

Neonatální Bartterův syndrom

MUDr. Marie Kmoníčková¹, doc. MUDr. Květa Bláhová², doc. MUDr. Štěpán Kutílek¹, MUDr. Marie Zemanová¹, MUDr. Vladimír Němec, Ph.D.¹

¹Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.

²Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Bartterův syndrom představuje skupinu autosomálně recesivně dědičných tubulopatií charakterizovaných hypokalemií, hypochloremií, metabolickou alkalózou a hyperreninemii s normálním krevním tlakem. Díky vývoji v molekulárně-genetické diagnostice byla popsána mutace několika genů ovlivňujících funkci iontových kanálů a transportních mechanismů působících při reabsorpci iontů v širokém vzestupném raménku Henleyovy kličky. Presentujeme kazuistiku pacienta narozeného v naší nemocnici v červnu 2010. V novorozeneckém věku bylo vysloveno podezření na neonatální formu Bartterova syndromu.

Klíčová slova: Bartterův syndrom, substituce minerálů, terapie indomethacinem.

Neonatal Bartter syndrome

Bartter syndrome represents a set of closely related autosomal recessive renal tubular disorders characterized by hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis and hyperreninemia with normal blood pressure. Advances in molecular diagnostics have revealed that Bartter syndrome results from mutation in numerous genes that affect the function of ion channels and transporters normally mediating trans-epithelial salt reabsorption in the sick ascending limb of loop of Henle. We present the case of the patient who was born in Pardubice Hospital in June 2010. The boy was diagnosed with neonatal Bartter syndrome.

Key words: Bartter syndrome, supplements of minerals, indomethacine therapy.

Pediatr. praxi 2013; 14(2): 123–125

Úvod

Bartterův syndrom byl poprvé popsán v roce 1962. Je syndromologicky charakterizován hypokalemií, hypochloremií, metabolickou alkalózou a hyperreninemii s normálním TK. Tyto nálezy jsou důsledkem renálních ztrát Na, Cl a K v širokém vzestupném raménku Henleyovy kličky. Na podkladě genetické diagnostiky lze rozlišit 5 typů (tabulka 1).

Tabulka 1. BS – molekulární genetická diagnostika

	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 5
Gen	SLC12AI	KCNJI	CLCNKB	BSND	CASR
Protein	NKCC2	ROMK	CICN-Kb	Barttin	CaR
Symptomy	polyurie dehydratace růstová retardace	viz typ 1	různý stupeň postižení	viz typ 1 + hluchota	hypokalcemie
Typický fenotyp	++ +/-	+++	+/-	++ +/-	-
Nefrokalcinóza	++ +/-	+++	+/-	-	+++

Neonatální Bartterův syndrom

Onemocnění se přenáší autosomálně recesivně, je způsobeno mutací dvou genů – typ I, ev. II ve výše uvedené tabulce. Frekvence výskytu postižené alely v populaci se udává okolo 1 : 1 000. Ztráty solí s volumovou kontrakcí vedou k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron, zvýšené resorpci Na prostřednictvím sodíkového kanálu (ENaC) v distálním nefro-

nu. Resorpce iontů Na je vázána na sekreci K⁺ a H⁺ iontů, vzniká hypokalemická alkalóza. Kaliurie je umocněna zvýšeným přísunem tekutin do distálního tubulu. Plazmatické hladiny reninu a aldosteronu jsou zvýšené. Reakcí na chronickou hypokalemii, volumovou kontrakci a zvýšené hladiny angiotenzinu II je zvýšená systémová produkce PGE2. Normální TK je důsledkem zvýšené hladiny PGE2 a kalli-

krein-kininového systému, spolu s chronickou volumovou kontrakcí. Snížená resorpce chloridů v Henleyově kličce inhibuje paracelulární resorpci Ca a Mg iontů, což vyvolává hyperkalciurii a hypermagnezemurii (ke ztrátám těchto iontů přispívá zvýšená kostní resorpce ovlivněná prostaglandiny). Hyperkalciurie, která je významným rysem neonatálního typu BS, je spojena s rizikem vývoje nefrokalcinózy.

Obrázek 1. Novorozenecké období



Obrázek 2. První rok života



Obrázek 3. Druhý rok života



Laboratorní charakteristika

Laboratorní nálezy odpovídají charakteristice Bartterova syndromu – těžká minerálová dysbalance, excesivní zráty Na, Cl, K do moči, hypochloremická hypokalemická metabolická alkalóza, hyperkalcémie s ev. rezultující nefrokalciózou, osteopenií. Je patrná aktivace RAAS – hyperreninémie, hyperaldosteronismus, charakteristický je TK v mezích normy.

Klinické projevy

Prenatálně často dochází k rozvoji polyhydramnia na podkladě nitroděložní polyurie, toto může vést k předčasnému porodu. Zvýšenou hladinu Cl⁻ iontů v amniotické tekutině lze využít v prenatální diagnostice. Postnatálně se vyskytuje masivní polyurie, polydipsie, recidivující ataky zvracení, průjmu a dehydratace, pacienti neprosívají. K postupnému renálnímu selhání může vést chronická intersticiální nefritida při hypokalemii a rozvoji nefrokalciózy. U některých pacientů byl popsán rozvoj FSGS. U omezeného počtu pacientů došlo k selhání ledvin na podkladě analgetické nefropatie při užívání indomethacinu.

Terapie

K dispozici není kauzální léčba, pouze symptomatická terapie. Je třeba suplementovat ztráty minerálů, užíváme K⁺ šetřící diuretika, ev. ACE – inhibitory. NSAIDs jako inhibitory PG působí snížením prokrvení kůry ledvin a snížením přívodu iontů Na a Cl do distálního nefronu. Nejčastěji se podává indomethacin. Někteří pacienti jsou k indomethacinu rezistentní, pozitivní efekt byl pozorován po podání coxibů.

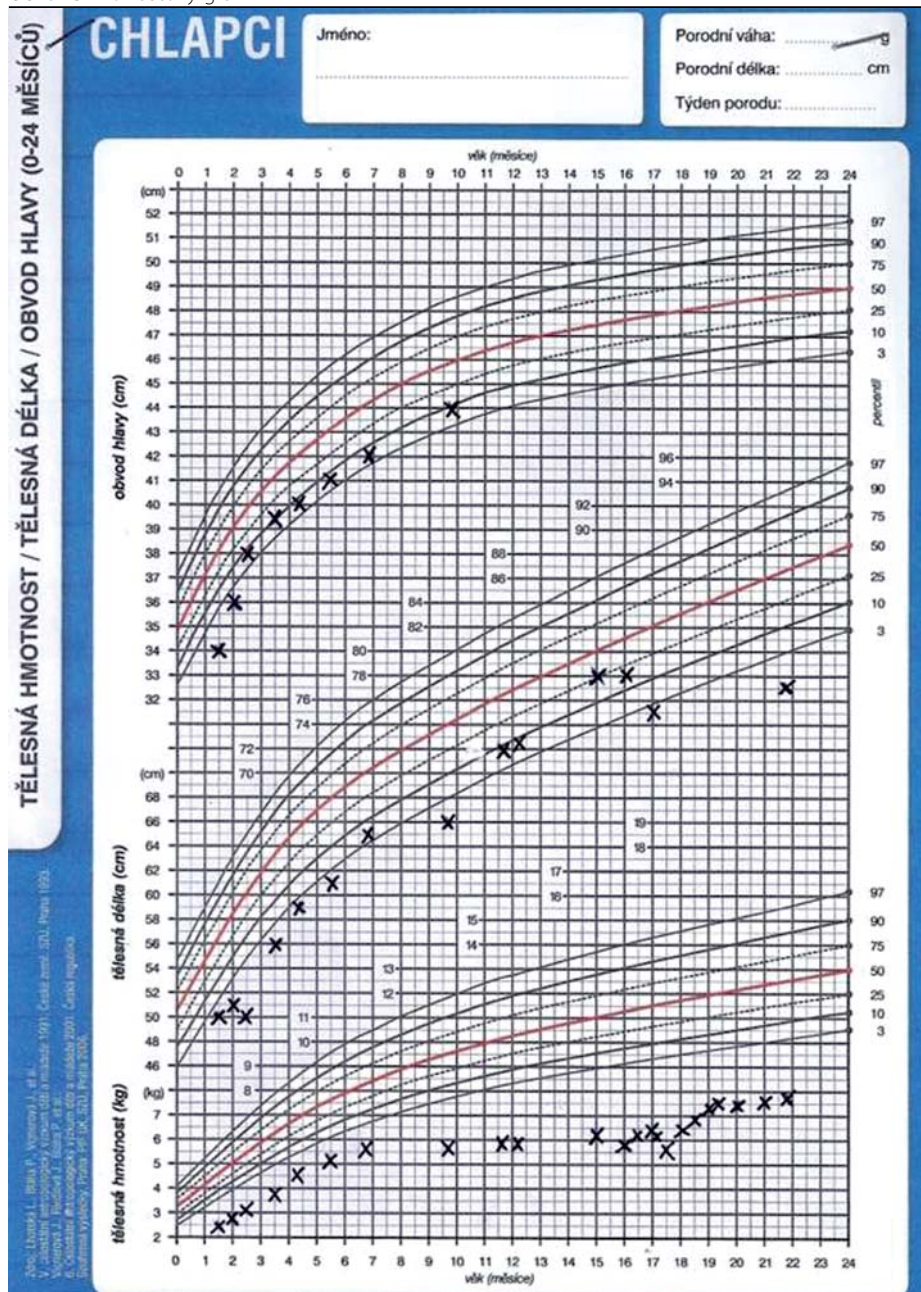
Kazuistika

Chlapec, narozen v červnu 2010, z 1. rizikové gravidity (gestační hypertenze). Porod proběhl akutní SC pro preeklampsii ve 33 + 4 g.t., porodní míry 1950/47. Množství plodové vody nebylo jednoznačně popsáno, dle maminky se hovořilo o jejím „větším“ množství. **Při narození nám nebylo známo, že se jedná o dítě z příbuzenského sňatku – matka dítěte a matka otce jsou sestřenice.**

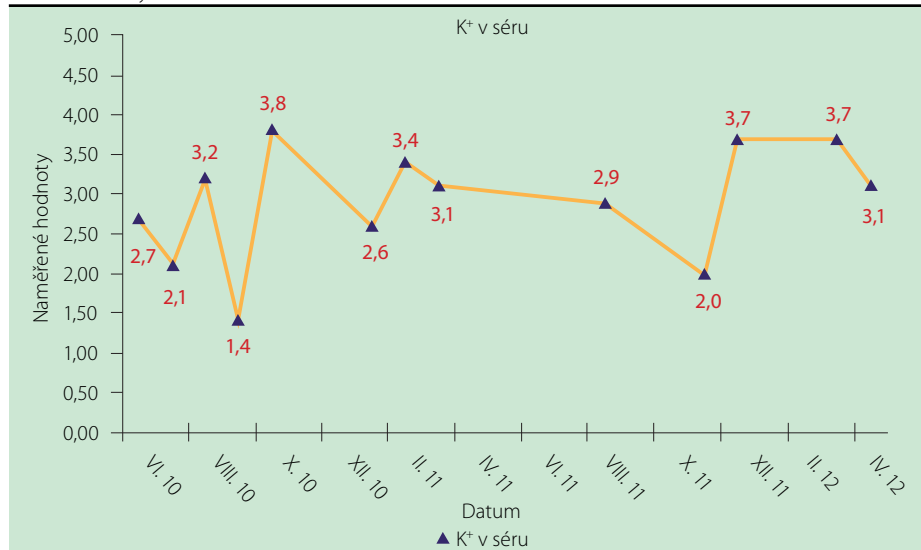
Novorozenecké období

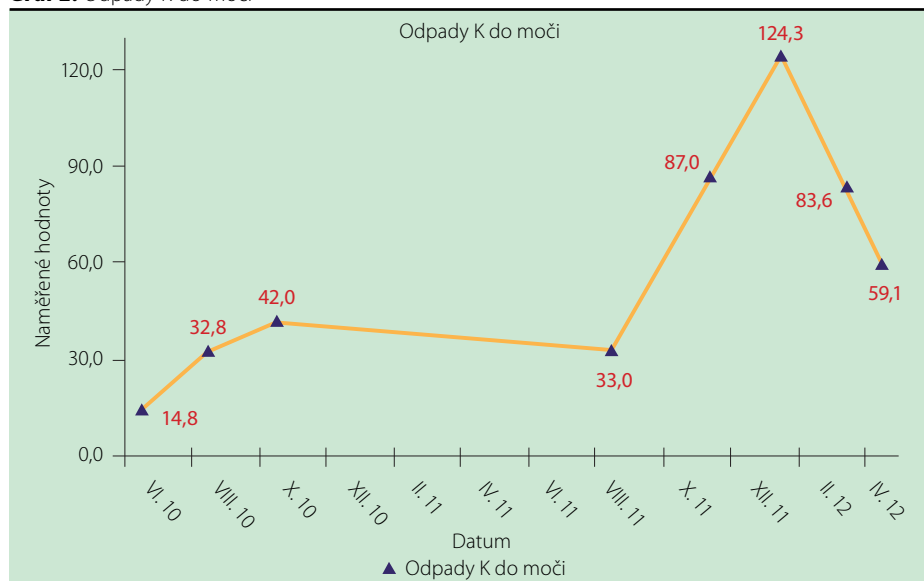
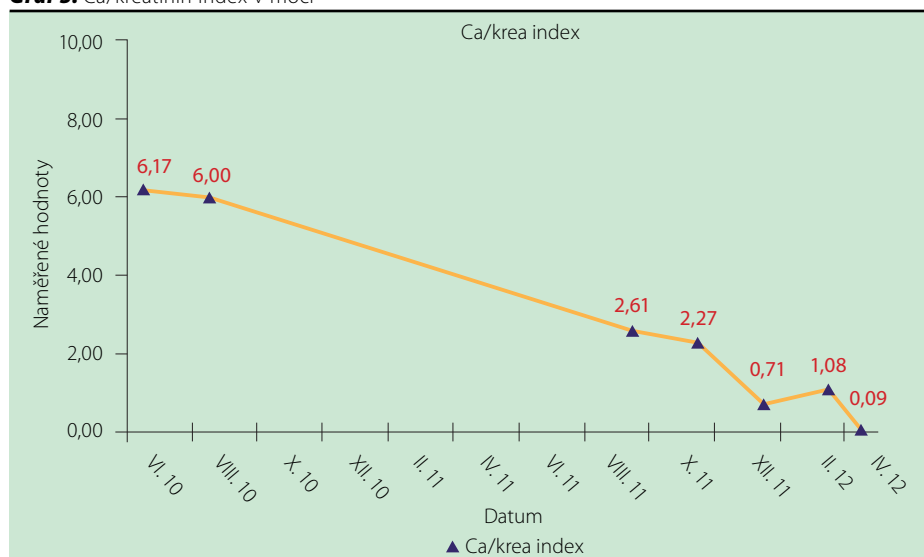
Chlapec byl v časném novorozeneckém období oběhově stabilní, apnoické pauzy dobře reagovaly na léčbu syntophyllinem. Nekongugovaná hyperbilirubinémie bez inkompatibility byla řešena fototerapií. Osm dní byla podávána totální parenterální výživa, částečná parenterální výživa do 17. dne. Čtvrtý den

Obrázek 4. Růstový graf



Graf 1. Hladiny K v séru



Graf 2. Odpady K do moči**Graf 3.** Ca/kreatinin index v moči

životu se objevily multifokální křeče horních i dolních končetin, současně minerálová dysbalance – hyponatremie minim. 123 mmol/l, hypokalemie 2,1... 2,7 mmol/l, chloremie 84... 88 mmol/l. K nálezům patřila lehká kompenzovaná metabolická alkalóza, pH max. 7,46, **odpady do moči Na 96 mmol/l, K 14,8 mmol/l, Cl 103 mmol/l, Ca 3,7 mmol/l, Ca/krea 6,17**. Dalším vyšetřením bylo zjištěno zvýšení aldosteronu v séru 3,27 nmol/l, **hyperreninémie 3 135 ng/l**. Neinvazivně monitorovaný krevní tlak byl trvale v mezích normy, k udržení uspokojivého mineralogramu byla **nutná trvalá substituce iontů**. Klinicky chlapec jevil **známky dehydratace** (váhový úbytek 19 % PH), byla patrná **polyurie, netoleroval stravu**, zaznamenány výše popsané **křeče**. Kombinace klinického stavu a laboratorních nálezů vedla k suspekci na **tubulopatii – v.s. neonatální formu Bartterova syndromu** (obrázek 1).

První rok života

Chlapec vyžadoval trvalou substituci iontů Na a K, do medikace vřazen spironolakton. Byl opakovaně hospitalizován pro zvracení, zhoršení příjmu potravy a zvracení. Dochází k růstové retardaci a retardaci psychomotorického vývoje. Na SONO byla patrná drobná ložiska kalcifikací v ledvinách, v čase stacionární klinicky nemá cholelitiázu. Ve spolupráci s Pediatrickou klinikou FN Praha – Motol proběhlo genetické vyšetření k vyloučení základní mutace (jejíž nález nepředpokládáme), **výsledek dosud není k dispozici** (obrázek 2, grafy 1, 2).

Druhý rok života

Dále byl podáván spironolakton a substituce iontů, přes postupné úpravy stravy (Infatrini, Nutrini, Sinlac, Protifar, Glukopur) byla patrná progresse neprospívání a psychomotorické re-

tardace. Chlapec trpěl obstipací, intermitentním zvracením, laboratorně stále tendence k hypokalemii. **V listopadu 2011 jsme zahájili terapii indomethacinem**. Podávali jsme čípky připravené magistraliter, vzhledem k podání off label s předchozím písemným souhlasem rodičů (obrázky 3, 4).

Efekt NSAIDs

Při této medikaci se zlepšuje příjem potravy, upravuje se obstipace, nastupuje pomalé prospívání, jednoznačný pokrok v psychomotorickém vývoji. Laboratorně nyní přetrvává uspokojivý mineralogram s K 3–4,5 mmol/l, snížily se odpady K a Na do moči, jednoznačně ovlivněna hyperkalciurie – Ca/krea 0,09 (graf 3).

Závěr

Při stanovení diagnózy neonatálního Bartterova syndromu vycházíme z klinického průběhu, nálezů a efektu podávané medikace. **Terapie je vždy individuální kombinací suplementace a medikace. Výsledek genetického vyšetření zatím není k dispozici. Pacient bude vyžadovat celoživotní sledování, jeho budoucnost zůstává nejistá!**

Poznámka: Fotografie pacienta použity se souhlasem rodičů.

Literatura

1. Tesář V, Schück O, a kol. Klinická nefrologie. Grada a Avicenum Praha 2006: 356–358.
2. Amirlak, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. Q. J. Med 2000; 93: 207–215.
3. Collusi G. Bartter syndrome. Orphanet encyclopedia, March 2005.
4. Devarjan P, Craig B, Langman CB, et al. Pediatric Bartter syndrome. Medscape, November 2011.
5. Trusetto LA. Bartter syndrome. Medscape, January 2012.
6. Ryšavá R, Reiterová J. Hypokalemie u renálních tubulopatií. Med. pro praxi 2008; 5(4): 146–149.

Článek doručen redakci: 30. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2012

MUDr. Marie Kmoníčková

Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a. s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ordinace-marie.kmonickova@seznam.cz