



## Wrodzona biegunka chlorowa pierwotnie traktowana jako zespół Barttera – opis przypadku

### Congenital chloride diarrhea primary treated as Bartter syndrome – case report

Karolina Kalicka<sup>1</sup>, Beata Bieniaś<sup>1</sup>, Anna Wieczorkiewicz-Płaza<sup>1</sup>, Elżbieta Wójcik-Skierucha<sup>2</sup>, Marcin Zaniewś<sup>3</sup>, Hae Il Cheong<sup>4</sup>, Przemysław Sikora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea; Research Coordination Center for Rare Diseases, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea; Kidney Research Institute, Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

#### STRESZCZENIE

Wrodzona biegunka chlorowa (CCD – *congenital chloride diarrhea*) to rzadka choroba o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Jej podłożem są mutacje genu *SLC26A3* kodującego wymiennik jonów  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , umiejscowiony w szczytowej błonie nabłonka jelita krętego i okrężnicy. Skutkiem jest upośledzona absorpcja chlorków i sekrecja wodorowęglanów, co manifestuje się wodnistą biegunką o wysokiej zawartości jonów chlorkowych. Typowo choroba objawia się już prenatalnie pod postacią wielowodzia, obecności rozdętych pętli jelitowych płodu i często skutkuje porodem przedwczesnym. Od urodzenia obserwuje się wodnistą biegunkę, nawracające wymioty, opóźniony rozwój fizyczny, a w badaniach laboratoryjnych hipochloremiczną alkalozę metaboliczną, hipokaliemię i hiponatremię. Przedstawiamy przypadek obecnie 8-letniej dziewczynki, z biegunką chlorową traktowaną do 5 r.ż. jako zespół Barttera. Nieprawidłowe rozpoznanie wynikało z klinicznych i biochemicznych podobieństw obu jednostek chorobowych i późnym, związanym z używaniem pampersów, rozpoznaniem przewlekłej biegunki. Ostatecznym potwierdzeniem CCD było badanie genetyczne, które ujawniło obecność mutacji genu *SLC26A3* (p.Ile(TCA)657dup). Zastosowanie celowanego leczenia pozwoliło na znaczące złagodzenie skutków choroby i umożliwiło prawidłowy rozwój dziecka. Przedstawiony przypadek wskazuje na potencjalne trudności związane z diagnostyką różnicową zespołu Barttera i jest dowodem na korzyści płynące z dostępu do badań molekularnych.

#### SŁOWA KLUCZOWE

wrodzona biegunka chlorowa, zespół Barttera, hipochloremiczna alkalozę metaboliczną

Received: 19.01.2017

Revised: 18.02.2017

Accepted: 27.02.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Lek. med. Karolina Kalicka, Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Antoniego Gębały 6, 20-093 Lublin, tel. +48 508 168 115, e-mail: kara26@wp.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl



## ABSTRACT

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rare autosomal recessive disease. It is caused by mutations in the *SLC26A3* gene which encodes the transmembrane  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  exchanger, mainly expressed in the apical epithelium of the ileum and colon. The result is defective intestinal absorption of  $\text{Cl}^-$  and secretion of  $\text{HCO}_3^-$ , leading to watery  $\text{Cl}^-$ -rich diarrhea. The first symptoms of CCD include polyhydramnios and dilated intestinal loops of the fetus and they are followed by watery diarrhea, recurrent vomiting, failure to thrive, hypochloremic alkalosis, hypokalemia and hyponatremia in postnatal life.

We present the case of an 8-year-old girl with late diagnosis of CCD, initially treated as Bartter syndrome. The incorrect diagnosis resulted from the clinical and biochemical similarities of both these disorders. Finally, CCD was confirmed by a genetic test, which revealed mutation in the *SLC26A3* gene (p.Ile(TCA)657dup). Specific therapy led to alleviation of the CCD consequences and ensured normal physical and psychological development of the child.

The case shows the difficulties in differential diagnosis between CCD and Bartter syndrome and indicates the benefits of molecular evaluation.

## KEY WORDS

congenital chloride diarrhea, Bartter syndrome, hypochloremic alkalosis

## WSTĘP

Wrodzona biegunka chlorowa (CCD – *congenital chloride diarrhea*) to rzadka choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Jej podłożem są mutacje genu *SLC26A3* zlokalizowanego na chromosomie 7q31, kodującego wymiennik jonów  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  umiejscowiony w szczytowej błonie nabłonka jelita krętego i okrężnicy [1,2,3,4,5]. Skutkiem jest upośledzona absorpcja chlorków i sekrecja wodorowęglanów, co manifestuje się wodnistą biegunką o wysokiej zawartości jonów chlorkowych. Typowo choroba objawia się już prenatalnie pod postacią wielowodzia, obecności rozдутých pętli jelitowych płodu i często skutkuje porodem przedwczesnym [1,2,3,4,5]. Od urodzenia obserwuje się wodnistą biegunkę, nawracające wymioty, opóźniony rozwój fizyczny, a w badaniach laboratoryjnych hipochloremiczną alkalozę metaboliczną, hipokaliemię i hiponatremię. CCD najczęściej występuje u mieszkańców Kuwejtu oraz Arabii Saudyjskiej (1: 3200–1: 5000), nieco rzadziej w Finlandii (1: 30 000–1: 40 000), natomiast w Polsce należy do kazuistyki z szacowaną chorobowością 1: 200 000 [1,2,3,5].

W pracy przedstawiamy opis przypadku obecnie 8-letniej dziewczynki, z biegunką chlorową traktowaną do 3 r.ż. jako zespół Barttera. Przypadek ten pokazuje możliwe trudności diagnostyczne dotyczące tych dwóch jednostek chorobowych.

## OPIS PRZYPADKU

Dziewczynka, pierwsze dziecko niespokrewnionych rodziców, z ciąży I, urodzona przedwcześnie w 34 hbd, z masą 2400 g. W prenatalnie wykonanym USG rozpoznano wielowodzie i stwierdzono poszerzenie pętli jelitowych płodu. Pourodzeniowy stan dziecka został oceniony w 5 minucie na 9 punktów w skali Apgar, w badaniu fizykalnym zwracały uwagę uwypuklone powłoki brzuszne, a po założeniu kanki doodbytniczej uzyskano żółty wodnisty stolec. Z powodu podejrzenia niedrożności przewodu pokarmowego, wrodzonej posocznicy oraz hiperbilirubinemii dziewczynka była hospitalizowana na oddziale intensywnej terapii dziecięcej, gdzie na podstawie badań obrazowych, w tym pasażu przewodu pokarmowego, wykluczono mechaniczną niedrożność jelit.

Następnie, po krótkim pobycie w domu, w 6 tygodniu życia dziecko zostało przyjęte na oddział chirurgii dziecięcej ponownie z podejrzeniem niedrożności przewodu pokarmowego, ze względu na uporczywe wymioty, wzdęcie brzuszka i odwodnienie. W wykonanych badaniach dodatkowych zwracały uwagę umiarkowane zaburzenia elektrolitowe pod postacią hiponatremii (128 mmol/l) i hipokaliemii (3,4 mmol/l), co wraz z wynikami badań obrazowych (rozдутые pętle jelitowe w USG jamy brzusznej oraz przedłużone zaleganie kontrastu w pasażu przewodu pokarmowego) sugerowało czynnościową niedrożność jelita cienkie-



go. W wyniku objawowego leczenia zaburzeń wodno-elektrolitowych stan ogólny dziewczynki poprawił się, wymioty ustały, obserwowano zadowalające przyrosty masy ciała, mimo oddawania luźnych stolców i utrzymywania się tendencji do niewielkiej hipokaliemii.

W 3 miesiącu życia dziewczynka została przyjęta na oddział niemowlęcy w stanie ogólnym ciężkim, z objawami skrajnego odwodnienia w wyniku wymiotów, luźnych stolców i stanu podgorączkowego nasilających się od kilku dni. W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyleniem od normy stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego, niedokrwistość, hipokaliemię (2,8 mmol/l), hiponatremię (133 mmol/l) oraz zasadowicę metaboliczną (pH 7,62;  $\text{HCO}_3^-$  35,4 mmol/l). Badania w kierunku infekcyjnego tła obserwowanych zaburzeń, w tym wirusologiczne i bakteriologiczne kału, posiewy moczu i krwi, były negatywne, a wyniki rozszerzonej diagnostyki metabolicznej obejmującej test potny, badanie w kierunku galaktozemii, tandem metaboliczny GC/MS – prawidłowe. Nie stwierdzono istotnych odchylen w badaniach obrazowych, w tym w USG jamy brzusznej i głowy oraz w badaniu echokardiograficznym. W wyniku zastosowanego leczenia objawowego stan dziecka poprawił się, normalizacji uległy zaburzenia wodno-elektrolitowe i kwasowo-zasadowe. Z powodu utrzymującej się niedokrwistości zalecono ambulatoryjną suplementację żelaza oraz preparaty witaminowe. Mimo włączonego leczenia, w kolejnych miesiącach obserwowano niedostateczny rozwój fizyczny i motoryczny dziecka.

W 9 miesiącu życia dziewczynka w stanie zagrożenia życia, z podobnymi jak poprzednio objawami, została ponownie przyjęta na oddział niemowlęcy. Tym razem w rozszerzonych badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipochloremiczną alkalozę metaboliczną (pH 7,74;  $\text{HCO}_3^-$  52,7 mmol/l;  $\text{Cl}^-$  69 mmol/l), hipokaliemię (1,7 mmol/l), hiponatremię (115 mmol/l) oraz podwyższony poziom aldosteronu. Na podstawie dotychczasowego przebiegu choroby i wyników badań dodatkowych wysunięto podejrzenie zespołu Barttera i zgodnie z tym rozpoznaniem rozpoczęto leczenie indometacyną, spironolaktonem oraz preparatami potasu. Zalecono dosalanie pokarmów.

Po wdrożeniu powyższego postępowania apetyt dziecka poprawił się, obserwowano znacznie lepszy rozwój fizyczny i psychomotoryczny, a matka nie zgłaszała istotnych problemów. Mimo to w przebiegu infekcji dróg oddechowych występowały okresowe dekompensacje gospodarki kwasowo-zasadowej (zasadowica) i wodno-elektrolitowej (hipochloremia, hipokaliemia, hiponatremia) objawiające się nasilonymi wymiotami, które leczono objawowo. Z uwagi na obecność krwi utajonej w kale, prawdopodobnie związaną ze zwiększaniem dawki indometacyny, do leczenia dołączono inhibitor pompy protonowej.

Po ukończeniu 2 r.ż. i opanowaniu treningu czystości, matka zauważyła, że dziewczynka przewlekłe oddaje

od 3 do 7 wodnistych stolców na dobę. Było to powodem diagnostyki gastrologicznej, w wyniku której, po wykluczeniu innych typowych przyczyn, rozpoznano biegunkę czynnościową. Wobec utrzymywania się biegunki, wątpliwości diagnostycznych związanych z brakiem typowych mutacji dla zespołu Barttera w genach *NKCC2*, *ROMK*, *CLCKB*, a także w genie *KCNJ1* kodującym napięcioczulny kanał potasowy oraz niskiego stężenia chlorków w moczu (1,8–5,7 mmol/l), w 3 r.ż. przeprowadzono celowane badania w kierunku biegunki chlorowej. Ich wyniki były jednak niejednoznaczne – stężenie chlorków w kale wahało się od wartości prawidłowych (32 mmol/l) do znacznie podwyższonych (118–136 mmol/l), a osmolalność w kale biegunkowym wynosiła od 266 do 317 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ . Mimo prób, nie udało się znaleźć laboratorium dysponującego możliwością diagnostyki molekularnej w kierunku CCD.

W 5 r.ż. u dziewczynki rozwinęła się ostra przednerkowa niewydolność nerek w przebiegu kolejnej dekompensacji wyindukowanej przez infekcję dróg oddechowych. Biorąc pod uwagę dotychczasowy przebieg kliniczny i wyniki badań dodatkowych, po ponownej ewaluacji zastosowano typowe leczenie dla biegunki chlorowej poprzez podawanie roztworu chlorku sodu i potasu w zalecanych proporcjach oraz utrzymanie spironolaktonu. Odstawiono indometacynę. Od tego momentu odnotowano zauważalną poprawę przebiegu choroby poprzez istotne zmniejszenie częstości i znaczne złagodzenie objawów pojedynczych dekompensacji metabolicznych, również podczas infekcji. Mimo utrzymującej się biegunki, obserwowano prawidłowy rozwój psychofizyczny dziecka – wzrost i masa ciała pomiędzy 50 a 75 centylem. W 7 r.ż. w badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono nieco zwiększoną echogeniczność kory nerek i częścicowe zatarcie zróżnicowania korowo-rdzeniowego przy prawidłowych parametrach funkcji nerek. Za pośrednictwem rejestru POLTUBE w 8 r.ż. udało się wykonać badanie genetyczne w kierunku CCD – ujawniono mutację genu *SLC26A3* (homozygotyczna duplikacja TCA w eksonie 18- c.2024\_2026dupTCA), co potwierdziło rozpoznanie kliniczne. U obojga rodziców stwierdzono nosicielstwo tej mutacji.

## DYSKUSJA

Pierwsza wzmianka o biegunce chlorowej pochodzi z 1945 r., kiedy Gamble i Darrow opisali przypadki dwóch pacjentów z wrodzoną alkalozą metaboliczną oraz towarzyszącą biegunką. Pod koniec lat 90. XX w., analizując genom fińskich pacjentów z CCD, ustalono podłoże genetyczne tej choroby [1,2,4,5].

Głównym defektem w CCD jest nieprawidłowy transport jonów  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  powstały wskutek mutacji genu



*SLC26A3* kodującego specyficzny, transbłonowy wymiennik jonowy, zlokalizowany w błonie śluzowej jelita krętego i okrężnicy. Zaburzona aktywna reabsorpcja jonów  $\text{Cl}^-$  powoduje ich masową utratę z kałem i prowadzi do rozwoju hipochloremii, natomiast defekt sekrecji jonów wodorowęglanowych doprowadza do zasadowicy metabolicznej. Obecność zakwaszonej treści jelitowej skutkuje zahamowaniem wchłaniania jonów  $\text{Na}^+$  przez wymiennik  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . W rezultacie bogatoelektrolitowa treść jelitowa prowadzi do wystąpienia biegunki w mechanizmie osmotycznym. Utrata jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  oraz wody powoduje wtórny hiperaldosteronizm, hiponatremię i hipokaliemię [1]. Typowo, stężenie chlorów w kale przekraczające 90 mmol/l uznaje się za złoty standard w rozpoznawaniu CCD [1,2,3,4,5].

W większości przypadków, tak jak u naszej pacjentki, pierwsze symptomy CCD manifestują się prenatalnie pod postacią wielowodzia oraz rozdętych pętl jelitowych płodu, często prowadząc do porodu przedwczesnego [1,2,5]. Dodatkowo oddanie przez noworodka jedynie wodnistego, żółtawego, rozwolnionego stolca imitującego moczu zamiast typowej smółki sugeruje podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego [5]. Nierzadko jest to przyczyną wykonania zwiadowczej laparoskopii lub inwazyjnych badań obrazowych. Podobieństwo większości opisywanych w CCD objawów klinicznych, a także wyników badań laboratoryjnych w CCD do wrodzonej tubulopatii (zespołu Barttera) może być przyczyną, jak w przypadku opisywanej dziewczynki, pomyłek diagnostycznych [1,2,5,6]. Podobnie jak CCD, zespół Barttera jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym. Wyróżnia się jego 4 typy spowodowane mutacjami genów kodujących różne molekuly transportowe dla sodu, chloru i potasu – w typie 1 kotransporter  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (*NKCC2*), w typie 2 kanału potasowego (*ROMK*), w typie 3 kanału chlorkowego (*CLCKB*), zaś w typie 4 pojedynczej podjednostki  $\beta$  kanałów chlorkowych/barttyny (*BSND*) [6]. Istotą zespołu Barttera stanowi kanalikowa utrata soli związana z defektem reabsorpcji jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  w grubym odcinku wstępującym ramienia pętli Henlego. Podobnie jak w CCD, prenatalnie stwierdzane jest często wielowodzie, cięższe kończą się porodem przedwczesnym, a od pierwszych miesięcy życia obserwuje się nawracające wymioty, epizody odwodnienia, stany gorączkowe i upośledzenie rozwoju fizycznego. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych krwi są w obu chorobach niemal identyczne.

Warto zauważyć, że w przebiegu niektórych stanów i chorób, jak mukowiscydoza, niedrożność przewodu pokarmowego, zwiększenie odżywności, zespół Gulinera (rodzina hipokaliemiczna alkaloza z pierwotną tubulopatią), intensywna terapia diuretykami pętlowymi czy podawanie prostaglandyny E u noworodków z przewodozależną wadą serca mogą wystąpić wyżej

opisane zaburzenia metaboliczne imitujące zespół Barttera (tzw. rzekomy zespół Barttera), co również należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej [6].

Najważniejszym objawem klinicznym odróżniającym CCD od zespołu Barttera jest obecność przewlekłej biegunki. Jak pokazuje jednak nasz oraz inne przykłady w literaturze, jej obecność nie zawsze jest zauważana, ze względu na szczególną, wodnistą konsystencję stolca absorbowanego przez pampersy i/lub brak doświadczenia rodzica, jeśli choroba dotyczy pierwszego dziecka. Również rutynowa diagnostyka przewlekłej biegunki, po wykluczeniu typowych przyczyn, skłania do rozpoznania jej czynnościowego charakteru [1,2,5]. Pomimo iż podwyższone stężenie jonów chlorkowych ( $> 90$  mmol/l) w stolcu jest patognomiczne dla CCD, pojedyncze pomiary tego parametru, zwłaszcza w okresie dekomensacji, mogą być – podobnie jak u naszej pacjentki – prawidłowe [5]. Może to dodatkowo wpłynąć na opóźnienie postawienia właściwego rozpoznania. Stąd w wątpliwych przypadkach warto jest również oznaczyć stężenie chlorków w moczu, które w przypadku hipochloremii towarzyszącej CCD jest niskie i zazwyczaj wynosi  $< 110$  mmol/l [2]. Chociaż typowy obraz kliniczny jest wystarczający dla postawienia rozpoznania CCD, to jak pokazuje prezentowany przypadek, możliwość wykonania badań molekularnych pozwala ostatecznie rozstrzygnąć potencjalne wątpliwości i stanowi argument w poradnictwie genetycznym [1,2]. Niestety, ich dostępność jest ograniczona, również w skali światowej. Dotychczas ujawniono 30 różnych mutacji w genie *SLC26A3*, najczęściej stwierdza się delecję V317 [2]. U naszej pacjentki rozpoznano homozygotyczną mutację genu *SLC26A3* o charakterze duplikacji (c.2024\_2026dup-TCA), która – jak pokazują wcześniejsze badania – jest charakterystyczna dla połowy polskich pacjentów z CCD [5].

U opisywanej dziewczynki prawidłowe rozpoznanie CCD wpłynęło na zmianę postępowania terapeutycznego. Zgodnie z zaleceniami autorów fińskich, posiadających w związku z endemicznym występowaniem CCD w ich kraju największe doświadczenie w leczeniu tej choroby, rozpoczęto podawanie wodnego roztworu chlorku sodu i potasu w stężeniach i ilości odpowiedniej do masy ciała [1]. Postępowanie to nie przyczynia się do ustąpienia biegunki, ale – jak pokazuje prezentowany przypadek – pozwala na skuteczne wyrównywanie parametrów gospodarki kwasowo-zasadowej i elektrolitowej, umożliwia prawidłowy rozwój psychofizyczny dziecka i poprzez zmniejszenie epizodów dekomensacji, w tym odwodnienia, zapobiega rozwojowi nefropatii [1,2,3]. Ta ostatnia skutkować może głównie u pacjentów dorosłych upośledzeniem funkcji nerek, obserwuje się również rozwój nefrokalcynozy i kamicy nerkowej [1]. Uzupełnieniem terapii farmakologicznej, celem zapobiegania hipokaliemii poprzez zmniejszenie strat potasu z moczem,



może być zastosowanie spironolaktonu. Podejmuje się również próby użycia inhibitorów pompy protonowej, które hamując wydzielanie jonów chlorkowych przez błonę śluzową żołądka, mogą potencjalnie zmniejszyć ich wydalanie ze stolcem [1,2,4,5]. W terapii CCD nie stosuje się natomiast zalecanej w przypadku zespołu Barttera indometacyny.

Mimo przewlekłego charakteru i braku możliwości terapii przyczynowej, rokowanie u optymalnie leczo-

nych objawowo pacjentów z CCD wydaje się dobre. Powinni oni jednak podlegać kompleksowej opiece gastrologiczno-nefrologicznej.

Dziękujemy za pomoc w sfinansowaniu badania z grantu: Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI12C0014)

---

## PIŚMIENNICTWO

1. Wedenoja S., Höglund P., Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 31: 477–485.
2. Özbay Hoşnut F., Karadağ Öncel E., Öncel MY., Özcay F. A Turkish case of congenital chloride diarrhea with SLC26A3 gene (c.2025\_2026ins-ATC) mutation: Diagnostic pitfalls. *Turk. J. Gastroenterol.* 2010; 21(4): 443–447.
3. Iijima S., Ohzeki T. A case of congenital chloride diarrhea: information obtained through long-term follow-up with reduced electrolyte substitution. *Clin. J. Gastroenterol.* 2008; 1: 28–31.
4. Bakula A., Gliwicz-Miedzińska D., Socha P., Litwin M., Socha J., Höglund P., Wedenoja S. Nietypowy przebieg biegunki chlorowej – opis przypadku. *Stand. Med. Pediatr.* 2009; 6: 983–989.
5. Krzemień G., Szmigielska A., Jankowska K., Roszkowska-Blaim M. Wrodzona biegunka chlorowa u noworodka imitująca niedrożność smółkową. *Dev. Period Med.* 2013; XVII(4): 320–323.
6. Józwiak L., Jaroszyński A., Baranowicz-Gąszczyk I., Borowicz E., Książek A. Rzekomy zespół Barttera – opis 2 przypadków. *Prz. Lek.* 2010; 67(3): 222–224.