

Moczówka prosta związana z ciążą – opis przypadku

Diabetes insipidus in pregnancy – a case report

Maciejewski Tomasz¹, Hinek Ewa¹, Chotkowska Ewa¹, Witek Przemysław²

¹ Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

² Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa, Polska

Streszczenie

Moczówka prosta to choroba związana z niedoborem wydzielania wazopresyny (hormonu antydiuretycznego) lub brakiem odpowiedzi nerek na ten hormon. Schorzenie w związku z ciążą występuje rzadko, jednak koreluje z obecnością ciężkich powikłań, jak m.in.: stan przedzucawkowy, zaburzenia wątrobowe. W pracy opisano przypadek 36-letniej pacjentki, w ciąży II, u której w 34 tygodniu ciąży zdiagnozowano moczówkę prostą.

Słowa kluczowe: **moczówka prosta / ciąża / wazopresyna / poliuria /**

Summary

Diabetes insipidus is caused by insufficient secretion of vasopressin (ADH) or by an inability of the kidneys to respond to ADH. Pregnancy-associated DI occurs rarely, but is connected with severe complications such as pre-eclampsia and hepatic function abnormalities. The following paper presents the case of a 36-year-old patient who had been diagnosed with diabetes insipidus in the 34th week of pregnancy.

Key words: **diabetes insipidus / pregnancy / vasopressin / polyuria /**

Adres do korespondencji:

Tomasz Maciejewski
Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Matki i Dziecka,
Polska, 01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a,
tel.: 22 3277044, fax: 22 3277033,
e-mail: klinika.poloznictwa@imid.med.pl

Otrzymano: 20.03.2010
Zaakceptowano do druku: 22.06.2011

Wstęp

Moczówka prosta (MP) jest stanem chorobowym charakteryzującym się upośledzeniem zagęszczania moczu w wyniku niedoboru endogennej wazopresyny (MP ośrodkowa) lub braku odpowiedzi nerek na wazopresynę (ADH – *Antidiuretic Hormone*), (MP nerkopochodna); to dość rzadkie schorzenie, występujące u 4/100000 przypadków. MP ośrodkowa najczęściej jest spowodowana przez guzy bądź przerzuty nowotworowe w obrębie przysadki mózgowej, urazy; jatrogenne przez operacje neurochirurgiczne, zaś w 50% przez nieznaną przyczynę.

MP nerkopochodną można podzielić na wrodzoną i nabytą. Wrodzoną postacią jest rodzinna moczówka prosta (dziedziczona recesywnie związana z chromosomem X). Postać nabyta spowodowana jest uszkodzeniem cewek nerkowych m.in. przez: toksyny nowotworowe, leki (sole litu, gentamycyna, etanol, klofidyna), zaburzenia elektrolitowe, (hiperkalcemia, hipokalemia), choroby autoimmunologiczne, tubulopatie [1, 2].

Chorobę rozpoznajemy na podstawie triady charakterystycznych objawów: poliuria 5-25 l na dobę, następowa przymusowa polidypsja i astenuria (gęstość względna moczu <1,003g/l). Osmolalność moczu zmniejsza się <200 mOsmol/kg [3]. Upośledzenie zagęszczania moczu spowodowane jest zależnym od ADH niedoborem akwaporyny 2 w MP ośrodkowej, natomiast w MP nerkopochodnej przyczyną jest defekt nerkowego receptora dla ADH lub defekt genu kodującego akwaporynę 2 [1].

Diagnostyka moczówki prostej opiera się na danych z wywiadu, objawach klinicznych i wynikach testów: odwodnieniowego i wazopresynowego. Rozpoznanie różnicowe obejmuje przede wszystkim wykluczenie cukrzycy, polidypsji psychogennej oraz działania leków moczopędnych. Leczenie MP ośrodkowej polega na leczeniu choroby podstawowej jeżeli to możliwe, a w pozostałych sytuacjach – na zastosowaniu preparatów desmopresyny. W MP nerkopochodnej oprócz leczenia przyczynowego opisywane są próby zastosowania moczopędnych leków tiazydowych i NLPZ /niesterydowe leki przeciwzapalne/ [1, 10].

Jeszcze rzadziej mamy do czynienia z moczówką występującą w czasie ciąży (4-5/100000 przypadków) [4]. Fizjologiczne w organizmie ciężarnej zwiększenie tolerancji hiponatremii w ciąży skutkuje mniejszym wyrzutem ADH z przysadki i obniżeniem progu odczuwania pragnienia [5]. Niższy poziom wazopresyny w surowicy krwi w trakcie ciąży związany jest również z obecnością enzymu – wazopresynazy, produkowanej przez łożysko (utożsamianej z oksytocyną) która metabolizuje ADH. Klirens metaboliczny wazopresyny podczas ciąży wzrasta nawet czterokrotnie [6]. Zmiany te predysponują do wystąpienia moczówki prostej *de novo* w ciąży lub ujawnienia się postaci subklinicznej choroby sprzed ciąży.

Opis przypadku

Po raz pierwszy pacjentka lat 36 w ciąży drugiej, została przyjęta do Kliniki w 34 tygodniu ciąży z powodu podejrzenia moczówki prostej.

W wywiadzie: laparotomia w 2000 roku z powodu ciąży pozamacicznej, w 2006 marsupializacja gruczołu Bartholina, wywiad rodzinny bez obciążeń. Stan zdrowia pacjentki przed ciążą był dobry, nie stwierdzano chorób przewlekłych, ani niepokojących objawów. W dotychczasowym przebiegu obecnej ciąży pacjentka negowała nikotynizm oraz używanie alkoholu i środków odurzających. W I trymestrze przeżyła łagodną infekcję górnych

dróg oddechowych oraz epizodycznie wymioty. Nie przyjmowała antybiotyków, ani leków przeciwwymiotnych. W trakcie II i III trymestru rozpoznano zagrażające poronienie, a następnie zagrażający poród przedwczesny /leczenie: Cordafen, No-Spa/, przeżyła infekcję dróg rodnych /leczenie miejscowe/ i niedokrwistość /suplementacja żelaza/.

W 28 tygodniu ciąży rozpoznano cukrzycę ciężarnych klasy G1, glikemia u pacjentki cały czas była w granicach normy przy zachowaniu diety cukrzycowej. Z powodu żyłaków kończyn dolnych pacjentka otrzymywała Clexane w dawce 0,04sc 1x/24h i Cyclo3fort.

Bezpośrednią przyczyną przyjęcia pacjentki do Oddziału Patologii Ciąży IMIDz był bardzo znacznego stopnia wzrost podaży płynów do 11 l/24h od około 7 dni przed hospitalizacją. Na uwagę zasługuje fakt, iż pacjentka zauważyła zwiększenie objętości przyjmowanych płynów do ok. 6 l/24h od około 2 miesięcy przed przyjęciem, zgłosiła ten fakt lekarzowi prowadzącemu, jednakże lekarz przypisał to wystąpieniu u pacjentki cukrzycy ciężarnych. Pacjentka piła duże ilości wód mineralnych ogólnie dostępnych na rynku.

Przy przyjęciu kobieta była w stanie ogólnym dobrym, z odchyleń wśród wyników badań dodatkowych były obecne: niewielkiego stopnia niedokrwistość, hiperchloremia, hipokalcemia, hipourykemia i hipoproteinemia bez hypoalbuminemii oraz nasilenie fibrynogenu typowej dla ciąży. (Tabela I).

Tabela I. Nieprawidłowe wyniki badań przy przyjęciu.

	Wynik	Norma
Elektrolity	Chlorki 106,9mmol/L	(96,0-106,0mmol/L)
	Wapń 2,03mmol/L	(2,2-2,78mmol/L)
Morfologia	Erytrocyty 3,69x106/UI	(3,8-5,8x106/uL)
	Hemoglobina 10,6g/dl	(12,0-15,0 g/dl)
Badania biochemiczne	Kw. moczowy 3,4mg/dl	(2,4-7,0mg/dl)
	Białko całkowite 56,8g/L	(63,0-83,0 g/L)
Koagulogram	Fibrynogen 548mg/dl	(200-400mg/dl) normy dla kobiety nieciążarnej
Inne	Prolaktyna 1423,75mIU/L	(132-498 mIU/L dla kobiet w wieku reprodukcyjnym)

Wyniki badań hormonalnych były w zakresie normy dla wieku ciążowego za wyjątkiem widocznej hiperprolaktynemii.

Po przyjęciu pacjentki wykonano u niej MRI mózgu w trybie jednofazowym. Stwierdzono: obecność przysadki mózgowej o wymiarach 10x8x15mm o sygnale typowym dla części gruczolowej i nerwowej oraz wypukły górny zarys przysadki, co mogło wynikać z przerostu czynnościowego fizjologicznego dla ciąży. Nie stwierdzono ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych.

Moczówka prosta związana z ciążą – opis przypadku.

Ocenę możliwości występowania mikrogruczolaka przysadki odroczone do czasu po rozwiązaniu, ze względu na konieczność podania kontrastu.

W przebiegu hospitalizacji samopoczucie pacjentki oraz parametry stanu ogólnego nie odbiegały od normy. Wartości ciśnienia tętniczego wahały się od 85/50mmHg, do 135/80 mmHg, nie stwierdzano białkomoczu, cukromoczu, zaś poziomy glikemii były w granicach normy. Stan położniczy pacjentki był bez odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniu USG płodu biometria skorelowana odpowiadała wiekowi ciążowemu, anatomia płodu i ilość płynu owodniowego była prawidłowa.

Postępowanie: zapisy KTG, dieta cukrzycowa, kontrola glikemii wg schematu dla GDMG1. Bilans płynów prowadzono początkowo z zastosowaniem cewnika dopęcherzowego w celu weryfikacji dokładnych wartości płynów przyjmowanych i wydalanych.

Od 9 doby hospitalizacji (po konsultacji endokrynologicznej) pacjentka otrzymywała Bromergon w dawce 1,25mg, a od 10 doby Minirin (desmopresyna a 0,1mg) w dawce 1x0,1mg/24h. Dobowa podaż i wydalanie płynów ustaliły się na poziomie ok. 6,5 l/6,9 l.

Pacjentka została wypisana do domu po 16 dobach hospitalizacji, w 37 tygodniu ciąży, z rozpoznaniem moczówki prostej, z zaleceniem konsultacji endokrynologicznej w ośrodku referencyjnym oraz kontynuacji leczenia Minirinem w dawce 0,1mg/24h i odstawienia Bromergonu (sugestia endokrynologa).

Ponownie pacjentka została przyjęta do Kliniki w 39 tygodniu ciąży, urodziła drogą cięcia cesarskiego z powodu podejrzenia dysproporcji płodowo-miednicznej syna żywego, donoszonego, o masie ciała 3500g, długości 56cm, ocenionego na 10 punktów Apgar. W trakcie wczesnego połogu nie stwierdzono powikłań. Pacjentka otrzymywała Minirin w dotychczasowej dawce przez 5 dni po porodzie, podaż i wydalanie płynów monitorowano przy pomocy bilansu płynów obserwując ich stabilizację na poziomie 5l/24h.

W trakcie połogu nie stwierdzono powikłań, karmiła piersią. Odstawiono pacjentce Minirin, zaś bilans wodny sięgał maksymalnych wartości od 3,7-5,5l płynów przyjętych do 2,7-5,3l płynów wydalonych. Wartości mierzonych poziomów glikemii znajdowały się w zakresie normy. W wykonanym 6 tygodni po porodzie badaniu ogólnym moczu ciężar właściwy moczu wynosił 1,005, a rezultaty testu obciążenia 75g glukozy były prawidłowe. W okresie 12 tygodni po porodzie bilans płynów utrzymywał się na poziomie <3 litrów/dobę. Ze względu na utrzymane karmienie piersią dalszą diagnostykę hiperprolaktynemii odroczone.

Pacjentka pozostaje pod opieką Poradni Endokrynologicznej z dobrym rokowaniem co do dalszej normalizacji bilansu płynów, prawdopodobnie po zakończeniu laktacji.

Dyskusja

Przypadki dolegliwości przebiegających z występowaniem polidypsji i poliurii obserwowano u kobiet ciężarnych na przestrzeni dziejów, jednak pierwsze opisy w literaturze medycznej notuje się w latach 20 i 30 ubiegłego stulecia. W jednym z roczników *Proceedings of the Royal Society of Medicine* opisano MP u pacjentki w ciąży bliźniaczej, leczonej pitressyną – preparatem naturalnej wazopresyny. Autor cytowanej pracy odwołuje się do wcześniejszych opracowań omawianego problemu klinicznego, z lat 20 i 30 XX wieku [7].

W polskim piśmiennictwie od lat 70tych nie poruszano problemu moczówki wikłającej przebieg ciąży. Dostępne artykuły omawiały głównie problematykę zaburzeń funkcji podwzgórza i przysadki [8, 9].

Wedle dostępnego piśmiennictwa wazopresyna należy do grupy hormonów rozpuszczalnych w wodzie, nie wiąże się z substancjami transportującymi w osoczu krwi. Działa na komórki docelową poprzez połączenie się z błoną plazmatyczną komórki docelowej, a przekaźnikami drugorzędowymi dla niej są jony wapnia lub fosfatydyloinozytydy [10].

Wykazano, iż ADH oddziałuje na komórki śródbłonki cewek nerkowych za pośrednictwem swoistych receptorów V2, z następową mobilizacją do powierzchni komórki cząsteczek zwanych akwaporynami. Wazopresyna nasila transport wody poprzez śródbłonki powodując tym samym zagęszczanie moczu w warunkach obniżonego ciśnienia osmotycznego osocza krwi.

Genetycznie uwarunkowane zaburzenia ekspresji lub budowy w/w molekuł prawdopodobnie są przyczyną wrodzonej moczówki prostej typu nerkowego. Wahania w poziomie ekspresji akwaporyn, tak w warunkach fizjologii jak patologii, spowodowane zmianami regulacji równowagi hormonalnej, gospodarki elektrolitowej lub obecnością toksyn, leżą m.in. u podłoża moczówki prostej nabytej, która ulega remisji po eliminacji czynnika sprawczego. Zmiany syntezy i dystrybucji akwaporyn obserwuje się m.in. w takich stanach chorobowych jak zawał serca, marskość wątroby, zespół nerczycowy, terapia litem i in. Stwierdzono, że w trakcie ciąży dochodzi do zwiększenia ekspresji akwaporyny 2 w komórkach kanalików zbiorczych nerki w mechanizmie aktywacji receptora V2 przez wazopresynę oraz częściowo oksytocynę (a tym samym zwiększenia retencji wody w organizmie) [11].

Wazopresyna jest metabolizowana w trakcie ciąży w surowicy krwi przez enzym łożyskowy, tzw. wazopresynazę (inaktywuje ona także oksytocynę, stąd nazywana jest niekiedy oksytocynazą). Jak wykazano, dzięki obecności w/w enzymu, klirens metaboliczny wazopresyny wzrasta kilkukrotnie (4-8x) w przebiegu ciąży u kobiety, czego nie zaobserwowano w trakcie badań gatunków zwierząt, których organizmy nie wytwarzają opisywanego enzymu [5]. Davison i wsp. zbadali dynamikę zmian poziomów wazopresynazy w trakcie trwania ciąży i stwierdzili, że począwszy od 10 tygodnia ciąży narastają one osiągając prawie maksymalne wartości ok 22-24 tygodnia ciąży [12].

Desmopresyna (dDAVP, deamino-D-argininowazopresyna) to syntetyczny analog naturalnej wazopresyny o działaniu dłuższym i silniejszym, niż jej naturalny odpowiednik. W dawkach terapeutycznych nie wykazuje działania kurczącego na błonę mięśniową naczyń krwionośnych i mięśnia macicy i, co najważniejsze, nie podlega metabolizowaniu przez wazopresynazę [13]. Jej klirens metaboliczny jest podobny u kobiet ciężarnych i tych nie będących w ciąży [12]. W Polsce dostępna jest m.in. pod nazwą preparatu Minirin a 0,1mg.

Po raz pierwszy termin „moczówka prosta związana z ciążą” został użyty przez Barrona dla opisanego 3 przypadków pacjentek z moczówką prostą oporną na leczenie wazopresyną, która rozwinęła się w późnej ciąży i uległa remisji w czasie połogu; z definicji wykluczył on tu przypadki moczówki sprzed ciąży, w tym ośrodkowej i nerkopochodnej [14, 15]. Podobna sytuacja ustąpienia moczówki po ciąży wystąpiła u naszej pacjentki.

Iwasaki i wsp. opisali 2 pacjentki, u których doszło w przebiegu ciąży do ujawnienia subklinicznej formy MP – jednej w przypadku MP ośrodkowej, drugiej – nerkopochodnej postaci choroby. Nasilenie objawów było spowodowane zwiększeniem aktywności wazopresynazy łożyskowej oraz zmniejszoną odpowiedzią nerek na wazopresynę [16].

Krege i wsp. sugerują na podstawie zebranego piśmiennictwa (opis 17 przypadków) częstsze współwystępowanie moczówki prostej z ciążą mnogą, stanem przedrzucawkowym oraz nieprawidłową funkcją wątroby, począwszy od zaburzeń układu krzepnięcia do ostrego stłuszczenia wątroby, czy pełnoobjawowego zespołu HELLP. Wykazano, że poziom wazopresynazy jest podwyższony u pacjentów z dysfunkcją wątroby (upośledzona degradacja wazopresynazy). Uszkodzenie funkcji tego narządu może zwiększać skutki aktywności enzymu powodując nasilenie objawów moczówki prostej [17, 18, 19]. W opisywanym przez nas przypadku nie wystąpiły w/w ciężkie powikłania.

Odrębną kwestią jest także problem braku właściwej diagnozy zwłaszcza, jeśli choroba pojawia się nagle lub nie jest rozpoznana odpowiednio wcześniej i przebiega w warunkach ograniczenia podaży płynów (np. zabieg operacyjny). Dochodzi wówczas do odwodnienia pacjentki przebiegającego z ciężkimi zaburzeniami elektrolitowymi, co powoduje upośledzenie prawidłowego funkcjonowania m.in. ośrodkowego układu nerwowego i może w skrajnych przypadkach prowadzić do zgonu pacjentki. Sherer i wsp. opisali przypadek pacjentki w ciąży I w 40 tygodniu ciąży z małowodziem. Indukcja porodu zakończyła się u niej cięciem cesarskim z powodu zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu w I okresie porodu. W pierwszej dobie po operacji zaobserwowano u tej pacjentki zaburzenia neurologiczne, narastające ciężkie zaburzenia elektrolitowe, oraz bilans płynów 5,8l/10,9l. Rozpoznano moczówkę prostą i po wdrożeniu leczenia desmopresyną pacjentka została wypisana w 5 dobie po cięciu cesarskim w stanie ogólnym dobrym bez zaburzeń wodno-elektrolitowych [20]. Dzięki prawidłowej diagnozie udało się uniknąć podobnych ciężkich zaburzeń u opisywanej przez nas pacjentki.

Podsumowanie

Przeprowadzenie dokładnego badania pacjentki ciężarnej może doprowadzić do wykrycia wczesnych objawów zaburzeń elektrolitowych pod postacią moczówki prostej w przebiegu ciąży. Wspólna diagnostyka interdyscyplinarna (położnik – endokrynolog – anestezjolog) oraz wdrożone leczenie pozwalają zapobiec wystąpieniu ciężkich powikłań u matki i płodu.

Uwagi:

Uzyskano zgodę pacjentki na publikację przypadku klinicznego.

Piśmiennictwo

1. Kokot F. Choroby wewnętrzne. PZWL, 2003, 816-817.
2. Makaryus A, McFarlane S. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med.* 2006, 73, 65-71.
3. Siristatidis C, Salamalekis E, Iakovidou H, Creatsas G. Three cases of diabetes insipidus complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004, 16, 61-63.
4. Brewster U, Hayslett J. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005, 105, 1173-1176.
5. Lindheimer M, Davison J. Osmoregulation, the secretion of arginine vasopressin and its metabolism during pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1995, 132, 133-143.
6. Hamai Y, Fujii T, Nishina H, [et al.]. Differential clinical course of pregnancies complicated by diabetes insipidus which does, or does not, pre-date the pregnancy. *Hum Reprod.* 1997, 12, 1816-1818.
7. Bleakley J. A Case of Diabetes Insipidus and Twin Pregnancy: (Section of Obstetrics and Gynaecology). *Proc R Soc Med.* 1938, 31, 1062-1064.
8. Traczyk W. Fizjologiczne mechanizmy kontrolujące uwalanie oksytocyny i wazopresyny. *Ginekol Pol.* 1974, 45, 8.
9. Klimek R. Hormony podwzgórzowe i ich analogony w diagnostyce i terapii. *Ginekol Pol.* 1973, 44, 1.
10. Harper. Biochemia. Podręcznik dla studentów. Wydawnictwo PZWL, 2005.
11. Schrier R. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006, 17, 1820-1832.
12. Davison J, Sheills E, Philips P, [et al.]. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1993, 264, F348-F353.
13. Edwards C, Kitav M, Chard T, Besser G. Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: clinical and laboratory studies. *Br Med J.* 1973, 3, 375-378.
14. Barron W, Cohen L, Ulland L, [et al.]. Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *N Engl J Med.* 1984, 310, 442-444.
15. Brewster U, Hayslett J. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005, 105, 1173-1176.
16. Iwasaki Y, Oiso Y, Kondo K, [et al.]. Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1991, 324, 522-526.
17. Krege J, Katz V, Bowes W Jr. Transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1989, 44, 789-795.
18. Kennedy S, Hall P, Seymour A, Hague W. Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994, 101, 387-391.
19. Becker K. Principles and practice of endocrinology and metabolism. *Lippincott Williams and Wilkins,* 2001, 1076-1077.
20. Sherer D, Cutler J, Santoso P, [et al.]. Severe hypernatremia after cesarean delivery secondary to transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003, 102, 1166-1168.