

Zbigniew Krenc

Jak różnicować wymioty u noworodków i niemowląt? Część IV. Metaboliczne, endokrynologiczne i sercowo-naczyniowe przyczyny wymiotów

How to differentiate vomiting in neonates and infants? Part IV. Metabolic, endocrinologic and cardiovascular causes of vomiting

Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

Adres do korespondencji: Dr n. med. Zbigniew Krenc, Klinika Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut – Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: 42 271 13 81,

e-mail: zbigniew.krenc@umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wymioty u niemowląt są często obserwowanym objawem chorobowym, o bardzo zróżnicowanym podłożu patogenetycznym. Do rzadkich przyczyn wymiotów w tej grupie wiekowej należą choroby metaboliczne i endokrynologiczne, a wyjątkowo także schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Do chorób metabolicznych przebiegających ze zwracaniem pokarmu należą zaburzenia metabolizmu białek, m.in. fenyloketonuria, leucy노za, zaburzenia cyklu mocznikowego i kwasice organiczne. Wymioty w zaburzeniach metabolizmu węglowodanów, takie jak galaktozemia czy fruktozemia, mają bezpośredni związek z wprowadzeniem do posiłków źle tolerowanych cukrów. Choć objawy ze strony przewodu pokarmowego rzadko towarzyszą defektom metabolizmu tłuszczów, to mogą pojawiać się w niektórych przypadkach wrodzonych zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz w zespole Smitha-Lemli-Opitza. W diagnostyce wymiotów u niemowląt należy także uwzględnić przyczyny jatrogenne, np. hiperkalcemię spowodowaną zatruciem witaminą D₃. Wśród endokrynologicznych czynników zwracania pokarmu u niemowląt na pierwszy plan wysuwają się choroby występujące pod wspólną nazwą zespołu utraty soli, w tym wrodzony przerost kory nadnerczy, najczęściej wywołany niedoborem 21-hydroksylazy. Do bardzo rzadkich przyczyn wymiotów u najmłodszych dzieci należą choroby układu sercowo-naczyniowego związane z uszkodzeniem miokardium (zawał serca, zapalenie mięśnia sercowego). Z kolei anomalie anatomiczne wielkich pni tętniczych wraz z ich odgałęzieniami (pierścienie naczyniowe) mogą powodować zaburzenia połykania oraz wymioty w wyniku ucisku na przełyk. Także w obrazie klinicznym nagłego stanu nadciśnieniowego, rozwijającego się u niemowląt w przebiegu chorób naczyniowo-nerkowych, uszkodzenia miąższu nerek czy koarktacji aorty, mogą dominować nudności i wymioty.

Słowa kluczowe: wymioty, niemowlęta, wrodzone defekty metaboliczne, choroby endokrynologiczne, choroby kardiologiczne

Summary

Vomiting in the infant is a common and nonspecific symptom of a multitude of disorders that can range from mild, self-limited illnesses to severe, life-threatening conditions. Less common causes of vomiting include inherited metabolic defects and diseases of endocrine and cardiovascular system. Disorders of proteins metabolism (e.g. phenylketonuria, maple syrup urine disease, urea cycle disorders, organic acidemias) are uncommon but can manifest with vomiting in newborns and younger infants. Infants with galactosemia can develop symptoms (recurrent vomiting) in the first few days after initiating milk feeding. Symptoms associated with lipid metabolism disorders (e.g. fatty acid beta-oxidation defects or Smith-Lemli-Opitz syndrome) in some cases can concern the digestive system. Emesis is also one of the most frequent symptoms associated with hypercalcaemia due to vitamin D intoxication. Salt wasting forms of endocrinological diseases (with metabolic acidosis and electrolyte disturbances: high potassium and low sodium), including congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, are often associated with emesis and severe dehydration. Recurrent vomiting can rarely be caused by a variety of heart diseases, e.g. myocardial infarction, myocarditis. Congenital defects of the aortic arch, also known

as vascular rings, can cause compression of the oesophagus and result in symptoms like dysphagia or vomiting. Clinical signs of hypertensive crisis in infants (usually due to renal vascular abnormalities, acute or chronic renal parenchymal diseases and aortic coarctation) very often include nausea and vomiting as well.

Key words: emesis, infants, inherited metabolic defects, endocrinological diseases, cardiologic diseases

Wymioty u niemowląt są niespecyficznym i często obserwowanym objawem chorobowym, o bardzo zróżnicowanym podłożu patogennym. Do rzadkich przyczyn wymiotów w tej grupie wiekowej należą choroby metaboliczno-endokrynologiczne, a wyjątkowo także schorzenia układu sercowo-naczyniowego.

METABOLICZNE I ENDOKRYNOLOGICZNE PRZYCZYNY WYMIOTÓW

Wymioty występujące w zaburzeniach homeostazy metabolicznej są efektem pobudzenia ośrodka wymiotnego poprzez sygnały z chemoreceptorowej strefy wyzwalającej, położonej w dnie komory czwartej mózgu, w tzw. polu najdalszym. Obszar ten charakteryzuje się brakiem bariery krew-mózg i dużą wrażliwością na substancje krążące we krwi, w tym endotoksyny (np. powstające w mocznicy), a także na hiperkalcemię oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Wrodzone wady metaboliczne są ważną, choć stosunkowo rzadką przyczyną wymiotów u niemowląt. Do tej pory zostało opisanych blisko 500 chorób metabolicznych uwarunkowanych genetycznie. Częstość ich występowania w Europie ocenia się na 1:2300, a w Polsce, według pilotażowego programu skringu selektywnego wrodzonych wad metabolizmu, na 1:5100 urodzeń^(1,2). Objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym wymioty, mogą towarzyszyć defektom metabolicznym wszystkich elementarnych składników pokarmowych, jednak w szczególności dotyczą zaburzeń metabolizmu białek.

Fenyloketonuria jest najczęściej spotykanym (w Polsce 1 na 7000–8000 żywo urodzonych noworodków) i najlepiej poznanym defektem metabolizmu aminokwasów, o recesywnym autosomalnym sposobie dziedziczenia. U podłoża zaburzeń metabolicznych leży brak lub niedobór hydroksylazy fenyloalaninowej, niezbędnej do konwersji fenyloalaniny w tyrozynę. Początkowo choroba objawia się uporczywymi wymiotami oraz zmianami skórными, przypominającymi zmiany alergiczne lub zapalne. Nieco później pojawiają się typowe dla fenyloketonurii objawy opóźnienia rozwoju psychoruchowego, związane z zaburzeniem mielinizacji aksonów w ośrodkowym układzie nerwowym⁽³⁾.

Leucynoza, czyli choroba syropu klonowego, to bardzo rzadkie schorzenie metaboliczne (1 na 250 000 żywych urodzeń), związane z zaburzeniem dekarboksylacji ketokwasów powstających w procesie degradacji

aminokwasów rozgałęzionych (leucyny, izoleucyny, walinu). Trudności w karmieniu oraz wymioty, jako pierwsze objawy intoksykacji, pojawiają się już w 1. tygodniu życia i poprzedzają zaburzenia neurologiczne⁽³⁾.

Wrodzone defekty cyklu mocznikowego (hiperamoniemia typu I i II, cytrulinemia, argininobursztynuria, argininemia) to grupa chorób metabolicznych, których wspólną cechą jest hiperamoniemia. U noworodków i młodszych niemowląt zaczynają się zaburzeniami laktacji, oddychania, wymiotami, pobudzeniem z występującą na przemian apatią i narastającymi objawami neurologicznymi (miotkość, drżenia, śpiączka). Do wystąpienia objawów u niemowląt mogą prowokować zmiana karmienia naturalnego na sztuczne (co wiąże się ze zwiększoną podażą białka w mieszankach sztucznych) oraz nawracające infekcje⁽³⁾.

Kwasice organiczne (takie jak kwasica metylomalonowa, propionowa, izowalerianowa, glutarowa, 3-hydroksy-3-metyloglutarowa, 2-metylo-3-hydroksymasłowa, 3-metylokrotonyloglicynemia, deficyt biotynidazy oraz oksoprolinuria) typowo przebiegają z objawami kwasicy metabolicznej, z ketonurią i hipoglikemią, a także z wtórnym zwiększeniem stężenia amoniaku oraz niedoborem karnityny. Zaburzenia te mają przeważnie burzliwy przebieg w okresie noworodkowym, z wymiotami, obniżeniem napięcia mięśniowego oraz postępującymi objawami opóźnienia rozwoju fizycznego i psychoruchowego⁽³⁾. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów stanowią grupę chorób o bardzo zróżnicowanej symptomatologii, obejmującej także objawy ze strony przewodu pokarmowego. Najważniejszym ich przedstawicielem jest **galaktozemia**, która w postaci klasycznej jest spowodowana mutacją genu urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu. Częstość jej występowania w Polsce ocenia się na 1:35 000 żywo urodzonych noworodków. Objawy intoksykacji, w tym wymioty, pojawiają się już u okresie noworodkowym i mają bezpośredni związek z podawaniem dziecku posiłków mlecznych⁽⁴⁾.

Fruktozemia jest wrodzoną nietolerancją fruktozy, wywołaną deficytem aldolazy fruktozo-1-fosforanowej. Częstość jej występowania jest nieco mniejsza niż galaktozemii (1:40 000 noworodków), a pierwsze objawy schorzenia pojawiają się później. Bódcem do ujawnienia choroby jest próba wprowadzenia produktów zawierających fruktozę (u niemowląt żywionych sztucznie – mieszanek słodzonych sacharozą, a w przypadku niemowląt karmionych piersią – soków owocowych). Poza objawami ciężkiej hipoglikemii (z poceniem się, osłabieniem,

sennością, utratą przytomności, drgawkami) typowo pojawiają się uporczywe wymioty krótko po spożyciu posiłku zawierającego fruktozę⁽⁵⁾.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego **wrodzonych zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych** nie należą do typowych. W niektórych przypadkach obraz kliniczny może jednak sugerować ostre zaburzenia żołądkowo-jelitowe, niekiedy o bardzo burzliwym przebiegu, przypominającym zespół Reye'a⁽³⁾.

Zespół Smitha-Lemiego-Opitza jest metabolicznym zespołem mnogich wad wrodzonych – spowodowanym mutacją w genie kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu – charakteryzującym się dużą zmiennością obrazu klinicznego (od postaci subklinicznych do letalnych). W okresie niemowlęcym obserwuje się brak odruchu ssania, ulewania, gwałtowne wymioty, biegunki lub zaparcia. W postaci klasycznej i ciężkiej zespołu Smitha-Lemiego-Opitza wśród mnogich wad wrodzonych może występować także zwężenie odźwiernika, które stanowi organiczne podłoże dla uporczywych wymiotów⁽³⁾.

W diagnostyce zwracania pokarmu u niemowląt należy uwzględnić również przyczyny jatrogenne, np. hiperkalcemię spowodowaną **zatruciem witaminą D₃**. Objawy kliniczne w tym przypadku są ściśle powiązane ze stężeniem wapnia w surowicy oraz czasem trwania hiperkalcemii. Potwierdzeniem intoksykacji witaminą D₃ jest stężenie 25-OH-D₃ przekraczające 150 ng/ml⁽⁶⁾. Plejotropowy fizjologiczny mechanizm działania witaminy D₃ tłumaczy wieloukładowy obraz kliniczny w przypadku jej przedawkowania, w tym także ze strony przewodu pokarmowego. W badaniach Doneraya i wsp., które objęły 27 dzieci z przedawkowaniem witaminy D₃, wymioty były najczęściej obserwowanym (dotyczącym 85,7% badanej grupy) objawem klinicznym⁽⁷⁾.

Wśród **endokrynologicznych przyczyn** wymiotów u niemowląt na pierwszy plan wysuwają się choroby występujące pod wspólną nazwą **zespołu utraty soli**, czyli wrodzone lub nabyte zaburzenia syntezy bądź funkcji aldosteronu, przebiegające z typowym obrazem zaburzeń elektrolitowych: hiponatremią, hipochloremią oraz hiperkaliemią⁽⁸⁾.

Najważniejszym przedstawicielem zespołu utraty soli jest **wrodzony przerost kory nadnerczy** – heterogenna grupa wrodzonych defektów steroidogenezy nadnerczowej. Chociaż przyczyną tego schorzenia może być niedobór jednego z pięciu enzymów koniecznych do prawidłowej syntezy steroidów, to aż w 90–95% przypadków jest ono wynikiem niedoboru 21-hydroksylazy – enzymu niezbędnego zarówno w syntezie mineralokortykosteroidów, jak i glikokortykosteroidów. Częstość występowania deficytu 21-hydroksylazy szacowana jest na 1:10 000 do 1:15 000 żywych urodzeń. Najwcześniej, bo już na przełomie 2. i 3. tygodnia życia dziecka, pojawiają się objawy kliniczne klasycznej postaci z utratą soli: narastające wymioty oraz biegunka, co szybko prowadzi do ciężkiego odwodnienia i stanowi zagrożenie życia^(9,10).

Pierwsze objawy kliniczne (w tym uporczywe wymioty) **deficytu syntazy aldosteronowej**, odpowiedzialnej za trzy ostatnie reakcje syntezy aldosteronu, także pojawiają się w okresie noworodkowym lub wczesnoniemowlęcym, szybko prowadząc do ciężkiego odwodnienia. Przebieg kliniczny jest jednak istotnie łagodniejszy niż w zespole utraty soli we wrodzonym przerostie nadnerczy, co tłumaczy się niezaburzoną syntezą glikokortykosteroidów nadnerczowych, wykazujących pewne właściwości mineralokortykosteroidów. Cechą znamioną deficytu syntazy aldosteronowej jest regresja objawów klinicznych oraz ustępowanie dyselektrolitemii wraz z wiekiem^(11,12).

Do bardzo rzadkich, a jednocześnie najcięższych postaci zespołu utraty soli należą dwie kolejne jednostki chorobowe. Pierwszą z nich jest **lipoidowy wrodzony przerost nadnerczy**, związany z niedoborem białka StAR, odpowiedzialnego za pierwszy etap steroidogenezy nadnerczowej – przekształcenie cholesterolu w pregnenolon. Choroba ujawnia się w pierwszych miesiącach życia, najczęściej wstrząsem hipowolemicznym, poprzedzonym uporczywymi wymiotami⁽¹³⁾.

Z kolei **wrodzony niedorozwój kory nadnerczy** związany jest z mutacją białka DAX-1, które odgrywa kluczową rolę w rozwoju oraz funkcjonowaniu nadnerczy i osi podwzgórze–przysadka–gonady. Objawy pierwotnej niedoczynności nadnerczy ujawniają się zwykle w okresie noworodkowo-niemowlęcym. W obrazie klinicznym, poza hiperpigmentacją, dominują wymioty oraz hipotonia⁽¹⁴⁾.

KARDIOLOGICZNE PRZYZCZYNY WYMIOTÓW

Choroby przebiegające z uszkodzeniem miokardium, takie jak zawał serca czy zapalenie mięśnia sercowego, mogą stymulować ośrodek wymiotny drogą dośrodkowych włókien nerwu błędnego, ale również poprzez pobudzenie wyższych ośrodków nerwowych oraz oddziaływanie na chemoreceptorową strefę wyzwalającą. Uchino i wsp. wykazali ważną rolę także baro- i chemoreceptorów zatoki szyjnej, które wzmacniając sygnał nerwowy z sercowych nerwów przywspółczulnych, prowadzą do nasilenia odruchu wymiotnego⁽¹⁵⁾.

Inny mechanizm wymiotów wiąże się z obecnością **pierścieni naczyniowych**. Jest to grupa wrodzonych anomalii anatomicznych wielkich pni tętniczych wraz z ich odgałęzieniami, prowadząca do kompresji na główne drogi oddechowe oraz przełyk, co zaburza ich funkcję i powoduje wystąpienie objawów klinicznych.

W grupie 38 dzieci z pierścieniami naczyniowymi leczonych w Szpitalu Dziecięcym w Omaha w USA najczęstszym typem anatomicznym wady był prawostronny łuk aorty z lewostronnie położonym więzadłem tętniczym lub drożnym przewodem tętniczym oraz podwójny łuk aorty. Dominujące objawy kliniczne zależały od rodzaju anomalii naczyniowej. Chociaż dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (dysfagia, wymioty)

odnotowano u 50% pacjentów z pierścieniami naczyniowymi, to nigdy nie były one izolowane i zawsze współwystępowały z objawami ze strony układu oddechowego⁽¹⁶⁾. Niezwykle rzadką przyczyną wymiotów u najmłodszych pacjentów jest **zawał serca**. Celermajer i wsp. z Instytutu Kardiologii w Sydney ocenili przebieg kliniczny zawału serca u 17 dzieci. Zdecydowana większość z nich w chwili rozpoznania miała mniej niż 2 lata. W ostrym okresie choroby, szczególnie u najmłodszych pacjentów, najczęściej (u 71% dzieci) obserwowano duszność z towarzyszącymi wymiotami lub niechęcią do jedzenia. Najczęstszymi przyczynami zawału u tych chorych były nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej (35%) oraz choroba Kawasaki (27%)⁽¹⁷⁾.

Jak pokazują badania Bakera i wsp., wymioty są także częstym objawem **choroby Kawasaki** niepowikłanej zawałem serca. W grupie 198 pacjentów z tym schorzeniem zwracanie pokarmu obserwowano u 44% dzieci w początkowym okresie choroby (przed ustaleniem rozpoznania) oraz u 53% w dowolnym momencie obserwacji, prowadzonej do 5 tygodni po wypisaniu ze szpitala⁽¹⁸⁾.

Trudności diagnostyczne mogą dotyczyć również wczesnej diagnozy **zapalenia mięśnia sercowego**. Retrospektywna analiza dokumentacji 31 chorych z zapaleniem mięśnia sercowego leczonych w Szpitalu Pediatricznym w Toronto w latach 2000–2006 wykazała, że w początkowym okresie u pacjentów z młodszych grup wiekowych choroba może przebiegać pod maską objawów gastroenterologicznych⁽¹⁹⁾. Potwierdzają to badania Duraniego i wsp., którzy opierając się na analizie dokumentacji 62 osób z ostatecznym rozpoznaniem zapalenia mięśnia sercowego lub pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej, stwierdzili, że wśród najczęstszych objawów obserwowanych w początkowym okresie choroby były: skrócenie oddechu, wymioty, niechęć do przyjmowania pokarmu⁽²⁰⁾. Wśród czynników etiologicznych zapalenia mięśnia sercowego ważne miejsce zajmują wirusy enterotropowe (*Coxsackie*, *ECHO*), co także może tłumaczyć pojawianie się objawów ze strony przewodu pokarmowego w początkowej fazie zapalenia mięśnia sercowego⁽²¹⁾.

Przyczyną wymiotów może być też **nagły stan nadciśnieniowy**, czyli ciężkie nadciśnienie tętnicze z towarzyszącym ostrym uszkodzeniem narządowym. U dzieci w 1. roku życia stany nadciśnieniowe nagłe lub pilne najczęściej spowodowane są chorobami naczyniowo-nerkowymi (zarówno wrodzonymi, jak i nabytymi), koarktacją aorty oraz schorzeniami mięszu nerek⁽²²⁾. Jak wynika z badań Yanga i wsp., wymioty są jednym z dominujących objawów kryzy nadciśnieniowej u niemowląt przyjmowanych z tego powodu na oddział ratunkowy⁽²³⁾.

Jedną z najważniejszych przyczyn nagłego stanu nadciśnieniowego w 1. roku życia jest **zwężenie tętnicy nerkowej**. Jak wynika z nielicznych doniesień dotyczących rozpoznania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego u niemowląt, obraz kliniczny choroby jest mało typowy, jednak wśród najczęściej opisywanych objawów, poza

zahamowaniem rozwoju fizycznego, obserwuje się także wymioty^(24,25).

Nadciśnienie tętnicze rozwijające się na podłożu jednostronnego zwężenia tętnicy nerkowej w niektórych przypadkach prowadzi do ciężkiej hiponatremii, co w piśmiennictwie określane jest jako **zespół nadciśnieniowo-hiponatremiczny**⁽²⁶⁾. Jego przyczyną jest aktywacja układu RAA w niedokrwionej nerce (po stronie zwężenia) oraz zaburzenie funkcji kłębuszków i cewek nerkowych z ciśnieniową hipernatriurezą po stronie nerki zdrowej.

U małych dzieci zespół nadciśnieniowo-hiponatremiczny zazwyczaj ujawnia się jako stan nagły, z wymiotami, zaburzeniami świadomości oraz hiponatremią, podczas gdy nadciśnienie tętnicze najczęściej rozpoznawane jest przypadkowo. U najmłodszych niemowląt zespół ten może rozwijać się także na skutek zakrzepu tętnicy nerkowej po cewnikowaniu tętnicy pępowinowej w okresie noworodkowym⁽²⁷⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Śmigiel R., Iwańczak F.: Aspekty genetyczne i kliniczne wrodzonych bloków metabolicznych u dzieci – objawy, diagnostyka i poradnictwo genetyczne. *Gastroenterol. Pol.* 2004; 11: 285–289.
- Pronicka E., Sykut-Ciegielska J., Gradowska W. i wsp.: Diagnostyka rzadkich wrodzonych błędów metabolizmu metodą skriningu selektywnego: 20 lat doświadczeń. *Pediatr. Pol.* 1997; 72: 55–62.
- Iwańczak F., Śmigiel R.: Najczęstsze wrodzone genetycznie uwarunkowane zaburzenia przemiany białkowej i lipidowej u dzieci. *Gastroenterol. Pol.* 2004; 11: 375–383.
- Szablewski L., Skopińska A.: Zaburzenia metabolizmu węglowodanów powodowane mutacjami i rola diety jako terapii. Część I. Galaktozemia. *Borgis – Med. Rodz.* 2005; 4: 106–112.
- Szablewski L., Skopińska A.: Zaburzenia metabolizmu węglowodanów powodowane mutacjami i rola diety jako terapii. Część II. Fruktozemia. *Borgis – Med. Rodz.* 2005; 4: 113–116.
- Ozkan B., Hatun S., Bereket A.: Vitamin D intoxication. *Turk. J. Pediatr.* 2012; 54: 93–98.
- Döneray H., Özkan B., Özkan A. i wsp.: The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turk. J. Med. Sci.* 2009; 39: 1–4.
- Basiak A., Wikiera B., Noczyńska A.: Zespół utraty soli spowodowany wrodzoną, niedostateczną syntezą lub funkcją aldosteronu – etiologia, diagnostyka i postępowanie. *Endokr. Diabetol. Chor. Przem. Materii Wieku Rozwój.* 2005; 11: 103–108.
- Forest M.G.: Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod. Update* 2004; 10: 469–485.
- Dessinioti C., Katsambas A.: Congenital adrenal hyperplasia. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1: 87–91.
- Collinet E., Pelissier P., Richard O. i wsp.: [Four cases of aldosterone synthase deficiency in childhood]. *Arch. Pediatr.* 2012; 19: 1191–1195.
- White P.C.: Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 217: 81–87.
- Khodadad A., Modaresi V., Kiani M.A. i wsp.: A case of lipoid congenital adrenal hyperplasia presenting with cholestasis. *Iran. J. Pediatr.* 2011; 21: 539–542.
- Fu Y., Nie M., Xia W.B. i wsp.: [Clinical features of 9 patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by DAX1/NROB1 gene mutations]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 2119–2122.

15. Uchino M., Kuwahara M., Ebukuro S., Tsubone H.: Modulation of emetic response by carotid baro- and chemoreceptor activations. *Auton. Neurosci.* 2006; 128: 25–36.
16. Humphrey C., Duncan K., Fletcher S.: Decade of experience with vascular rings at a single institution. *Pediatrics* 2006; 117: e903–e908.
17. Celermajer D.S., Sholler G.F., Howman-Giles R., Celermajer J.M.: Myocardial infarction in childhood: clinical analysis of 17 cases and medium term follow up of survivors. *Br. Heart J.* 1991; 65: 332–336.
18. Baker A.L., Lu M., Minich L.L.: Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2009; 154: 592–595.
19. Freedman S.B., Haladyn J.K., Floh A. i wsp.: Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics* 2007; 120: 1278–1285.
20. Durani Y., Egan M., Baffa J. i wsp.: Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am. J. Emerg. Med.* 2009; 27: 942–947.
21. Schultheiss H.P., Kühl U., Cooper L.T.: The management of myocarditis. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2616–2625.
22. Chandar J., Zilleruelo G.: Hypertensive crisis in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 741–751.
23. Yang W.C., Zhao L.L., Chen C.Y. i wsp.: First-attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 200.
24. Makker S.P., Lubahn J.D.: Clinical features of renovascular hypertension in infancy: report of a 9-month-old infant. *Pediatrics* 1975; 56: 108–110.
25. Day E., Stephens S., Rigden S.P. i wsp.: Malignant hypertension secondary to renovascular disease during infancy – an unusual cause of failure to thrive. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3816–3819.
26. Nicholls M.G.: Unilateral renal ischemia causing the hyponatremic hypertensive syndrome in children – more common than we think? *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 887–890.
27. van Tellingen V., Lilien M., Bruinenberg J., de Vries W.B.: The hyponatremic hypertensive syndrome in a preterm infant: a case of severe hyponatremia with neurological sequelae. *Int. J. Nephrol.* 2011; 2011: 406515.