileniu trwała jeszcze 3 dni; po czterech dobach leczenia ustąpiły zaburzenia elektrolitowe, a w 7 dobie chora została wypisana do domu. Jako przyczynę nieżyty żołądkowo-jelitowego, na podstawie badania kału, rozpoznano zakażenie rotawirusowe. W rocznej obserwacji odległej nie stwierdzono powikłań neurologicznych hipernatremii.

CHORY 2

7-miesięczny chłopiec został skierowany do szpitala przez lekarza rodzinnego z powodu biegunki i

wymiotów trwających 4 dni. Wdrożone ambulatoryjnie leczenie furazolidonem nie przyniosło efektu. Dzień przed hospitalizacją pojawiła się gorączka, kilkanaście godzin przed przyjęciem przestał oddawać mocz. Urodził się z ciąży bliźniaczej, bez powikłań okołoporodowych, dotychczas nie chorował. Brat-bliźniak również prezentował objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego o mniejszym nasileniu.

Przy przyjęciu stan ogólny niemowlęcia określono jako bardzo ciężki, dziecko było apatyczne, podsypiające, postępujące, powłoki skórne miały barwę blado-szarą. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy skrajnego odwodnienia (suchą skórę i śluzówki, zapadnięte ciemię i gałki oczne, nitkowate, słabo napięte tętno, opóźniony powrót włośniczkowy), brzuch był miękki, a perystaltyka prawidłowa (**Rycina 3**). Z wywiadu wynikało, iż w trakcie choroby chłopiec stracił ok. 1000g masy ciała. W badaniach laboratoryjnych krwi wykazano hipernatremię (160mmol/l), kwasotę metaboliczną (pH-7,10, HCO₃⁻-6,4mmol/l, BE-[-21,5mmol/l]), hiperchloremię (131mmol/l) i cechy upośledzenia czynności nerek (kreatynina - 2,3mg/dl, mocznik - 193mg/dl) z prawidłową kaliemią (4,5mmol/l). Rozpoczęto resuscytację płynową oraz wyrównywanie kwasicy z zamiarem obniżania natremii o 10mmol/l/dobę, podano też antybiotyk dożylnie (cefuroksym). Założono cewnik do pęcherza moczowego, po podaniu przez godzinę 250ml płynów dożylnie pojawiła się diureza (c.wł mocz 1025g/l, białkomocz 150mg%, obecne wałeczki szkliste, Fe Na 1,2%). Początkowo chłopiec niechętnie przyjmował płyny doustne, jednak już po kilku godzinach, w miarę poprawy stanu ogólnego, zaczął pić (w I dobie łącznie otrzymał 2028ml płynów tj. ok. 310ml/kg m.c.). Po 12 godzinach leczenia wystąpiła hipokaliemia (najniższe stężenie potasu w surowicy 2,8mmol/l), ujawniła się też niedokrwistość (po wyrównaniu niedoborów płynowych Hb-9,0g/dl, Ht-27%), z tego powodu zastosowano jednorazową dawkę erytropoetyny. Nawadnianie doustne prowadzono przez 3 doby, przez dobę chory wymagał wyrównywania kwasicy (**Rycina 4**). Biegunka o zmniejszającym się nasileniu trwała jeszcze 3 dni. Czynność nerek uległa normalizacji po dobie, a stężenie sodu wróciło do normy po dwóch dobach leczenia. W drugim dniu pobytu pojawił się ropny wyciek z lewego przewodu słuchowego, konsultujący laryngolog potwierdził zapalenie ucha środkowego. Po siedmiu dniach leczenia chory została wypisana do domu. Jako czynnik etiologiczny nieżytu żołądkowo-jelitowego rozpoznano zakażenie rotawirusowe.

OMÓWIENIE

Nieprawidłowe leczenie nieżytu żołądkowo-jelitowego może prowadzić do poważnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i powikłań, w tym AKI i ciężkiej dyselektrolitemii. Są na nie szczególnie narażone niemowlęta, które charakteryzuje większa niż w wieku starszym względna objętość płynu zewnątrzkomórkowego i związana z tym większa skłonność do utraty wody i elektrolitów. W przypadku zakażenia rotawirusowego poza przyczyną przednerkową AKI pod uwagę należy brać także etiologię zanerkową związaną z krystalizacją kwasu moczowego w moczu o niskim pH³.

Hipowolemia, do której dochodzi na skutek nieskompensowanej utraty płynów przez przewód pokarmowy, uruchamia mechanizmy homeostatyczne w postaci m.in. wzmożonej syntezy aldosteronu i wazopresyny. Hormony te przeciwdziałają zmniejszaniu objętości wewnątrznaczyniowej poprzez nerkowe zatrzymywanie sodu i wody. Jednocześnie nerki starają się w drodze autoregulacji zapewnić utrzymanie przesączania kłębuszkowego na poziomie zapewniającym eliminację produktów metabolizmu, co następuje na skutek zwiększenia hydrostatycznego ciśnienia przezbłonowego. Dzieje się to poprzez skurcz tętniczki odprowadzającej i jednoczesny rozkurcz doprowadzającej. Hipowolemia oraz wazokonstrykcja naczyń odprowadzających powodują upośledzenie ukrwienia rdzenia, prowadzące do stopniowego uszkodzenia cewek nerkowych. Występuje ono w czterech fazach: wstępnej (hipoperfuzja + deplecja ATP), postępującej

(generacja mediatorów zapalenia, martwica komórek segmentu S3 cewki bliższej i części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego), rozwinętej (martwica i apoptoza komórek cewek) i regeneracji (odnawianie nabłonka cewek)⁴. W fazie pierwszej i początkowym okresie drugiej możliwe jest szybkie zatrzymanie postępu choroby i powrót do prawidłowej czynności. U chorych, którzy osiągnęli fazę trzecią możliwa jest całkowita regeneracja, która trwa zwykle ok. 2-3 tygodni, istnieje jednak także ryzyko nieodwracalnego zniszczenia nerek ze schyłkową ich niewydolnością.

Klinicznie AKI o etiologii przednerkowej objawia się zmniejszeniem diurezy poniżej 0,5ml/kg m.c./godz. i podwyższeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Na podstawie tych kryteriów wyróżnia się 5 stadiów uszkodzenia wg. tzw. klasyfikacji RIFLE, która dotyczy wszystkich przypadków AKI, w tym również przebiegających z prawidłową diurezą⁵:

RISK – kreatynina 1,5 x norma i/lub diureza < 0,5ml/kg m.c./h przez 6 godzin,

INJURY – kreatynina 2 x norma i/lub diureza < 0,5ml/kg m.c./h przez 12 godzin,

FAILURE – kreatynina 3 x norma i/lub diureza < 0,3ml/kg m.c./h przez 24 godziny,

LOSS – całkowita utrata czynności nerek na okres ponad 4 tygodni,

END STAGE KIDNEY DISEASE – całkowita utrata czynności nerek na okres ponad 3 miesięcy.

W większości przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych utrata wody i sodu dokonuje się równolegle i odwodnienie ma charakter normonatremiczny. Niekiedy dochodzi jednak do dysregulacji homeostazy wodno-sodowej prowadzącej do obniżenia lub podwyższenia natremii. Hipernatremia, definiowana jako stężenie sodu w surowicy > 150mEq/l, występuje u około 10% dzieci z odwodnieniem w przebiegu nieżytu żołądkowo-jelitowego. Według Kaisera i wsp. u chorych z zakażeniem rotawirusowym pojawia się częściej niż w przypadku biegunki o innej etiologii⁶. Prowadzą do niej względnie większa w stosunku do utraty sodu utrata wody ze stolcami biegunkowymi (utrata tzw. wolnej wody) oraz niewydolność ogólnoustrojowych i nerkowych mechanizmów regulujących natremię surowicy w warunkach hipowolemii i upośledzenia filtracji kłębuszkowej. Na związek hipernatremii z ciężkością odwodnienia wskazuje fakt, iż u około 70% dzieci z odwodnieniem hipernatremicznym występują również wykładniki AKI⁷.

Początkowe objawy hipernatremii, takie jak utrata apetytu, niepokój, osłabienie siły mięśniowej, nudności i wymioty, towarzyszą zwykle również biegunce bez zaburzeń elektrolitowych. Pacjent ze stężeniem sodu w surowicy > 160 mEq/l jest zwykle w ciężkim stanie ogólnym, a główne objawy kliniczne pochodzą z ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Są to ilościowe zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drażliwość, wygórowanie odruchów, spastyczne napięcie mięśni i drgawki. Szybkie „kurczenie się” mózgu związane z przechodzeniem wody do przestrzeni naczyniowej w sytuacji ostrej hipernatremii może spowodować pęknięcie naczyń z krwawieniem domózgowym lub podtwardówkowym. Mechanizmem obronnym OUN jest produkcja tzw. endogennych osmogenów – substancji, które podnoszą ciśnienie osmotyczne w komórkach nerwowych zabezpieczając je przed utratą wody. Szybkość ich przechodzenia przez barierę krew-mózg jest znacznie mniejsza niż wody i dlatego zbyt gwałtowne wyrównywanie osoczowej natremii może wywołać obrzęk mózgu związany z gwałtownym odwróceniem kierunku transferu wody. Specyficzną zmianą zaobserwowaną w badaniach obrazowych u chorych z objawami neurologicznymi w trakcie zbyt szybkiej korekty hipernatremii jest ostra demielinizacja w okolicy mostu (central pontine myelinolysis) oraz wzgórza, jąder podstawy, torebki zewnętrznej, robaka mózdzku i hipokampa (extrapontine myelinolysis). Klinicznie objawia się ona nagłymi zaburzeniami świadomości oraz innymi objawami neurologicznymi jak: ataksja, dyzartria, drgawki, zaburzenia

ruchów gałek ocznych czy zespół pozapiramidowy⁸. Podobne zmiany występują także w hiponatremii oraz innych stanach przebiegających z zaburzeniami osmolalności osocza. W obserwacji odległej u chorych po przebytej hipernatremii stwierdza się wodniaki podtwardówkowe.

Wyrównywanie hipernatremii wymaga bardzo starannego nadzoru, gdyż nieprawidłowe postępowanie, szczególnie prowadzące do gwałtownych zmian stężenia sodu w surowicy, może prowadzić do poważnych, a nawet śmiertelnych powikłań. W przypadku odwodnienia hipernatremicznego z AKI w leczeniu trzeba osiągnąć kompromis pomiędzy szybkim przywróceniem prawidłowej objętości naczyniowej, a powolnym obniżeniem natremii (nie szybciej niż 0,5mEq/l/h i 10-15mEq/l/dobę, całkowita korekta po minimum 48 godzinach leczenia). W tym celu w nawadnianiu stosujemy płyny z zawartością sodu nie mniejszą niż 77mEq/l (0,45% roztwór NaCl). Im wyższa hipernatremia, tym wolniejsze powinno być tempo wyrównywania stężenia sodu i tym wyższe stężenie sodu w płynie nawadniającym. W bilansie płynowo-elektrolitowym należy uwzględnić sól podany w roztworze 8,4% NaHCO₃ stosowanym do zwalczania kwasicy. Zapotrzebowanie na płyny oblicza się przy użyciu powszechnie stosowanej reguły Holliday'a⁹. W przewidywaniu zmian natremii pomocna może być formuła zaproponowana przez Adroge i Madiasa, która wyraża się we wzorze: $\Delta[\text{Na}^+] = ([\text{Na}^+]_{\text{inf}} - [\text{Na}^+]_{\text{s}}) / (\text{TBW} + 1)$, gdzie $\Delta[\text{Na}^+]$, $[\text{Na}^+]_{\text{inf}}$, $[\text{Na}^+]_{\text{s}}$ i TBW oznaczają odpowiednio oczekiwaną zmianę natremii, stężenie sodu w płynie infuzyjnym i surowicy wyrażone w mEq/l oraz całkowitą zawartość wody w organizmie (total body water)^{10,11}.

U przedstawionych chorych z AKI i hipernatremią intensywne nawadnianie dożylne i doustne przy użyciu roztworów z zawartością sodu z powolnym obniżaniem jego stężenia w surowicy przyniosło całkowite wyleczenie bez odległych następstw neurologicznych i nerkowych. Powikłaniami, które wystąpiły podczas leczenia były: ostra niewydolność lewokomorowa serca z obrzękiem płuc u chorej nr 1 oraz hipokaliemia u chorego nr 2; ustąpiły one po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. O obydwójga chorych, pomimo osiągnięcia 3 fazy AKI wg. klasyfikacji RIFLE, uszkodzenie hipoperfuzyjne nerek nie wykroczyło poza stadium 2, co umożliwiło szybki powrót ich czynności po wyrównaniu wolemii.

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie zakażeń rotawirusowych w Polsce oraz możliwy ciężki ich przebieg z AKI i i groźną dla życia dyselektroliemią celowe wydaje się powzięcie działań zmierzających do ograniczenia ryzyka rozprzestrzeniania się wirusa¹². Należą do nich: edukacja na temat dróg przenoszenia drobnoustroju, poprawa warunków sanitarno-higienicznych życia dzieci, ścisła izolacja chorych z biegunką na oddziałach pediatrycznych, a także rozpowszechnienie szczepień ochronnych.

WNIOSKI

Nieprawidłowo leczone rotawirusowe zakażenie żołądkowo-jelitowe może prowadzić do AKI z hipernatremią. W tych przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na dokładne i powolne wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, co pozwala na szybki powrót czynności nerek oraz uniknięcie ostrych i odległych powikłań hipernatremii. Ze względu na rozpowszechnienie zakażeń rotawirusowych w Polsce celowe jest podjęcie populacyjnych działań zapobiegawczych w tym szczepień ochronnych.

KOMPENDIUM

1/ Zapobieganie hipowolemii i wczesne jej leczenie poprzez odpowiednią podaż doustną i dożylną płynów stanowi najlepszą profilaktykę AKI u dzieci z biegunką.

2/ W przypadku wystąpienia AKI spowodowanego hipowolemią intensywne nawadnianie, uwzględniające uzupełnianie bieżących strat wody przez przewód pokarmowy, zapewnia zwykle szybką poprawę czynności nerek.

3/ Wyrównywanie hipernatremii powinno następować bardzo powoli i trwać nie krócej niż 48 godzin; im wyższe jest wyjściowe stężenie sodu tym wolniejsza winna być jego korekta.

4/ W leczeniu odwodnienia hipernatremicznego nie wolno stosować płynów bez zawartości sodu, najniższe dopuszczalne jego stężenie to 77mEq/l (np. 0,45% NaCl). Spadek natremii nie powinien być szybszy niż 0,5mEq/l/h i 10-15mEq/l/dobę, w jego przewidywaniu pomaga reguła Adrogue-Madiasa. W celu uniknięcia powikłań wynikających ze zbyt szybkiego obniżenia natremii należy w początkowym okresie leczenia co 6-8 godzin oznaczać stężenie sodu we krwi.

PIŚMIENNICTWO

1/ Cerda J, Lameire N, Eggers P i wsp. Epidemiology of Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 881-886.

2/ Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH i wsp. AKI in Hospitalized Children: Epidemiology and Clinical Associations in a National Cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 1661-1669.

3/ Morita T, Ashida A, Fujieda M i wsp. Four cases of postrenal failure induced by renal stones associated with rotavirus infection. Clin Nephrol 2010; 73: 398-402.

4/ Basile D, Anderson M, Sutton T. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Compr Physiol 2012; 2: 1303-1353.

5/ Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL i wsp. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007, 71: 1028-1035.

6/ Kaiser P, Borte M, Zimmer KP i wsp. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: a retrospective analysis. Eur J Pediatr 2012; 171: 337-345.

7/ Chouchane S, Fehri H, Chouchane C i wsp. La déshydratation hypernatrémique chez l'enfant: étude rétrospective de 105 cas. Arch Pediatr 2005; 12:1697-1702.

8/ Mastrangelo S, Arlotta A, Cefalo MG i wsp. Central pontine myelinolysis in a pediatric patient following rapid correction of hypernatremia. Neuropediatrics 2009; 40: 144-147.

9/ Holliday MA, Friedman AL., Wassner SJ. Extracellular fluid restoration in dehydration: a critique of rapid versus slow. Pediatr Nephrol 1999; 13: 292-297.

10/ Liamis G, Kalogirou M, Saugos V i wsp. Therapeutic approach in patients with dysnatremias. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1564-1569.

11/ Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. Crit Care 2013; 17: 206-219.

12/ Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Kosmala A i wsp. Nosocomial rotavirus gastroenterocolitis in a large tertiary paediatric hospital in Warsaw, 2006-2010. Arch Med Sci 2013; 9: 493-498.

OPISY RYCIN

RYC. 1 Chora nr 1 - stan przy przyjęciu

RYC. 2 Stężenie sodu i kreatyniny w surowicy chorej nr 1 oraz terapia płynowa

RYC. 3 Chory nr 2 - stan przy przyjęciu

RYC. 4 Stężenie sodu i kreatyniny w surowicy chorego nr 2 oraz terapia płynowa