

Pseudo-Bartterov syndróm ako prvý prejav cystickej fibrózy

Urbanová V., Feketeová A., Podracká Ľ.

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Čes-slov Pediat 2015; 70 (1): xx-xx

SÚHRN

Pseudo-Bartterov syndróm je zriedkavá, ale dobre známa komplikácia cystickej fibrózy, charakterizovaná hypochloremickou hypokaliemickou metabolickou alkalózou. Autori opisujú zaujímavú kazuistiku 3-mesačného dojčťa s negatívnym novorodeneckým skríningom a závažnou poruchou acidobázy a elektrolytov, ktorá viedla k podozreniu na cystickú fibrózu. Molekulovo-genetickým vyšetrením boli identifikované obidve mutácie CFTR génu (F508del/Glu831X). Pozoruhodné je, že ide o prvé dieťa rómskeho etnika s cystickou fibrózou na Slovensku. Pri pátraní po príčine hypochloremickej alkalózy, treba vylúčiť cystickú fibrózu aj u dojčťa s negatívnym novorodeneckým skríningom.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

hypochloremická metabolická alkalóza, cystická fibróza, novorodenecký skríning

SUMMARY

Pseudo-Bartter syndrome as the first manifestation of cystic fibrosis

Pseudo-Bartter syndrome is a rare but well known complication of cystic fibrosis characterized by hypochloremic hypokaliemic metabolic alkalosis. The authors describe an interesting case of a 3-month infant with negative newborn screening presented by severe acid-base and electrolytes disturbances, which led us to suspicion of the diagnosis of cystic fibrosis. Molecular-genetic testing identified both mutations of the CFTR gene (F508del/Glu831X). Remarkable is, that our patient is the first gypsy child with cystic fibrosis in Slovakia. In the searching for the cause of hypochloremic alkalosis, it is necessary to exclude cystic fibrosis also in infants with negative newborn screening..

KEY WORDS

hypochloremic metabolic alkalosis, cystic fibrosis, newborn screening

U.

ÚVOD

Cystická fibróza (CF) je autozómovo recesívne ochorenie s multiorgánovým postihnutím. Podstatou choroby je mutácia CFTR génu pre iónový kanál, ktorý sa nachádza na povrchu buniek viacerých orgánov. Porucha na úrovni Na/Cl kanála spôsobuje zvýšenú tvorbu hustého väzkého hlienu a vedie k postihnutiu najmä respiračného a gastrointestinálneho traktu. CF sa zriedkavo môže prezentovať pseudo-Bartterovým syndrómom, ktorý je charakterizovaný hypochloremickou metabolickou alkalózou s nízkymi močovými stratami iónov.

V kazuistike uvádzame zaujímavý prípad dojčťa s negatívnym výsledkom neonatálneho skríningu a rozvinutým pseudo-Bartterovým syndrómom, ktorý nás viedol k diagnóze CF.

KAZUISTIKA

Na kliniku sme prijali 3-mesačné eutrofické dojča pre recidivujúce respiračné infekcie. Išlo o dieťa z tretej fyzio-

logickej gravidity, s pôrodnou hmotnosťou 3190 gramov, dĺžkou 49 cm a Apgarovej skóre 9/10 bodov. Popôrodná adaptácia bola primeraná, bez prolongovaného novorodeneckého ikteru. Neonatálny skríning bol kompletne negatívny, vrátane imunoreaktívneho trypsinogénu (2. vzorka = 60,40 ng/mL, cut off 72 ng/mL). Rodičia a dvaja súrodenci boli zdraví.

V prvých troch mesiacoch života dieťa opakovane prekonalo febrilné infekcie dolných dýchacích ciest, ktoré si vyžiadali hospitalizáciu. Objektívny pediatrický nález okrem obojstranne počuteľných vlhkých fenoménov bol negatívny. Dievčatko prospievalo, močilo primerane a nejavilo zjavné klinické známky dehydratácie či hypotónie. V laboratórnom paneli dominovala závažná hypochloremická metabolická alkalóza s hyponatriémiou a hypokaliémiou. Poruchy iónov sa napriek adekvátnej intravenózne suplementácii upravovali len veľmi pomaly (tab. 1). Krvný obraz, hemokoagulogram, uremické parametre a aminotransferázy boli v referenčnom rozmedzí. Analýzou moču sme vylúčili renálne straty elektrolytov, hodnoty aldosterónu a renínu v sére boli

zvýšené. Pacientka nevracala, v popredí klinického obrazu boli celkové známky závažnej respiračnej infekcie. Z dýchacích ciest sa vykultivoval pneumokok a *Pseudomonas aeruginosa*. Po vylúčení dedičných tubulopatií ako príčiny dysbalancie elektrolytov sme supponovali pseudo-Bartterov syndróm a indikovali pilokarpínové testy. Koncentrácie chloridov v pote boli opakovane v pásme tzv. „šedej zóny“ (tab. 2), ultrasonograficky sa prekvapivo zistila difúzna hepatopatia s prítomnosťou žľočových kameňov (u trojmesačného dojčťa!) (obr. 1).

Vzhľadom ku klinickému obrazu a uvedeným laboratorným parametrom sme aj napriek negatívnemu novorodeneckému skríningu a hraničným hodnotám chloridov v pote indikovali molekulovo-genetické vyšetrenie CFTR génu. Diagnóza sa definitívne potvrdila sekvenáciou génu, ktorá identifikovala obidve mutácie CFTR génu pre CF (zložený heterozygot F508del/Glu831X). Je zaujímavé, že naša pacientka je prvé rómske dieťa na Slovensku s geneticky potvrdenou CF a negatívnym neonatálnym skríninom.

DISKUSIA

Pseudo-Bartterov syndróm (PBS) je vzácna atypická prezentácia CF charakterizovaná depléciou elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia a hypochlorémia), metabolickou alkalózou a neprospievaním [1]. Elektrolytové zmeny pri CF boli prvýkrát opísané pred 60-timi rokmi a následne dokumentované niekoľkými kauzistickými prípadmi a sériou retrospektívnych, ale počtom malých klinických pozorovaní. Epidemiologické údaje o výskyte pseudo-Bartterovho syndrómu pri CF nie sú presne zná-

Tab. 1. Výsledky laboratorných vyšetrení.

	SÉRUM	NORMA	MOČ	NORMA
Na	131	135-145	9	20 mmol/l
K	2,98	3,7-5,7	18,58	20 mmol/l
Cl	82	95-112	4	20 mmol/l
Ca	2,63	2,24-2,74	0,14	10 mmol/l
Mg	0,84	0,7-1,2	FE 1,7 %	FE 2 %
pH	7,532	7,35-7,45 j	5,5	
HCO ₃	33,4	18-25 mmol/l		
pCO ₂	5,62	4,67-6,0 kPa		
anion gap	18,58	3-11 mmol/l		
PRA	8,6	0,5-1,9 ng/ml/hod		
aldosterón	1660	20-1100 pg/ml		
urea	2,11	0,4-5,4 mmol/l		
kreatinín	45,2	15-60 μmol/l		

PRA – plazmatická renínová aktivita, FE – frakčná exkrécia

Tab. 2. Výsledky pilokarpínových testov.

Dátum	Cl v pote (mmol/l)
17. 04.	57,94
18. 04.	48,30
19. 04.	54,45



Obr. 1. USG obraz cholecystolitiázy.

Fig. 1. USG of gallstones.

me. Čiastočné informácie sa donedávna opierali o retrospektívne štúdie z Jordánska, Turecka a Saudskej Arábie, ktoré uvádzali incidenciu od 12 do 18,3 % [2, 3, 4].

Aký je výskyt PBS v európskom registri detí s CF sme v dostupnej literatúre nenašli. Až v tomto roku Scurati a spol. publikovali systematický prehľad literatúry a vykonali prvú meta-analýzu s dôrazom na výskyt elektrolytových zmien pri CF. Autori zistili, že v svetovom písomníctve bolo doteraz opísaných 172 subakútnych a 90 chronických prípadov (ak prejavy perzistovali dlhšie ako 14 dní) pseudo-Bartterovho syndrómu u detí s CF. Poruchy vnútorného prostredia s deficitom iónom klinicky zvyčajne sprevádza deplécia objemu telesných tekutín. V drvinej väčšine sú postihnuté deti mladšie ako 2 a pol roka. Staršie deti a adolescenti dokážu nahradiť straty telesných tekutín zvýšeným perorálnym príjmom, ale mliečna výživa dojčiat je chudobná na minerály. Z meta-analýzy tiež vyplynulo, že až 60 % detí nemalo dovtedy diagnostikovanú CF. Inými slovami, závažná deplécia iónov bola prvým klinickým prejavom ochorenia. Je zaujímavé, že u časti chorých sa môžu epizódy pseudo-Bartterovho syndrómu opakovať. K predisponujúcim rizikovým faktorom patria letné horúčavy, ťažká respiračná infekcia, ochorenie pankreasu a straty tekutín z gastrointestinálneho traktu (vracanie a hnačka) [5]. Z databázy nášho centra, v ktorom registrujeme 68 detí s CF, sme rozvinutý pseudo-Bartterov syndróm pozorovali len u dvoch detí. Treba podotknúť, že v oboch prípadoch išlo o dojčatá a závažné elektrolytové zmeny boli aj u našich pacientov iniciálnymi príznakmi CF. Metabolická alkalóza a hypokaliémia je dôsledkom zvýšenej reabsorpcie bikarbonátov, sekrécie vodíkových a draslíkových iónov, ktoré sú regulované cez chloridový/bikarbonátový transportný kanál. Elektrolytové abnormality pri PBS typicky sprevádza kompenzačne zvýšená sekrécia aldosterónu, čo sme potvrdili aj u našej pacientky. A hoci dievčatko nejavilo charakteristické klinické známky dehydratácie, nízky renálny klírens sodíka s eleváciou renínu a aldosterónu poukazuje na chronickú deplécia objemu tekutín, ktorá takmer vždy sprevádza iónové poruchy asociované s CF, pričom klinicky nemusí byť priekazná [6, 7].

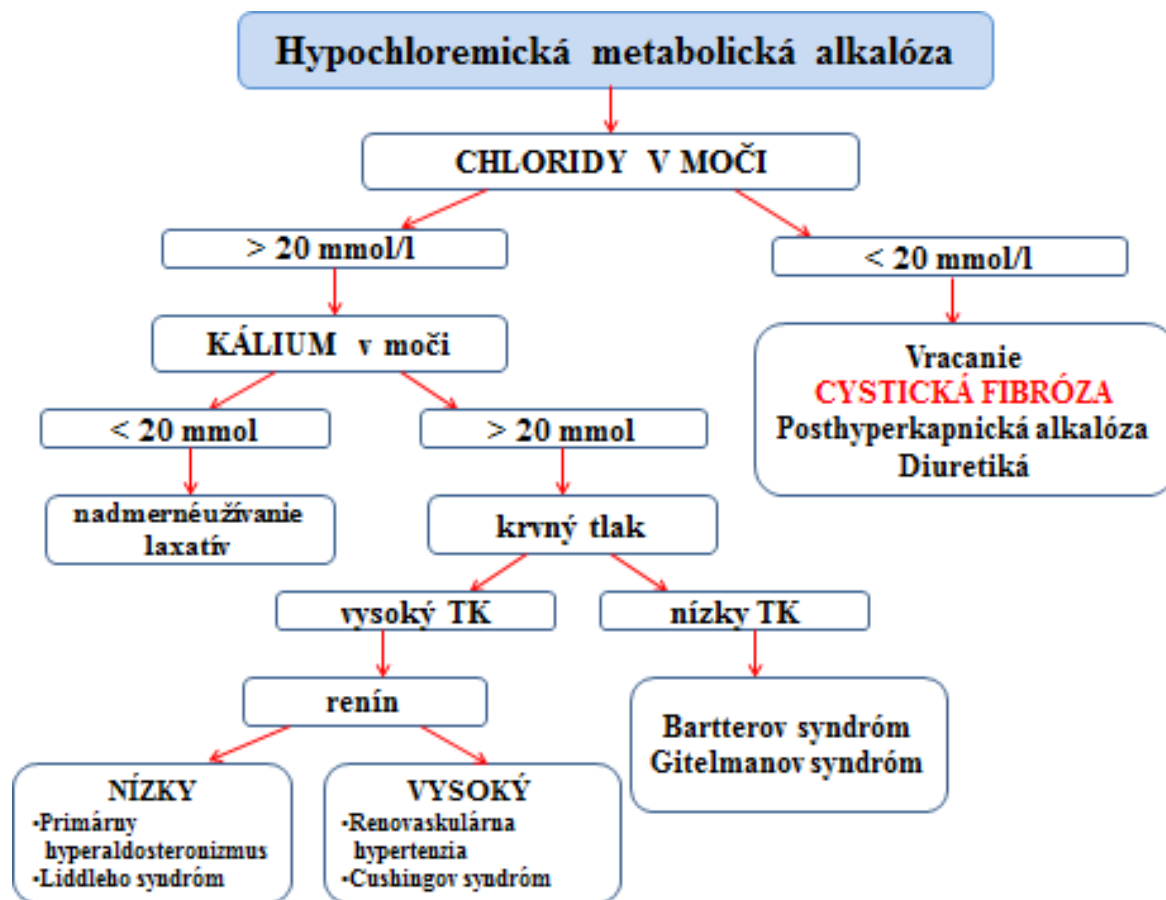
Hypochloremická metabolická alkalóza so zvýšeným aldosterónom a renínom sa vyskytuje pri Bartterovom aj pseudo-Bartterovom syndróme [4]. No kým pri dedičných tubulopatiách (Bartterov a Gitelmanov syndróm) sú vysoké renálne straty iónov močom, pri pseudo-Bartterovom syndróme dominujú extrarenálne straty kožou a/alebo vracaním. Navyše, Gitelmanov syndróm konštantne sprevádza hypomagneziémia, hypokalciúria a pseudo-hyperaldosteronizmus.

Prvým krokom v diferenciálnej diagnostike hypochloremickej metabolickej alkalózy je vyšetrenie sodíka a chloridov v moči (obr. 2). Ak sú močové koncentrácie iónov vysoké, s veľkou pravdepodobnosťou ide o Bartterov syndróm, ak nie, treba uvažovať o pseudo-Bartterovom syndróme z extrarenálnych strát chloridov [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Metabolická alkalóza s depléciou elektrolytov sa môže vyskytovať aj pri iných chorobných stavoch ako sú kongenitálne hnačky so stratami chloridov, expozívne vracanie napr. pri kongenitálnej pylorostenóze, primárny hyperaldosteronizmus, predávkovanie diuretikami a tiež u novorodencov s vrodenou chybou srdca liečených prostaglandínmi.

U našej pacientky sme po vylúčení renálnych strát chloridov suponovali CF. Dievčatko malo nízky IRT a hraničné

pilokarpínové testy. Definitívnu diagnózu nám potvrdilo až sekvenovanie génu pre CF. Podobne aj talianski autori referovali prípad 10-mesačného chlapca s dvomi epizódami závažnej metabolickej alkalózy s hypoelektrolytmi počas leta, ktorý mal opakovane hraničné chloridy v pote (do 60 mEq/l) a u ktorého sa nezistila žiadna skrínovaná frekventná mutácia. Až sekvenovanie génu preukázalo mutáciu D579G v homozygotnom stave [15]. Tiež Marah opisuje kazuistiku chlapca s opakovanými epizódami rozvratu vnútorného prostredia (signifikantná hyponatriémia, hypokaliémia, hypochlorémia) asociovanými s gastroenteritídou a febrilitami. Zvláštnosťou je, že u pacienta sa diagnóza CF potvrdila až vo veku 8 rokov, keď už mal respiračné príznaky, zmeny na RTC obraze pľúc a clubbing prstov, čo viedlo k podozreniu na cystickú fibrózu. Molekulovo-genetické vyšetrenie identifikovalo obidve mutácie delta F508 [13].

V klinickej pediatickej praxi je nevyhnutné pri hypochloremickej metabolickej alkalóze s hyponatriémiou a hypokaliémiou vždy myslieť aj na diagnózu CF, hoci absentujú typické klinické príznaky. Táto diferenciálno-diagnostická úvaha je obzvlášť dôležitá v krajinách, kde sa nevykonáva novorodenecký skrínovací test na CF, keďže choroba môže byť asymptomatická a/alebo



Obr. 2. Diferenciálno-diagnostický algoritmus hypochloremickej metabolickej alkalózy. Upravené podľa: Alluru S. Reddi: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders: Clinical Evaluation and Management*. Springer, 2014 ed., s. 394.

oligosymptomatická niekoľko mesiacov či dokonca niekoľko rokov.

Na Slovensku sa zaviedol povinný skrining CF u novorodencov vo februári 2009. U suspektných pacientov sa postupuje podľa algoritmu IRT/IRT, t.j. meranie IRT (imunoreaktívneho trypsinu) v dvoch vzorkách. Hraničný limit (cut off) pre prvý odber (IRT/1) vo vzorke odobratej v 72.-96. hodine života je 70 ng/mL (99% percentil) a pre druhý odber (IRT/2) medzi 14.-21. dňom života hodnota 60 ng/mL. Skúsenosti z národného referenčného skriningového centra preukázali, že rómski novorodenci často majú falošne pozitívne výsledky skriningu a signifikantne vyšší IRT (až o 34 %) oproti kaukazskému etniku [16]. Pre rómske etnikum sa preto zvýšila hranica IRT/1 na 84 ng/mL a cutt off pre IRT/2 na 72 ng/mL – čo je o 20 % vyšší limit ako v európskom etniku.

Neonatálny skrining nezachytí všetkých pacientov s CF, preto je dôležité aj naďalej myslieť na túto chorobu u novorodencov a dojsť s podozrivými symptómami (vrátane atypickej manifestácie v podobe metabolickej alkalózy) a v rámci diferenciálnej diagnostiky iniciovať primerané diagnostické vyššetrenia nezávisle od výsledku skriningu [17].

Kazuistický prípad našej pacientky je zaujímavý nielen pre manifestáciu pseudo-Bartterovho syndrómu, ale aj preto, že ide o prvú rómsku pacientku na Slovensku s geneticky potvrdenou CF, ktorá mala negatívny výsledok novorodeneckého skriningového testu.

ZÁVER

U každého dieťaťa s nevysvetliteľnou príčinou hyponatriemickej a hypochloremickej metabolickej alkalózy je potrebné myslieť na CF. Včasná diagnóza a adekvátna liečba CF napomáha zlepšiť nutriciu a oddialiť kolonizáciu dýchacích ciest obávanými patogénmi ako *Pseudomonas aeruginosa* či *Burgholderia cepacia* complex.

LITERATÚRA:

1. Hill CM. Practical Guidelines for Cystic Fibrosis Care. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1998: 13–18.
2. Dahabren MM, Najada AS. Pseudo-Bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. Saudi J Kidney Dis Transpl 2013; 24 (2): 292–296.

3. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. Eur J Pediatr 2008; 167: 115–116.
4. Yalcin E, Kiper N, Dogru D, et al. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. Ann Trop Paediatr 2005; 25: 119–124.
5. Kintu B, Brightwell A. Episodic seasonal pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2014; S1: 19–21.
6. Scurati-Manzoni E, Fossali E F, Agostoni C. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systemic review of the literature. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1015–1023.
7. Stenvinkel P, Hjelte L, Alván G, et al. Decreased renal clearance of sodium in cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 194–198.
8. Doležel Z, Kopečná L. Pseudo-Bartter syndrome as a presentation of cystic fibrosis. Pediatric Nephrology 1999; 13: P27.
9. Dugueperoux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kb- C>T and 2789+5G>A alleles are associated with a mild CF phenotype. Eur Respir J 2005; 25: 468–473.
10. Egritas O, Dalgic B, Wedenoja S. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as Bartter syndrome. Turk J Gastroenterol 2011; 22: 321–323.
11. Horvatovich K, Orkenyi M, Biro E, et al. Pseudo-Bartter syndrome in a case of cystic fibrosis caused by C1529G and G3978A compound heterozygosity. Orv Hetil 2008; 149: 325–328.
12. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, et al. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1990; 65: 786–787.
13. Marah MA. Pseudo-Bartter as an initial presentation of cystic fibrosis: A case report and review of the literature. EMHJ 2010; 16 (6): 699–701.
14. Nahida el-R, Mohammed H, Guy L. Pseudo-Bartter's syndrome revealing cystic fibrosis in an infant caused by 3849 +1G>A and 4382del A compound heterozygosity. Acta Paediatr 2011; 100: 234–235.
15. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. J Cyst Fibros 2004; 3 (2): 135–136.
16. Dluholucký S, Knapková M. Ročná správa novorodeneckého skriningu za rok 2013. Skriningové centrum novorodencov SR, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica.
17. Kovács L, Hlavatá K, Jankó V. Pseudo-Bartterov syndróm u dojčata s falošne negatívnym výsledkom skriningu na cystickú fibrózu. Pediatr prax 2012; 13 (6): 266–267.

Došlo: 30. 10. 2014

Přijato: 5. 11. 2014

KORESPONDUJÚCI AUTOR:

Prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN

Trieda SNP 1

040 11 Košice

Slovenská republika

e-mail: ludmila.podracka@upjs.sk