

Pseudo-Bartterov syndróm u dojčťa s falošne negatívnym výsledkom skríningu na cystickú fibrózu

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH, MUDr. Katarína Hlavatá, MUDr. Viktor Jankó

2. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

Autori referujú prípad so závažnou metabolickou alkalózou s hypoelektrolytmiou, ktoré sa pozorovali u pacienta od druhého mesiaca života. Diagnostiku sťažilo, že atypické prejavy cystickej fibrózy sa rozvinuli u dojčťa s falošne negatívnym výsledkom neonatálneho skríningu na cystickú fibrózu. Tento zriedkavý prípad upozorňuje na dôležitosť zachovať si diagnostickú ostražitosť a uvažovať o možnosti diagnózy CF u novorodencov a dojčiat nezávisle od výsledku neonatálneho skríningu.

Kľúčové slová: cystická fibróza, skrínig, pseudo-Bartterov syndróm.

Pseudo-Bartter's syndrome in an infant with false negative screening for cystic fibrosis

A case of severe metabolic alkalosis with hypoelectrolyemia developing in a 2-month old infant is presented. Diagnosis of cystic fibrosis with atypical manifestation of was hampered by the false negative result of neonatal screening for the disease. This rare clinical case points to the need for diagnostic vigilance independently of the result of neonatal screening for cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, screening, Pseudo-Bartter's syndrome.

Pediatr. prax, 2012, 13(6): 266–267

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie autozómo-vo-recesívne ochorenie v kaukazoidnej populácii. Vzniká následkom mutácií génu epiteliálneho chloridového kanálika (gén CFTR) a charakterizuje sa poruchou funkcie exokrinných žliaz. CF sa zvyčajne prejavuje progresívnou obštrukčnou chorobou pľúc, závažnou malnutríciou, deficitom vitamínov rozpustných v tukoch, neprospievaním a zaostávaním v raste, zriedkavejšie sa môže manifestovať poruchami elektrolytov a acidobázickej rovnováhy (2, 6, 10, 13, 15). Novorodenecký skrínig stanovením imunoreaktívneho trypsino-génu (IRT) skorým záchytnom ochorenia výrazne prispieva k zlepšeniu nutritcie postihnutých detí, oddialeniu kolonizácie dýchacích ciest patogénmi a celkovo zvyšuje kvalitu života chorých (1, 14).

V tomto článku referujeme prípad dieťaťa s falošne negatívnym výsledkom novorodeneckého skríningu cystickej fibrózy, ktoré bolo pre nález metabolickej alkalózy a výraznej hypoelektrolytémie s hyperreninemiou a hyperaldosteronizmom liečené od 2. mesiaca života pre Bartterov syndróm. Až paralelné vyšetrenie elektrolytov v krvi a v moči pri ďalšej hospitalizácii v 6. mesiaci ukázalo, že v skutočnosti išlo o pseudo-Bartterov syndróm zapríčinený extra-renálnymi stratami chloridov. Diagnóza cystickej fibrózy bola potvrdená nálezom zvýšenej koncentrácie chloridov v pote a dôkazom mutácie génu CFTR. Tento zriedkavý prípad s atypickou manifestáciou cystickej fibrózy u pacienta s falošne negatívnym výsledkom novorodeneckého skríningu poukazuje na dôležitosť zachovať si diagnostickú ostražitosť a uvažovať o možnosti

diagnózy CF u novorodencov a dojčiat nezávisle od výsledku neonatálneho skríningu.

Kazuistika

Dieťa sa narodilo z prvej fyziologickej gravidity (pôrodná hmotnosť: 3 560 g, dĺžka: 52 cm), s negatívnou perinatálnou anamnézou. Výsledky neonatálneho biochemického skríningu na kongenitálnu hypotyreózu, fenylylketonúriu, kongenitálnu adrenálnu hyperpláziu a cystickú fibrózu boli negatívne. Od novorodeneckého veku bol chlapec sledovaný pre kongenitálny laryngeálny stridor. Od 2. mesiaca života ho opakovane hospitalizovali na detskej klinike v mieste bydliska pre akútne respiračné infekcie a akútne gastroenteritídy spojené s rozvratom vnútorného prostredia v zmysle hypochloremickej, hypokaliemickej alkalózy (chloridy v sére 60 mmol/l, kálium v sére 3,09 mmol/l, pH 7,54, pCO₂ 38,6 Hgmm, BE: +9,4 mmol/l, aktuálne bikarbonáty 32,5 mmol/l), hypotonickej hyponatriémie a dehydratácie (sodík v sére 114 mmol/l, osmolalita séra 233 mmol/l, frakčná exkrécia sodíka 0,099 %, koncentrácia sodíka v moči 2 mmol/l). Frakčná exkrécia kália bola 6,62 %. Krvný obraz svedčil skôr o zahustení vnútorného prostredia (leukocyty 9930, erytrocyty 4,5 milióna, hematokrit: 0,351). Plazmatické hodnoty urey (2,84 mmol/l), kreatinínu (50,4 umol/l) boli v medziach referenčných hodnôt, koncentrácie celkových bielkovín a albumínu v sére boli vyššie (75,1 g/l resp. 62,8 g/l). Pri vyšetrení v tomto období boli zachytené vyššie hodnoty renínu (112 ng/l, norma do 33 ng/l) a aldosterónu (1 720 pg/ml, norma do 1 900 pg/ml), normotenzia, či skôr tendencia vyšších tlakov. Po

rehydratácii podávaním fyziologického roztoku sa hodnoty vnútorného prostredia normalizovali. Na základe uvedených výsledkov vyšetrenia sa určila diagnóza Bartterovho syndrómu a bola začatá substitučná terapia podávaním KCl spolu s kálium šetriacim diuretikom (Verospironom). Chloridy v pote sa nepodarilo vyšetriť pre nedostatok materiálu, opakovaný potný test sa neindikoval.

Na našu kliniku bolo dieťa prijaté vo veku 6 mesiacov pre akútnu respiračnú infekciu a obštrukčnú bronchitídu. Pri prijatí bol pacient stále výlučne dojčený, prospieval (hmotnosť 7 220 g, dĺžka 67 cm). Napriek pretrvávajúcej hypochloremickej alkalóze (chloridy 89 mmol/l, pH – doplniť), hyponatriémii (127 mmol/l) a zvýšeným hodnotám sérového renínu (199 pg/ml, norma do 60 pg/ml) a aldosterónu (21 620 pg/ml, norma so 1 100 pg/ml) boli koncentrácie sodíka a chloridov v moči takmer nedetekovateľné (2 mmol/l). Vzhľadom na chýbanie renálnych strát elektrolytov bola diagnóza Bartterovho syndrómu revidovaná a liečba podávaním draslíka a Verospironom ukončená. Klinický stav svedčil o závažnej deplécii sodíka a chloridov na podklade pseudo-Bartterovho syndrómu, hodnoty vnútorného prostredia sa upravili po substitúcii sodíka a chloridov ich prídávaním do materského mlieka. Ďalšie vyšetrenia sa cielene zamerali na odhalenie príčiny tohto stavu. Koncentrácia sodíka a chloridov v materskom mlieku boli v referenčných rozmedziach, pri pilokarpinovej iontoforéze sa opakovane zistili zvýšené koncentrácie chloridov v pote (92 mmol/l resp. 112 mmol/l, referenčné hodnoty < 40 mmol/l). Kontaktovali sme Národné novorodenecké skrín-

ningové centrum, kde potvrdili negatívny výsledok imunoreaktívneho trypsinu (52,36 ng/ml, hodnota „cut-off“ laboratória pre IRT je medzi 3. a 5. dňom života 70 ng/ml, a medzi 6. a 30. dňom 60 ng/ml), ktorý je markerom skríningu cystickej fibrózy (RNDr. Mária Knapková, osobná informácia). Vzhľadom na závažné klinické podozrenie na cystickú fibrózu, bolo vzápätí indikované molekulovo-genetické vyšetrenie génu CFTR. Výsledky dokázali, že pacient je zložený heterozygot pre dve zo 40 bežnejších mutácií v našej populácii spojených s cystickou fibrózou (R553X a 2780+5G>A). Pacient bol na ďalšie sledovanie a liečbu odoslaný do Centra pre cystickú fibrózu v Podunajských Biskupiciach.

Diskusia

Metabolická alkalóza s hypoelektrolytmiou (hyponatriémiou, hypokaliémiou a hypochlorémiou) je zriedkavým nálezom u novorodencov a dojčiat. Je typickým prejavom Bartterovho syndrómu s geneticky podmieneným defektom tubulárnej funkcie v oblasti ascendentného ramienka Henleovej slučky (8, 12). Môže sa však vyskytovať aj pri viacerých ďalších stavoch spojených so stratami chloridov (tzv. pseudo-Bartterov syndróm), k nim patrí perzistujúce vracanie (ako napr. pri hypertrofickej pylorostenóze), prolongované odsávanie žalúdočnej šťavy bez náhrady elektrolytov, kongenitálne hnačky so stratami chloridov, cystická fibróza a tiež renálne príčiny ako primárny hyperaldosteronizmus, Gitelmanov syndróm a predávkovanie diuretikami (12).

V prípade zistenia nálezu hypochloremickej hypokalemickej metabolickej alkalózy u dieťaťa sa majú brať do úvahy aj iné príčiny okrem Bartterovho syndrómu. Hlavný rozdiel medzi nimi spočíva v tom, že pri Bartterovom syndróme sú renálne straty zvýšené, kým pri ostatných príčinách (s výnimkou predávkovania diuretikami a Gitelmanovho syndrómu) sú naopak nízke. Preto v praxi pri diferenciálnej diagnostike hypochloremickej metabolickej alkalózy sa má najprv hodnotiť koncentrácia sodíka a chloridov v moči – ak sú vysoké, s veľkou pravdepodobnosťou ide o Bartterov syndróm, ak nie, tak sa má uvažovať o pseudo-Bartterovom syndróme z extrarenálnych strát chloridov, napr. pri cystickej fibróze (2, 5, 6, 10, 13, 15).

Viaceré faktory prispievajú k rozvoju pseudo-Bartterovho syndrómu u pacientov s cystickou fibrózou (6, 10, 13). Chronické straty elektrolytov, čiastočne pri zvýšenej teplote prostredia, môžu byť potencované akútnou chorobou spojenou s hnačkami a zvracaním. Väčšina detí s CF kompenzuje nadmerné straty sodíka a draslíka potom zvýšenou sekréciou aldosterónu a zvýšeným príjmom solí. Vo väčšine doteraz referovaných prípadov (vrátane nami pozorovaného pacienta) sa metabolická

alkalóza s hypoelektrolytmiou rozvinula v teplejších mesiacoch roka, pravdepodobne v spojitosti so zvýšenými extrarenálnymi stratami chloridov a sodíka. Elektrolytová porucha býva výraznejšia u novorodencov a dojčiat, dostávajúcich výživu s nižším obsahom solí (materské mlieko resp. počítačové dojčenské formuly).

Diagnóza cystickej fibrózy bola u daného pacienta potvrdená okrem pozitívneho výsledku potného testu aj dôkazom dvoch známych mutácií génu CFTR (zložený heterozygot). Mutácia R553X tvorí 3,42 % všetkých CFTR mutácií v slovenskej populácii, mutácia 2789+5G>A je ešte zriedkavejšia (9). Početní autori sa snažili korelovať fenotyp CF s typom mutácie u pacientov, ktorí sú nositeľmi rovnakého genetického defektu. Mutácia 2789+5G>A vedie k zrušeniu tzv. štiepneho miesta s následným „preskočením“ exónu pri translácii do RNA a tvorbou kratšieho, pravdepodobne nefunkčného proteínu, čo sa prejavuje miernejším fenotypom ochorenia (3). Mutácia R553X so vznikom tzv. „stop-kodonu“ je spojená so predčasným ukončením syntézy bielkoviny. Avšak podľa in vitro štúdií môže viesť táto genetická zmena aj k „preskočeniu“ exónu, v ktorom sa nachádza, a tým aj k tvorbe menšieho množstva kratšieho a pravdepodobne nefunkčného proteínu (7). Na základe týchto údajov by sa dal predpokladať skôr miernejší priebeh choroby u daného pacienta, aj keď o skutočnej závažnosti klinického obrazu rozhodujú aj iné faktory.

Špecifikom referovaného prípadu je, že cystická fibróza s atypickou manifestáciou sa rozvinula u pacienta s falošne negatívnym výsledkom neonatálneho skríningu stanovením imunoreaktívneho trypsinu (IRT) v suchej kvapke krvi. Tento skríning u novorodencov je už všeobecne vo svete akceptovaný (1, 4) a postupne sa zvyšuje počet krajín aj v Európe, kde je plošne zavedený s rôznymi postupmi. Na Slovensku bol zavedený celoštátny skríning od februára 2009 podľa algoritmu IRT/IRT s dodatočným molekulovo-genetickým potvrdením diagnózy. Doterajšie výsledky svedčia o vysokej efektívnosti tohto postupu s tým, že na rozdiel od ostatných zložiek neonatálneho biochemického skríningu (kongenitálna adrenálna hyperplázia, kongenitálna hypotyreóza a fenylketonúria), táto zložka nie je bez možnosti falošne negatívnych výsledkov (1, 4). Celosvetovo sa pri skríningu CF uvádza až 5 % možnej falošnej negativity v algoritme IRT/IRT, ale aj v algoritme IRT/DNA a IRT/PAP/DNA (Pancreatitis Associated Protein), ktoré sa v súčasnosti vo svete používajú (11). Podľa retrospektívneho hodnotenia výsledkov neonatálneho skríningu na CF a klinických záznamov, sa v rokoch 1989 – 2008 v austrálskom štáte Victoria narodilo 420 osôb s touto chorobou (14). Z nich u 283 (67,4 %) bola diagnóza stanovená výlučne na základe neonatálneho skríningu, u 61 (14,5 %) k diagnóze prispel aj vývoj mekoniového

ilea, u 33 (7,9 %) bola rodinná anamnéza na CF pozitívna a deväť (2,1 %) pacientov bolo diagnostikovaných už prenatálne. Z tejto skupiny však až 34 (8,1 %) uniklo skríningu, keďže koncentrácia IRT bola u nich pod 99. percentilom hodnôt.

Neonatálny skríning cystickej fibrózy je cenovým prostriedkom včasnej a presnej diagnostiky CF. Prezentovaný prípad upozorňuje na skutočnosť, že ide o skríningové a nie diagnostické vyšetrenie. Keďže novorodenecký skríning nezachytí všetkých pacientov s cystickou fibrózou, je dôležité naďalej udržiavať vysokú úroveň diagnostickej ostražitosťi pre túto chorobu u novorodencov a dojčiat s podozrivými symptómami (vrátane atypickej manifestácie v podobe metabolickej alkalózy) a v rámci diferenciálnej diagnostiky iniciovať primerané diagnostické štúdie nezávisle od výsledku skríningu.

Literatúra

1. Cornel MC, Gille J, Loeber G, et al. Improving test properties for neonatal cystic fibrosis. *Journal of Inherited Metabolic Disorder* 2012; 35: 635–640.
2. Doležel Z, Kopečná L. Pseudo-Bartter syndrome as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatric Nephrology* 1999; 13: P27–1p.
3. Dugueperoux I and 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.
4. Dunn CT, Skrypek MM, Powers ALR, Laguna TA. The Need for Vigilance: The Case of a False-Negative Newborn Screen for Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2011; 128: e446–e449.
5. Egritas O, Dalgic B, Wedenoja S. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as Bartter syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 321–323.
6. Horvatovich K, Orkényi M, Bíró E, et al. Pseudo-Bartter syndrome in a case of cystic fibrosis caused by C1529G and G3978A compound heterozygosity. *Orv Hetil.* 2008; 149: 325–8.
7. Hull J, Shackleton S, Harris A. The stop mutation R553X in the CFTR gene results in exon skipping. *Genomics*. 1999; 19: 362–364.
8. Jankó V, Ryšavá R, Kovács L. Hypokaliemická metabolická alkalóza u trojročného dieťaťa. *Pediatr. prax* 2010; 11(1): 38–39.
9. Kádasi L, Poláková H, Zatková A, Kayserová H, Hruškovič I. The spectrum of mutations in the CFTR gene in patients with cystic fibrosis in Slovakia. *Bratisl Lek Listy.* 1998; 99: 33–36.
10. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 786–787.
11. Knapková M. Osobné informovanie
12. Kovács L, Šašinka M. Dedičné tubulopatie. In: Džurík R, Šašinka M, Mydlík M, Kovács L. *Nefrológia*. Bratislava: Herba 2004: 476–509.
13. Marah MA. Pseudo-Bartter as an initial presentation of cystic fibrosis. A case report and review of the literature. *EMHJ* 2010; 6: 699–701.
14. Massie RJ, Curnow L, Glazner J, et al. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. *Med J Aust.* 2012; 196: 67–70.
15. 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: e234–5.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH
2. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kovacs@dfnsp.sk

