



Wrodzona nefrogenna moczówka prosta

Michael A. Linshaw, MD

Dr Linshaw deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Rozpoznać objawy kliniczne wrodzonej nefrogennej moczówki prostej.
2. Znać różne sposoby dziedziczenia nefrogennej moczówki prostej.
3. Omówić sposób postępowania z dzieckiem z odwodnieniem hipernatremicznym przebiegającym z rozcieńczeniem moczu.
4. Opisać cele terapii dietą i płynami oraz leczenia farmakologicznego.

Wprowadzenie

Moczówkę prostą (diabetes insipidus, DI), tj. niezdolność do właściwego zagęszczania moczu w warunkach fizjologicznych, cechuje wydalanie dużych ilości bardzo rozcieńczonego moczu, nawet w stanie zagrożenia postępującym odwodnieniem i załamaniem krążenia, oraz współistnienie poważnej hipernatremii. W warunkach prawidłowych około 10-12% objętości przesącza kłębuszkowego ulega reabsorpcji wzdłuż dalszej części nefronu w miejscach wrażliwych na działanie wazopresyny (ADH). Ta reabsorpcja odbywa się za pośrednictwem odpowiedzialnych za nią cewek podlegających działaniu ADH, wydzielanego pod wpływem pobudzenia receptorów osmotycznych lub objętościowych. Zarówno brak lub niewydolność ADH na skutek zaburzeń czynności przysadki bądź podwzgórza (centralna moczówka prosta, CDI), jak i niewłaściwa odpowiedź nerek na prawidłowe lub wysokie stężenia ADH (nefrogena moczówka prosta, NDI), mogą powodować podobny obraz kliniczny, cechujący się głównie wielomoczem, polidypsją i wyjątkowo silnym pragnieniem.

Ciężkość tych zaburzeń może ilustrować przykład dziecka, którego aktualny wskaźnik przesączenia kłębuszkowego wynosi 50 ml/min. Upośledzenie reabsorpcji w miejscach wrażliwych na ADH, która powinna wynosić 5-6 ml/min, powoduje utratę 300-360 ml płynu/h, tj. około litra w ciągu 3 h. Wraz z postępującym odwodnieniem wskaźnik przesączenia kłębuszkowego stopniowo zmniejszyłby się i w pewnym stopniu osłabił utratę płynu, ale hipowolemia i hipernatremia wywołane utratą wody mogłyby zagrażać życiu.

Do CDI dochodzi na skutek zmian śródczaszkowych, natomiast NDI jest spowodowana uszkodzeniem mechanizmów zagęszczania moczu w nerkach (tab. 1). W NDI, sprzężonej z chromosomem X lub dziedzicznej autosomalnie postaci moczówki prostej, objawy kliniczne są z reguły poważniejsze, choć sporadycznie opisywano łagodne fenotypy. Niniejszy artykuł skupia się na wrodzonej nefrogennej moczówce prostej (congenital nephrogenic diabetes insipidus, CNDI). W tej postaci wywiad rodzinny bywa zwykle dodatni, chociaż choroba może omijać niektóre pokolenia lub też powstawać *de novo*.

Opis przypadku

Noworodek płci męskiej o masie ciała 3600 g, z prawidłowo przebiegającej ciąży i porodu. Był karmiony piersią i sprawiał wrażenie zdrowego, chociaż w wieku 4 miesięcy, gdy zaczął być karmiony sztucznie, wzrost i masa ciała obniżyły się o około 4 przedziały wzrostowe do 5 centyla. W tym czasie pojawiły się wymioty, powtarzające się kilkakrotnie w ciągu dnia, chłopiec krzyczał dopóki nie podano mu wody, moczył 10-12 pieluszek na dobę, oddawał twarde, przypominające kamyki stolce i potrafił ssać do sucha 12-15 wilgotnych ściereczek. Przyjmował około 2260 ml płynów na dobę, wyraźnie preferując wodę. Mimo zmian diety nie chciał przyjmować stałych pokarmów, domagał się wody, pojawiło się hipernatremiczne odwodnienie i zahamowanie wzrostu. Gdy miał 8 miesięcy masa ciała i wzrost obniżyły się poniżej 5 centyla.

Przy przyjęciu do szpitala chłopiec miał 10½ miesiąca, był rozdrażniony i wykazywał cechy przewlekłego odwodnienia, ale miał prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi. Jego skóra była sucha, słabo napięta, oczy zapadnięte, błony śluzowe były nieco podsuszone, a podczas badania brzucha wyczuwało się kilka twardych, ruchomych mas mogących odpowiadać kamieniom kałowym. Stężenie sodu w surowicy wynosiło 155 mEq/l (155 mmol/l), potasu 5,2 mEq/l

Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Department of Pediatrics – Division of Pediatric Nephrology, Massachusetts General Hospital of Children, Boston, Mass.

(5,2 mmol/l), chloru 119 mEq/l (119 mmol/l), dwuwęglanów 21 mEq/l (21 mmol/l), azotu mocznikowego we krwi (BUN) 83 mg/dl (29,6 mmol/l), kreatyniny 0,8 mg/dl (70,7 μ mol/l), wapnia 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l), fosforu 6,6 mg/dl (2,1 mmol/l). Osmolalność surowicy i moczu wynosiły początkowo 343 i 172 mOsm/l. Po nawodnieniu doustnym i wyrównaniu hipernatremii oraz azotemii wykonano próbę zagęszczania moczu. Po 12 h dziecko straciło 5% masy ciała na skutek utrzymującego się wielomoczu, a osmolalność surowicy i moczu wyniosły odpowiednio 326 i 320 mOsm/l. Nie było odpowiedzi na podanie wazopresyny. Wielomocz utrzymywał się nadal, a osmolalność surowicy i moczu zwiększyła odpowiednio do 338 i 326 mOsm/l.

Ze względu na to, że rodzina dziecka obawiała się możliwych działań niepożądanych farmakoterapii, obliczono właściwą liczbę kalorii i objętość wody potrzebną do uzupełnienia jej mimowolnej utraty, a także pozwalającą na zmniejszenie obciążenia osmotycznego nerek, przy osmolalności moczu rzędu 80-120 mOsm/l. W miarę jak dziecko rosło, w postępowaniu wprowadzano poprawki. Włączono pokarmy stałe, a w wieku 15-16 miesięcy stopniowo wycofywano się z podawania mieszanek. W wieku 24 miesięcy wzrost dziecka osiągnął 5 centyl, ale masa ciała zwiększyła się nieproporcjonalnie na skutek intensywnego żywienia. Zmniejszono zatem jego spożycie kalorii.¹ Mając swobodny dostęp do wody, dziecko regulowało zapotrzebowanie na płyny w ciągu dnia i w nocy. Chłopiec dobrze zaadaptował się w szkole i okazał się uzdolniony intelektualnie.

Obraz kliniczny

Objawy CNDI mogą ujawnić się w ciągu pierwszych tygodni życia dziecka, mogą być jednak niedostrzeżone przez rodziców czy lekarzy, zwłaszcza u dzieci karmionych piersią, ponieważ ludzkie mleko powoduje niewielkie obciążenie osmotyczne nerek, zmniejszając ryzyko znacznego odwodnienia. Takie niemowlęta wykazują jednak skłonność do picia wody, gdy tylko to możliwe, często też są rozdrażnione i trudno je uspokoić, niemal stale płaczą, nawet w ramionach matki. Uspokajają się natychmiast po podaniu wody, a okresowo gorączkują bez powodu. Objawy kliniczne z czasem postępują, w zależności od stopnia odwodnienia (tab. 2).

Chore dzieci mają poliurię, wydalają bardzo rozcieńczony mocz, oddają niewielkie ilości twardego, podobnego do kamyków stolca, prezentują upośledzenie wzrastania na siatkach centylowych i wykazują niepokój podczas ssania, chociaż wolą pić niż jeść. Jeśli dostaną wilgotny ręcznik, potrafią wysssać go do sucha. Ich pieluchy są przesiąknięte moczem, ciężkie i trzeba je często zmieniać.

Objawy kliniczne zależą od stopnia odwodnienia. Stężenie sodu w surowicy często przekracza 160 mEq/l (160 mmol/l), występuje też kwasica. Wartości BUN zwykle są podwyższone nieproporcjonalnie do zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy, co jest typowe dla przednerkowej niewydolności nerek wywołanej hipowolemią.

TABELA 1. Przyczyny powstawania moczówki prostej

Centralne (zaburzenia podwzgórza lub przysadki powodujące niedostateczne wytwarzanie lub uwalnianie ADH)

- Stan po operacjach mózgu
- Zmiany śródczaszkowe (torbiele, tętniaki, guzy przysadki, pnia mózgu)
- Naciekanie przez nowotwory złośliwe (chłoniak, białaczka)
- Zakażenia, w tym zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień
- Uraz głowy
- Uszkodzenie z powodu niedokrwienia
- Zmiany wrodzone dziedziczone autosomalnie dominująco

Nefrogenne (oporność nerek na działanie ADH z powodu uszkodzeń zaburzających nerkowe mechanizmy zagęszczania)

- Nabyte zaburzenia metaboliczne
 - Hipokaliemia (przewlekła, zespół Barttera)
 - Hiperkalcemia
 - Hiperkalciuria (rzadko)
 - Cukrzyca
- Uszkodzenie rdzenia nerki
 - Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek
 - Naciekanie w przebiegu białaczki, chłoniaka, amyloidozy
 - Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
 - Cystynoza
 - Inne formy przewlekłej niewydolności nerek
 - Nefropatia zaporowa
- Leki (lit, demeklocyklina, amfoterycyna B, dwufenylohydantoina)
- Dziedziczne
 - Sprzężone z chromosomem X
 - Autosomalne recesywne
 - Autosomalne dominujące

Mimo hipernatremii ciężar właściwy moczu lub jego osmolalność są często poniżej 1005 i 150 mOsm/kg wody.

Opóźnienie rozwoju psychicznego może być skutkiem nawracających epizodów ciężkiego odwodnienia hipernatremicznego, nie jest jednak zasadniczym elementem obrazu klinicznego. Badania funkcji poznawczych przeprowadzone wśród chorych na CNDI ujawniły, że inteligencja u większości z tych dzieci jest prawidłowa.²

Oddawanie dużych objętości moczu może powodować wodonercze i poszerzenie moczowodów, niebędące skutkiem upośledzenia ich drożności. Potencjalnymi powikłaniami mogą być: zakażenie dróg moczowych, moczenie nocne, dzienne nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu oraz urazowe pęknięcie dróg moczowych. Zaburzenia czynnościowe bywają na tyle silne, że przypominają pęcherz neurogeny. Zaburzenia wzrostu są związane z niedostateczną podażą kalorii, na skutek nadmiernego spożycia płynów, niezbędnych dla utrzymania równowagi elektrolitowej. Brakuje wiarygodnych dowodów na to, iż do zahamowania wzrostu dochodzi rów-

TABELA 2. Objawy kliniczne wrodzonej nefrogennej moczówki prostej

Dane z wywiadu

- Zaburzenia rozwoju
- Niezwykle silne pragnienie
- Gorączka z niewyjaśnionych przyczyn
- Nadpobudliwość
- Zaparcia
- Znaczny wielomocz
- Wymioty
- Drgawki

Objawy w badaniu przedmiotowym

- Suchość skóry i błon śluzowych
- Zmniejszone napięcie skóry
- Zapadnięcie oczu i ciemniaczka przedniego
- Plamy na skórze
- Osłabienie tętna na obwodzie
- Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
- Wyczuwalne mnogie masy lub kamienie kałowe w jamie brzusznej

Wyniki badań laboratoryjnych

- Hipernatremia
- Hiperchloremia
- Kwasica metaboliczna
- Prawidłowe stężenie potasu
- Hiperurykemia
- Wysoka osmolalność surowicy i niska osmolalność moczu

niez u dzieci, którym odpowiednio wcześniej podawano odpowiednią ilość kalorii i płynów. Stąd też, we wczesnym okresie życia, zanim dziecko uzyska samodzielny dostęp do płynów, opiekunowie powinni dołożyć wszelkich starań, aby zapewnić mu właściwy wzrost i dobry stan zdrowia, również za pomocą farmakoterapii.

Patogeneza genetyczna

CNDI jest sprzężona z chromosomem X lub dziedziczy się autosomalnie recesywnie i dominująco. Mutacje w dwóch różnych, ale czynnościowo związanych ze sobą genach, wywołują chorobę o podobnym obrazie klinicznym (tab. 3). Defekty położonego na chromosomie X genu kodującego receptor wazopresyny 2 (vasopressin receptor 2, VR2) prze-

noszą kobiety, u których może występować różnego stopnia (rzadko znacznego) nadmierna polidypsja i poliuria. Mężczyzn cechuje skłonność do bardziej nasilonych objawów. Receptor wazopresyny 2 występuje na podstawno-bocznych błonach głównych komórek cewek zbiorczych nerek. Połączenie krążącego ADH z tym receptorem uruchamia kaskadę przemian chemicznych (aktywację białka G i cykazy adenylowej, generowanie cyklicznego AMP, aktywację kinazy białkowej A) i ostatecznie prowadzi do umieszczenia cytoplazmatycznych kanałów wodnych (akwaporyn) bezpośrednio w błonie szczytowej. Ułatwia to reabsorpcję wody zgodnie z gradientem osmotycznym (zobacz dalsze krótkie omówienie przeciwnapędowego mechanizmu przemieszczania się płynów i substancji rozpuszczonych).

U około 90% dzieci urodzonych z CNDI występują mutacje powodujące utratę czynności VR2. Dotychczas opisano ponad 180 takich mutacji. Większość z nich sprawia, że uszkodzone białko zatrzymywane jest w siateczce endoplazmatycznej komórki i nie dociera do błony komórkowej. Na skutek innych mutacji białko osiąga co prawda błonę komórkową, nie może jednak wiązać ADH lub aktywować kaskady przemian chemicznych białka G i cyklicznego AMP.

U pozostałych 10% dzieci z CNDI występuje defekt genu umiejscowionego na chromosomie 12, kodującego akwaporynę 2 (AQP2), kanału wodnego wrażliwego na ADH. U większości z nich dziedziczenie jest autosomalnie recesywne, a zmutowane geny powodują upośledzenie struktury białka kanału wodnego, wskutek czego zostaje on uwięziony w siateczce endoplazmatycznej, nie podąża ku błonie szczytowej i szybko ulega degradacji. Niektóre mutacje powodują mniejsze uszkodzenia strukturalne kanału, który może być częściowo sprawny, dzięki czemu nasilenie wielomoczu jest słabsze.

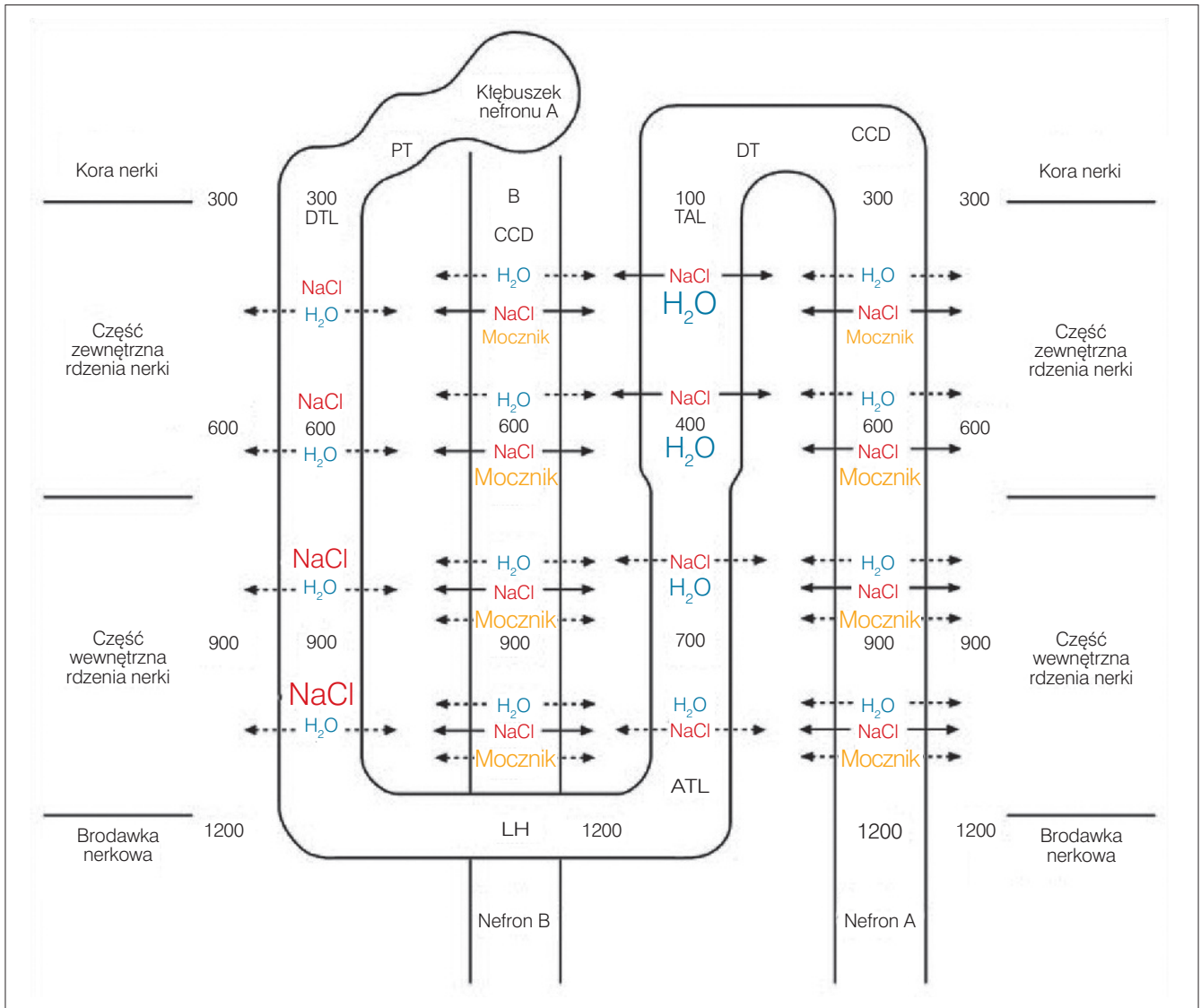
W najrzadszym typie CNDI, dziedziczającym się autosomalnie dominująco, mutacja wydaje się umiejscowiona w końcu karboksylowym białka. Wtedy kanały wodne przemieszczają się ku innym częściom komórki i są zatrzymywane przez lizosomy za pośrednictwem aparatu Golgiego, gromadzone w innych pęcherzykach lub kierowane raczej do błony podstawno-bocznej niż do szczytowej.

Patofizjologia

Rycina przedstawia procesy opisane poniżej w tym akapicie. Płyn przesączony w kłębuszku nerkowym i trafiający do cewki bliższej jest izotoniczny z surowicą. W tym odcinku woda i substancje rozpuszczone są reabsorbo-

TABELA 3. Patogeneza i zaburzenia genetyczne w nefrogennej moczówce prostej

Sposób dziedziczenia	Gen	Punkt uchwytu
Sprzężony z chromosomem X	Xq28	Receptor wazopresyny 2 (VR2)
Autosomalny	12q13	Akwaporyna 2 (wrażliwa na ADH) kanał wodny



RYCINA. Transport substancji rozpuszczonych i wody podczas zagęszczania moczu. Ciągłe strzałki wskazują aktywny transport NaCl, przerywane oznaczają bierny transport. Zmniejszoną przepuszczalność dla NaCl, mocznika lub H₂O odzwierciedla brak strzałek we właściwych segmentach. Niską przepuszczalność zewnętrznej części rdzenia nerki obrazuje brak strzałek dla mocznika, natomiast strzałkami zaznaczono zwiększoną przepuszczalność dla mocznika pod wpływem działania ADH na rdzeniowy odcinek cewki zbiorczej. Liczby wyrażają osmolalność w mOsm/kg H₂O. Zwiększone stężenie NaCl w ramieniu zstępującym, spowodowane usunięciem H₂O z tego segmentu, cechującego się małą przepuszczalnością dla NaCl, zaznaczono większą czcionką. Zwiększone stężenie H₂O (rozcieńczony mocz) w ramieniu wstępującym, spowodowane transportem NaCl z tego segmentu cechującego się małą przepuszczalnością dla H₂O, zaznaczono większą czcionką. Na ilustracji założono izotoniczną reabsorpcję NaCl i H₂O w cewkach bliższych i dalszych dla utrzymania izotoniczności kory nerkowej. Rdzeniowa część CCD drugiego nefronu (B) jest umiejscowiona między zstępującym i wstępującym ramieniem nefronu A, aby wyraźniej uwidocznić wpływ przemieszczania się substancji rozpuszczonych i H₂O z CCD na przenikanie substancji rozpuszczonych i H₂O w ramionach pętli. Bardziej szczegółowy opis znajduje się w tekście artykułu. Nie zilustrowano ani nie opisano odzyskiwania mocznika z tkanki śródmiąższowej do ATL i DTL. ADH – hormon antydiuretyczny, ATL – wąskie ramię wstępujące, CCD – część korowa cewki zbiorczej, DT – cewka zbiorcza, DTL – wąskie ramię zstępujące, H₂O – woda, LH – pętla Henlego, NaCl – chlorek sodu, PT – cewka bliższa, TAL – szerokie ramię wstępujące.

wane izotonicznie, ale płyn przemieszczający się do zstępującego ramienia pętli Henlego jest poddawany wpływem wzrastającej osmolalności śródmiąższowej, powstającej głównie pod wpływem zjawisk zachodzą-

cych w grubym wstępującym ramieniu pętli. Dlatego uwzględnienie na wstępie tego segmentu nefronu ułatwia zrozumienie powstawania korowo-rdzeniowego gradientu osmotycznego.

W błonie szczytowej wstępującego grubego ramienia pętli znajduje się kotransporter Na-K-2Cl i aktywna pompa Na⁺ (podstawno-boczna Na⁺/K⁺-ATP-aza). Jest ona jednak słabo przepuszczalna dla wody, nie posiada bowiem kanałów wodnych. W tej części sól jest reabsorbowana w warunkach względnego braku wody, co powoduje narastanie hipotonii płynu cewkowego, w miarę zwiększającego się stężenia chlorku sodu (NaCl) w otaczającej tkance śródmiąższowej. Płyn powracający do kory nerki staje się izotoniczny dzięki stałej reabsorpcji soli i wody i taki dociera do cewki zbiorczej.

W obecności ADH cewka zbiorcza kory nerkowej jest wysoce przepuszczalna dla wody, ale względnie nieprzepuszczalna dla mocznika. Zatem płyn przepływający przez ten odcinek traci wodę w wyniku osmozy (z powodu dużej zawartości NaCl w tkance śródmiąższowej, generowanej w grubym ramieniu wstępującym pętli), ale zwiększa się w nim stężenie mocznika. W przeciwieństwie do tego cewka zbiorcza rdzenia nerki jest wysoce przepuszczalna zarówno dla mocznika, jak i wody w obecności ADH. Wobec tego mocznik zawarty w płynie cewkowym dyfunduje do tkanki śródmiąższowej zgodnie z gradientem stężenia. Gromadzący się tam mocznik zwiększa osmolalność śródmiąższową rdzenia nerki, co z kolei oddziałuje na płyn w zstępującym ramieniu pętli Henlego. Ten segment jest wysoce przepuszczalny dla wody, mniej dla mocznika i stosunkowo nieprzepuszczalny dla soli.

Zatem w miarę jak płyn w pętli zstępującej przechodzi przez tkankę śródmiąższową o wysokiej zawartości NaCl (dzięki czynnemu transportowi w ramieniu wstępującym), woda jest odciągana, co zwiększa stężenie NaCl w płynie cewkowym. Odciągnięta woda może w pewnym stopniu zmniejszać śródmiąższowe stężenie mocznika. Gdy płyn wnika w głębsze warstwy rdzenia nerki, wyższe stężenia mocznika w tkance śródmiąższowej, powstające dzięki reabsorpcji w rdzeniowej części cewki zbiorczej, ułatwiają absorpcję większej ilości wody z pętli zstępującej i tym samym zwiększenie osmolalności płynu i zawartości NaCl. Odciągnięta woda zmniejsza też stężenie NaCl w tkance śródmiąższowej głębszych warstw rdzenia nerki.

Gdy płyn wstępuje do cienkiego ramienia, powstaje korzystny gradient dla reabsorpcji NaCl do śródmiąższu. Zwiększone w ten sposób stężenie NaCl w głębszych warstwach rdzeniowych znacznie ułatwia reabsorpcję wody z płynu przepływającego przez rdzeniową część cewki zbiorczej. Cienkie ramię wstępujące jest względnie nieprzepuszczalne dla wody, ponieważ nie posiada kanałów wodnych. Stąd też, kiedy płyn dociera do cienkiego ramienia pętli i osiąga korę, śródmiąższowe stężenie soli jest obniżone, promując jej reabsorpcję.

Wchłanianie wody w tym segmencie jest nieefektywne. Brak kanałów wodnych mógłby tłumaczyć hipotoniczność moczu, gdyby opuszczał wstępujące ramię pętli Henlego. Dzięki zwiększonej pod wpływem ADH przepuszczalności cewek zbiorczych rdzenia nerki dla wody i mocznika ostatecznie stężenia w moczu są jednak podobne do obserwo-

wanych w płynie w zagięciu pętli Henlego i tkance śródmiąższowej głębszych warstw rdzenia nerki. Ten proces tłumaczy mniej więcej czterokrotne zwiększenie (zwielokrotnienie) osmolalności moczu, z około 300 mOsm/kg w korze nerki do około 1200 mOsm/kg lub więcej na szczycie brodawki nerkowej, gdy dziecko osiągnie wiek 1-2 lat.

U starszych dzieci i dorosłych około 50% osmoli moczu tworzy mocznik, a pozostałe 50% NaCl. U niemowląt udział mocznika jest zdecydowanie mniejszy. Dotyczy to w głównej mierze cewek zbiorczych, w których ujawniają się skutki CNDI. Reabsorpcja około 10% przesącza w tym segmencie zależy od obecności ADH i zdolności cewek zbiorczych do odpowiedzi na jego działanie. W CNDI synteza ADH w podwzgórzu, jego gromadzenie w tylnym płacie przysadki i uwalnianie są prawidłowe, ale oporność na jego działanie w narządzie docelowym czyni nerkę niezdolną do reabsorpcji wody w ilości odpowiedniej do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej. Powstające pod wpływem mutacji wady receptora dla wazopresyny (VR2), położonego w błonie podstawno-bocznej komórek głównych cewek zbiorczych, zaburzenia przenoszenia informacji po pobudzeniu tego receptora lub wywołane mutacją wady kanału wodnego błony szczytowej (AQP2) mogą upośledzać zdolność reabsorpcji wody. Stąd też chory w opisanym powyżej przypadku tracił znaczne objętości krążącego płynu i stał się coraz bardziej odwodniony.

Rozpoznanie

W warunkach odwodnienia lub hipernatremii mocz powinien być silnie zagęszony, oddawany w niewielkiej ilości. Wielomocz, rozcieńczenie moczu oraz umiarkowane obniżenie stężenia sodu w surowicy sugerują polidypsję psychogenną lub nadmierne spożycie wody przez dziecko wskutek nadmiernego pojenia przez matkę, podczas gdy wielomocz i rozcieńczenie moczu w połączeniu z dużymi stężeniami sodu w surowicy i zwiększoną osmolalnością świadczą o braku ADH lub oporności na jego działanie. Nabyte formy NDI rzadko powodują wielomocz i hipernatremię o takim nasileniu jak w przebiegu CNDI.

Silne podejrzenie moczówki prostej nakazuje ostrożne przeprowadzenie próby zagęszczenia moczu. Jeden ze sposobów jej wykonania przedstawiono w tabeli 4. Prawidłowa odpowiedź na ograniczenie wody lub podanie ADH to uzyskanie osmolalności moczu ≥ 450 mOsm/kg wody i stosunku osmolalności moczu do osocza $\geq 1,5$ (zwykle znacznie większego). Odpowiedź na ADH jest częściowa u osób z częściową DI o łagodnym fenotypie lub u pijących duże ilości wody z przyczyn psychogennych, natomiast osoby z CNDI nie wykazują odpowiedzi (osmolalność moczu nie przekracza zwykle 150-200 mOsm/kg wody).

Różnice między autosomalnie recesywnymi i dominującymi postaciami CNDI, wywoływanymi przez mutacje AQP2, są nieznaczne. W postaci recesywnej poliuria i po-

lidypsja występują już w chwili urodzenia lub wkrótce potem, przebieg choroby jest zazwyczaj cięższy, a osmolalność moczu nie przekracza zwykle 200 mOsm/kg wody. Objawy kliniczne postaci dominującej ujawniają się zwykle pół roku do roku po urodzeniu lub nawet później i nie są tak nasilone (osmolalność moczu może być wyższa). Niekiedy obserwuje się nawet przejściową odpowiedź na ADH.

Leczenie

Leczenie polega na zapewnieniu: 1) odpowiedniej ilości wody w celu utrzymania prawidłowych stężeń elektrolitów, 2) obniżenia obciążenia osmotycznego nerek, aby zminimalizować utratę wody oraz 3) podaży kalorii w ilości zapewniającej utrzymanie wzrastania. Zwykle konieczne jest też zastosowanie farmakoterapii.

Woda

Niemowlęta z CNDI wymagają stałego uzupełniania wody, którą powinno się podawać co 2 h w ciągu dnia i w nocy. Butelka z wodą powinna być zawsze pod ręką, spełnia bowiem rolę liny ratunkowej dla dziecka. Nie ma zagrożenia przewodnictwem, ponieważ rozcieńczenie moczu nie stanowi problemu. Podaż wody musi bilansować ilość wydalanego moczu i niezauważalne straty wody, a także wystarczyć do zapewnienia wzrostu. Niemowlęta powinny pić zawsze wtedy, gdy mają na to ochotę, podobnie jak dzieci, które potrafią już same zapewnić sobie dostęp do wody. Zasadnicze znaczenie ma uświadomienie sobie, że dziecko potrzebuje wielu litrów płynów w ciągu doby. Nawet niemowlęta mogą potrzebować 2-3 lub więcej litrów w ciągu doby.

Obciążenie osmotyczne nerek

Ponieważ substancje są wydalane przez nerki w postaci roztworów wodnych, im bardziej nerka zagęszcza moc (im większa jest jego osmolalność), tym więcej osmoli jest usuwanych w danej objętości. Gdy moc zągęści się do 1000 mOsm/kg wody (wartość prawidłowa), nerka może wydalić 300 mOsm roztworów w 300 ml moczu. Jeśli jednak nerka zagęszcza zaledwie do 100 mOsm/kg wody, wydalenie 300 mOsm wymaga 3 litrów moczu. Uzupełnienie takiej utraty wymaga podaży ogromnej ilości wody. Zatem mieszanki dla dzieci chorych na CNDI powinny zawierać odpowiednie ilości kalorii dla zapewnienia wzrostu i minimalne ilości roztworów soli wydalaných przez nerki.

Fomon i Ziegler przedstawili w 1999 r.³ wyniki analizy, zgodnie z którą za obciążenie osmotyczne nerek odpowiadają głównie azot pochodzący z diety i elektrolity – wydane z moczem i nie włączane do nowych tkanek lub wydane drogami pozanerkowymi. Dla celów klinicznych przyjęto, że na obciążenie osmotyczne nerek składają się mocznik (pochodzący z białek), sól (Na), potas (K), chlor (Cl) oraz fosfor (P). Potencjalne obciążenie osmotyczne nerek, wyrażone w mOsm, oblicza się, dodając obciążenie

TABELA 4. Postępowanie diagnostyczne

1. Przyjęcie do szpitala: podczas próby zagęszczania moczu może dojść do poważnego odwodnienia, stąd konieczność ścisłego monitorowania pacjenta.
2. Przed rozpoczęciem testu upewnić się, że chory jest właściwie nawodniony, a stężenia elektrolitów są prawidłowe.
3. Rozpoczęcie ograniczenia podaży wody po śniadaniu i po oddaniu przez dziecko moczu lub zmoczeniu świeżej pieluchy.
4. Pobranie wyjściowych próbek moczu i krwi w celu oznaczenia stężenia elektrolitów i osmolalności.
5. Pomiar masy ciała co 2 h, z następowym pomiarem ciśnienia tętniczego i tętna. Nie wolno dopuścić do odwodnienia powyżej 3-5% (utrata masy ciała).
6. Oznaczenie ciężaru właściwego (SG) każdej próbki moczu za pomocą refraktometru, ponieważ pomiar za pomocą testów paskowych nie jest wystarczająco dokładny. Zapisywanie osmolalności i objętości moczu (ważenie pieluch u niemowląt).
7. Oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy i jej osmolalności w 4 h testu, a następnie co 2 h, w zależności od sytuacji.
8. Jeśli SG moczu osiągnie wartość ≥ 1015 lub osmolalność wyniesie ≥ 500 mOsm/kg wody u niemowlęcia albo odpowiednio wartości ≥ 1020 lub ≥ 600 mOsm/kg wody u starszego dziecka, należy przerwać badanie i oznaczyć stężenia elektrolitów w surowicy oraz jej osmolalność. Te wyniki wykluczają przewlekłą nefrogenną moczówkę prostą. Chociaż półroczne niemowlę potrafi zwykle zagęszczać moc do wartości ≥ 1000 mOsm/kg wody, maksymalna zdolność zagęszczania u kilkutygodniowego niemowlęcia jest bliższa 500-550 mOsm/kg wody.
9. Jeśli stężenie sodu w surowicy wynosi ≥ 150 mEq/l (150 mmol/l) lub jej osmolalność wynosi ≥ 300 mOsm/kg wody, albo masa ciała dziecka zmniejsza się o 3-5%, należy przerwać badanie i po pobraniu krwi na oznaczenie elektrolitów, osmolalności oraz stężenia hormonu antydiuretycznego w osoczu podać 1-dezamino-9-D-arginino- wazopresynę (dDAVP).
10. Należy ograniczyć czas trwania testu do 8-12 h (u niemowląt do 4-6 h), aby uniknąć odwodnienia stwarzającego zagrożenie i umożliwić przyjęcie posiłku we właściwym czasie. Standardowy test zagęszczania moczu trwa 18 h, jednak nie u chorych z mocnym podejrzeniem moczówki prostej.
11. Jeśli wielomocz utrzymuje się, a moc jest rozcieńczony, należy donosowo podać odpowiednią dawkę dDAVP lub octanu desmopresyny (10 μ g niemowlętom, 20 μ g starszym dzieciom). Następnie należy uzupełnić straty wody o utraconą objętość moczu, aby uniknąć dalszego odwodnienia i co 4 h mierzyć stopień zagęszczenia moczu, stężenie elektrolitów w surowicy i osmolalność krwi (u niemowląt co 2 h).
12. Jeśli nie ma pewności, czy podana do nosa dDAVP wchłonęła się właściwie, można podać wazopresynę dożylnie w dawce wynoszącej 10% dawki stosowanej do nosa (1 μ g u niemowląt i 2 μ g u starszych dzieci).

TABELA 5. Dawkowanie powszechnie stosowanych leków i ich działania niepożądane

Tiazydy

- Hydrochlorotiazyd: 1-3 mg/kg/24 h dwa razy na dobę
- Hipokaliemia
- Hiponatremia
- Zasadowica
- Hiperkalcemia
- Hiperqlikemia
- Hiperurykemia
- Zapalenie wątroby
- Objawy jelitowe
- Zahamowanie czynności szpiku

Amiloryd

- 20 mg/1,73 m²/24 h dwa-trzy razy na dobę
- Hiperkaliemia
- Bóle głowy
- Dyskretne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego

Indometacyna

- 1,5-2,5 mg/kg/24 h trzy razy na dobę
- Dyskretne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego
- Krwawienie z przewodu pokarmowego
- Bóle głowy
- Nefrotoksyczność
- Działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego

białkami (na ogół około 4 mOsm/g spożytego białka, głównie jako mocznik) do obciążenia Na, K i Cl w miliekwivalentach (mEq) oraz P w mOsm.

Przyjmuje się, że dostępny biologicznie P to cała zawartość P w mieszankach opartych na mleku i około 2/3 jego zawartości w odżywkach opartych na soi, ponieważ pozostała 1/3 nie wchłania się w jelitach. Jeśli nie jest znana podaż białka, można podzielić całkowitą ilość azotu w moczu wyrażoną w miligramach przez 28, gdyż milimol mocznika zawiera 28 mg N, a większość N w moczu jest wydzielana w postaci mocznika. Wzór jest następujący:

$$\text{Potencjalne obciążenie osmotyczne nerek} = \text{N w moczu}/28 + \text{Na} + \text{K} + \text{Cl} + \text{dostępny P}$$

(wszystkie wartości wyrażone w mOsm lub mmol)

Dla Na, K i Cl liczba mOsm odpowiada liczbie mEq. Aby zamienić mg na mOsm, należy podzielić ilość Na w mg przez 23, ilość Cl w mg przez 35,5 oraz ilość K w mg przez 39. Ilość mOsm P oblicza się, dzieląc jego całkowitą ilość wyrażoną w mg przez 31. Fomon i Ziegler szacują potencjalne obciążenie osmotyczne nerek na 93 mOsm/l lub 14 mOsm/100 kcal dla ludzkiego mleka, 135 mOsm/l lub 20 mOsm/100 kcal dla mieszanek

sztucznych opartych na mleku oraz 160 mOsm/l lub 24 mOsm/100 kcal dla jednej z mieszanek opartych na soi.³ Oszacowane wartości dla innych mieszanek sojowych mogą być nieco większe. Potencjalne obciążenie osmotyczne nerek wynoszące 20-26 mOsm/100 kcal powinno być bezpieczne, choć przy dostarczeniu odpowiedniej ilości wody mogą być tolerowane wyższe wartości. Niemowlę z CNDI wymaga najniższego możliwego obciążenia osmotycznego nerek, zapewniającego normalne wzrastanie i równowagę elektrolitową.

Farmakoterapia

Kilka leków stosowanych w różnych połączeniach może ograniczyć wydalanie moczu, a tym samym zmniejszyć zapotrzebowanie organizmu na wodę i ułatwić zwiększenie spożycia kalorii. Działania niepożądane tych leków występują rzadko, trzeba jednak o nich pamiętać, biorąc pod uwagę konieczność długotrwałego leczenia (tab. 5).

Od ponad 40 lat wiadomo, że tiazydy paradoksalnie zmniejszają wydalanie moczu w moczówce prostej. Tłumaczy się to zmniejszeniem przez nie reabsorpcji Na w dalszej części nefronu, co prowadzi do hipowolemii, zmniejszenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego, zwiększenia reabsorpcji przesączu w cewce bliższej i w końcu do zmniejszonego dopływu przesączu do defektywnych miejsc reabsorpcji w dalszym segmencie. To wyjaśnienie jest nieco kontrowersyjne, bowiem u dzieci z poważnym wielomoczem, odwodnieniem, z towarzyszącą przednerkową niewydolnością nerek, powinna wystąpić reakcja podobna do wywoływanej przez tiazydy. Mimo to nadal jednak występuje u nich wielomocz i postępujące odwodnienie.

Ostatnio w indukowanej litem NDI (model z zahamowaniem AQP2) tiazydy wydawały się pobudzać zarówno AQP2, jak i kanał sodowy w nabłonku cewki dalszej. Podobny wpływ w CNDI mógłby ułatwiać przemieszczanie akwaporyn do błony szczytowej, zwiększając aktywność potencjalnie czynnych kanałów wodnych. Co ważne, mimo że ograniczenie podaży soli wzmacnia wpływ tiazydów, restrykcyjne jej ograniczenie może się spotkać z protestem u niektórych dzieci i uniemożliwić właściwy pobór kalorii. Połączenie tiazydów z amilorydem lub indometacyną skuteczniej zmniejsza ilość wydalanego moczu niż stosowanie ich w monoterapii, jednak żaden z tych leków nie normalizuje objętości wydalanego moczu i nadal konieczne jest obfite nawodnienie.

Amiloryd jest lekiem moczopędnym blokującym nabłonkowy kanał sodowy w korowym odcinku cewki zbiorczej, co powoduje wydalanie z moczem dodatkowych ilości sodu i może równoważyć wywołaną przez tiazydy hipokaliemię dzięki działaniu oszczędzającemu K. Na ogół lek ten jest dobrze tolerowany.

Prostaglandyny hamują wywołowaną przez ADH osmotyczną przepuszczalność wody w korowych odcinkach cewek zbiorczych, prawdopodobnie na drodze hamowania ekspresji AQP2. Indometacyna, nieswoisty inhibitor cyklo-

oksygenazy, zmniejsza wytwarzanie prostaglandyn, osłabia ich hamujący wpływ na ADH i wraz z tiazydami może skutecznie zmniejszać wydalanie moczu u chorych na NDI. Udowodniono, że indometacyna przenosi kanały AQP2 do błony szczytowej. Bardziej swoisty inhibitor cyklooksygenazy 2, rofekoksyb, okazał się przydatny w ograniczaniu wielomoczu u chorych na NDI, jednak jego działanie może powodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub być potencjalnie nefrotoksyczne. Dlatego jego wykorzystanie w NDI należy ograniczyć do czasu wyjaśnienia bezpieczeństwa jego stosowania.

Chociaż – w przeciwieństwie do centralnej moczówki prostej – CNDI jest oporna na wpływ ADH, niektórych chorych cechuje łagodny fenotyp, i jeśli nawet występują u nich poliuria i polidypsja, odpowiadają na podanie ADH. Na przykład w rodzinie z dziedziczną autosomalnie recesywnie CNDI stwierdzono zmianę waliny na metioninę w reszcie #168 aminokwasu przezbłonowej domeny kanału AQP2. Ta mutacja powodowała znaczny wielomocz i pragnienie u homozygot, jednak podanie 1-dezamino-9-D-argininowazopresyny (dDAVP) łagodziło poliurię i pragnienie, mimo że tylko nieznacznie zwiększała się osmolalność moczu. U takich chorych zmutowany kanał wodny może jednak częściowo funkcjonować i podanie ADH ułatwia jego skierowanie ku błonie szczytowej.

Pewną odpowiedź na dDAVP wykazują też niektórzy chorzy z mutacją białek receptora VP2. Rodzaj mutacji decyduje o nasileniu choroby i skłonności do częściowej odpowiedzi na ADH. Dlatego też, u niektórych dzieci korzystne mogą być większe lub częściej podawane dawki dDAVP. Dawka początkowa powinna wynosić 5-30 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, podawana 1-3 razy w ciągu dnia i następnie modyfikowana w zależności od wyniku klinicznego.

Nowe fakty

Wyjaśnienie procesów wewnątrzkomórkowych i molekularnych może zapoczątkować nowe, swoście ukierunkowane metody leczenia. Na przykład aktywacja kinazy cGMP może ułatwić fosforylację AQP2 u osób z zaburzeniami aktywacji cAMP w przebiegu postaci choroby sprzężonej z chromosomem X. Ponadto, farmakologicznie stworzone molekularne czaperony mogą korygować

strukturę zmienionych białek w siateczce endoplazmatycznej i ułatwić przemieszczanie się niektórych zmutowanych, ale potencjalnie czynnych VR2 lub AQP2 w kierunku miejsc ich typowego działania w komórce. Zatem rozpoznanie swoistej mutacji genetycznej mogłoby potencjalnie pomóc w indywidualizacji terapii u poszczególnych chorych.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 28, No 10, October 2007, p. 372: Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

References

1. Linshaw MA, Stapleton FB, Knapp J. Growth failure—nephrogenic diabetes insipidus. *J Kansas Med Soc.* 1977;78:345–347
2. Hoekstra JA, van Lieburg AF, Monnens LAH, Hulstijn-Dirkmaat GM, Knoers VVAM. Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet.* 1996;61:81–88
3. Fomon SJ, Ziegler EE. Renal solute load and potential renal solute load in infancy. *J Pediatr.* 1999;134:11–14 Suggested Reading Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1951–1958

Zalecane piśmiennictwo

- Bichet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1951–1958
- Boccalandro C, de Mattia F, Guo DC, et al. Characterization of an aquaporin-2 water channel gene mutation causing partial nephrogenic diabetes insipidus in a Mexican family: evidence of increased frequency of the mutation in the town of origin. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1223–1231
- Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2836–2846
- Linshaw MA. Concentration and dilution of the urine. In: Abman S, ed. *Fetal and Neonatal Physiology.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2004:1303–1327
- Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol (Renal Physiol).* 2006;291:257–270
- Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Internal Med.* 2006;144:186–194

Komentarz

Dr n. med. Przemysław Sikora
Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Wrodzona nefrogenna moczówka prosta jest niezwykle rzadką chorobą z grupy przewlekłych tubulopatii nerkowych. Jako odrębna jednostka chorobowa znana jest od ponad 60 lat, kiedy została opisana niezależnie przez autorów szwedzkich (H. Forssman) i amerykańskich (A. J. Waring i wsp.). Od tego czasu dokonywał się stopniowy postęp w wyjaśnieniu etiopatogenezy tej postaci moczówki prostej, jednak przełomem stały się dopiero odkrycia biologii molekularnej ostatnich lat. Dokładna epidemiologia tej choroby nie jest znana, ocenia się, że zapadalność na jej najczęstszą postać, sprzężoną z chromosomem X, wynosi ok. 4 przypadków na 1 000 000. Występuje ona znacznie rzadziej od centralnych (neurogennych) postaci moczówki prostej. Charakterystyczny obraz kliniczny obejmuje oddawanie przez chorego ogromnych objętości rozcieńczonego moczu (nieraz do 20 litrów na dobę) i, w odróżnieniu od centralnej moczówki prostej, oporność dystalnej części nefronu na wazopresynę. Ze względu na wrodzony charakter choroba ujawnia się zazwyczaj w pierwszych tygodniach i miesiącach życia, stąd też jej objawy powinny być znane nie tylko specjalistom nefrologii czy endokrynologii, ale również lekarzom rodzinnym i pediatrom.

Niniejszy artykuł autorstwa Michaela A. Linshawa jest jedną z niewielu prac poglądowych ostatnich lat, opisujących kompleksowo zagadnienie wrodzonej nefrogennej moczówki prostej. Autor przedstawia w nim obraz kliniczny choroby, poparty opisem przypadku, jej etiopatogenezę, diagnostykę i sposoby leczenia. Dla lepszego zrozumienia patomechanizmu wrodzonej moczówki nefrogennej dużo miejsca poświęcono zagadnieniu fizjologicznych procesów zagęszczania moczu w nerkach.

Chociaż typowe objawy kliniczne choroby wydają się dość charakterystyczne, mogą one być niewłaściwie interpretowane przez rodziców (zwłaszcza przy pierwszym dziecku) lub nawet przez lekarza pierwszego kontaktu, co może prowadzić do opóźnienia w ustaleniu rozpoznania. Dotyczy to szczególnie postaci o łagodnym fenotypie, gdzie choroba może przebiegać skąpoobjawowo. Nie ulega jednak wątpliwości, że jak najwcześniejsze jej rozpoznanie ma podstawowe znaczenie dla dziecka zarówno ze względu na groźące ostre, w tym śmiertelne, powikłania, jak i długoterminowe poważne następstwa dla rozwoju psychosomatycznego. Stąd też każde podejrzenie wielomoczu przebiegające z niskim ciężarem wła-

ściwym lub obniżoną osmolalnością (odpowiednio <1010, <300 mOsm/kg H₂O) u niemowlęcia lub starszego dziecka powinno być obiektywnie zweryfikowane dobową zbiórką moczu i w przypadku jego potwierdzenia (>2000-2500 ml/1,73 m² p. c.), poddane diagnostyce w ośrodku specjalistycznym. W ramach diagnostyki, oprócz postaci wrodzonych, należy wziąć pod uwagę wiele wtórnych ośrodkowych, metabolicznych, nerkopochodnych i psychogennych przyczyn wielomoczu.

W powyższym artykule autor szczegółowo przedstawia sposób przeprowadzenia próby zagęszczania moczu jako głównej metody diagnostycznej w przypadku podejrzenia moczówki prostej. W tekście brakuje jednak wyraźnego komentarza, że wykonanie takiego testu u dziecka z podejrzeniem moczówki prostej, z wyjściową hipernatremią oraz niską osmolalnością i niskim ciężarem właściwym moczu, nie jest wskazane. Dlatego też w takich przypadkach przeprowadza się wyłącznie test z 1-dezamino-9-D-argininowazopresyną (dDAVP), którą można podać do nosa, pod język, doustnie lub podskórnie. Pozwala to na różnicowanie między klinicznie kompletnymi formami moczówki centralnej i nefrogennej. W tym ostatnim przypadku brak jest wzrostu osmolalności i ciężaru właściwego moczu po podaniu dDAVP. Należy zaznaczyć, że prawidłowe stężenia sodu w surowicy nie wykluczają moczówki prostej, co może być spowodowane adekwatną suplementacją wody i małą podażą soli. W takich przypadkach przeprowadzenie próby zagęszczania moczu jest celowe, ponieważ umożliwia różnicowanie między moczówką neurogenną, centralną i psychogeną poli-dypsją. Zgodnie z opisem w tabeli 4 niniejszego artykułu w przypadku wystąpienia hipernatremii lub wzrostu osmolalności osocza podczas tej próby, przy braku wzrostu osmolalności (ciężaru właściwego) moczu, należy przeprowadzić test z dDAVP, z interpretacją jak powyżej. Rozpoznanie niekompletnej postaci moczówki nefrogennej jest bardziej skomplikowane i wymaga oceny wzajemnych relacji stężenia wazopresyny i sodu (w surowicy), a także osmolalności osocza i moczu podczas próby zagęszczania moczu. Podzielał opinię autora, że ze względu na trudności metodologiczne i potencjalne zagrożenia próbę zagęszczania moczu należy wykonać pod ścisłym nadzorem specjalistycznym.

W ostatnim dziesięcioleciu dzięki odkryciom biologii molekularnej możliwa stała się diagnostyka genetyczna

w przypadkach podejrzanych o moczówkę nefrogeną. Dotychczas zidentyfikowano kilkaset mutacji genu receptora 2 wazopresyny (V2R) oraz kilkadziesiąt mutacji genu akwaporyny 2 (AQP2). Mimo to z praktycznego punktu widzenia badania genetyczne u osób z typowym obrazem klinicznym choroby nie wydają się obecnie klinicznie istotne. Prawdopodobnie jednak identyfikacja korelacji genotypowo-fenotypowych pozwoli w przyszłości na ocenę rokowania i ułatwi wybór sposobu leczenia. Niewątpliwie przeprowadzenie skriningu genetycznego może być obecnie celowe u noworodków i niemowląt urodzonych w rodzinach dotkniętych tą chorobą.

Jak już wspominałem, wczesne rozpoznanie moczówki nefrogennej i jej właściwe leczenie zwiększa szansę uniknięcia poważnych, późnych następstw, w tym do niedawna uznawanych za integralną część obrazu chorobowego – upośledzenia umysłowego i zaburzeń wzrastania. Jak to przedstawiono w omawianym artykule, leczenie wrodzonej nefrogennej moczówki prostej jest złożone i dość trudne i obejmuje adekwatne uzupełnienie strat wody, właściwe postępowanie dietetyczne (w tym odpowiednie dostarczanie kalorii i ograniczenie podaży soli), a także farmakoterapię. Głównym celem tej ostatniej jest zmniejszenie objętości wydalanego moczu. Niestety, w większości przypadków, typowo zalecane są takie leki, jak hydrochlorotiazyd, amiloryd czy indometacyna, stosowane zwykle w kombinacjach. Łagodzą one jedynie poliurię o 20-50%, nadal więc chorzy wydalają wiele litrów moczu na dobę. Powoduje to konieczność stałego i regularnego przyjmowania dużej ilości płynów w ciągu całego życia, co w połączeniu z częstym oddawaniem moczu zaburza odpoczynek nocny i wiele aspektów funkcjonowania społecznego. Sytuacja ta nie pozostaje bez wpływu na stan emocjonalny chorych, którzy mogą z tego powodu potrzebować fachowej opieki psychologicznej. Dodatkowo utrzymująca się poliuria może powodować niekiedy znaczne, niezaporowe poszerzenie dróg moczowych, obejmujące pęcherz moczowy, moczowody i układy kielichowo-miedniczkowe nerek. Wymaga to okresowego monitorowania w badaniach ultrasonograficznych. Ten stan wiąże się również z rozwojem dysfunkcji pęcherza wskutek rozciągnięcia jego ścian i bardzo poważnego

upośledzenia jego opróżniania, co przypomina pęcherz neurogeny. Co ciekawe, zaleganie moczu w pęcherzu w tych przypadkach nie musi prowadzić do nawracających zakażeń dróg moczowych (obserwacje własne), co ma prawdopodobnie związek z „bakteriostatycznym” działaniem rozcieńczonego moczu. Narastające obustronne wodonercze może jednak skutkować w późniejszym wieku rozwojem niewydolności nerek, w tym schyłkowej. Podczas leczenia należy pamiętać o wielu wymienionych w tekście artykułu skutkach niepożądanych stosowanej farmakoterapii, w tym niezwykle trudnej do wyrównania hipokaliemii (nasilającej dodatkowo wielomocz!) w przypadku przewlekłego stosowania tiazydów, nawet mimo łączenia ich z amilorydem – diuretykiem oszczędzającym potas (dostępny na naszym rynku gotowy preparat Tialorid®).

Ze względu na nie w pełni zadowalający wynik stosowanych obecnie sposobów leczenia wrodzonej moczówki nefrogennej nadzieję na przyszłość budzą odkryte niedawno, bardziej swoiście działające substancje biologicznie czynne. Przykład stanowią „farmakologiczne czaperony”, związki nazwane tak przez analogię do mechanizmu działania naturalnych czaperonów (białek „przyzwoitek”), np. kalneksyny, czy białek szoku termicznego, które wspomagają właściwe fałdowanie łańcuchów polipeptydowych w komórkach. Farmakologiczne czaperony, o właściwościach przenikania do komórek, po wybiórczym przyłączeniu do zmutowanych receptorów (które w zależności od typu mutacji często zachowują swoją czynność) tak zmieniają ich strukturę, że uwalniają je z siateczki endoplazmatycznej i umożliwiają przemieszczanie do miejsc ich działania w błonie komórkowej. Mimo że pierwsze wyniki prób klinicznych z relkowaptanem (SR49059), antagonistą receptora V1R, posiadającym również powinowactwo do V2R, były bardzo obiecujące, to ze względu na interferencję tego związku z czynnością cytochromu P450 badania zostały wstrzymane. W dalszym ciągu trwają jednak badania nad innymi związkami o podobnym działaniu (np. antagoniści V2R, OPC41061, OPC31260), na razie pozostaje nadzieja na ich rychłe wprowadzenie do praktyki klinicznej.