

KRYSZYNA MOWSZET, MAGDALENA REICH, AGNIESZKA KOSMOWSKA, FRANCISZEK IWAŃCZAK

Objawy sugerujące zespół Barttera u 5-miesięcznego niemowlęcia chorego na mukowiscydozę

Symptoms Suggesting Bartter Syndrome in a 5-month-old Infant with Cystic fibrosis

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM we Wrocławiu

Streszczenie

Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą genetyczną rasy białej dziedziczną autosomalnie recesywnie. U wielu chorych ma nietypowy, a czasami wręcz skryty przebieg i może być trudna do rozpoznania. W artykule opisano przypadek 5-miesięcznego niemowlęcia płci męskiej z objawami: odwodnienia, hiponatremii, hipokaliemii, hipochloremii oraz z alkalozą metaboliczną, brakiem łaknienia oraz niedożywieniem, sugerującymi zespół Barttera. Na podstawie nieprawidłowego wyniku jontoforezy pilokarpinowej u dziecka rozpoznano mukowiscydozę. Diagnozę potwierdziło badanie genetyczne, w którym wykryto mutację $\Delta F508/\Delta F508$. Na podstawie niniejszego przypadku oraz doniesień literaturowych można stwierdzić, że u dzieci, u których obserwuje się alkalozę metaboliczną oraz dyselektrolitemię w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę mukowiscydozę (**Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1341–1344**).

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, hiponatremia, hipokaliemia, hipochloremia, alkalozę metaboliczną, niedożywienie, zespół pseudo-Barttera.

Abstract

Cystic fibrosis is the most common autosomally recessive disease of human white race. Since many patients demonstrate atypical symptoms or even latent disease, the exact diagnosis is often difficult to establish. A 5-months-old boy with dehydration, hyponatraemia, hypokalaemia, hypochloreaemia, metabolic alkalosis, failure of thrive, and malnutrition is presented. Based on an abnormal sweat test the cystic fibrosis was diagnosed. The diagnosis was confirmed by the molecular examination, which revealed $\Delta F508/\Delta F508$ mutation. Based on the disease history and available literature it could be stated that in case of children with metabolic alkalosis and dyselektrolytaemia of unknown etiology, a detailed laboratory examinations are indicated in order to exclude or possibly confirm cystic fibrosis (**Adv Clin Exp Med 2005, 14, 6, 1341–1344**).

Key words: cystic fibrosis, hyponatraemia, hypokalaemia, hypochloreaemia, metabolic alkalosis, malnutrition, pseudo-Bartter syndrome.

Mukowiscydoza (CF – *cystic fibrosis*) jest wrodzoną, wieloukładową chorobą dzieci, młodzieży i dorosłych [1]. Jest to najczęstsza choroba genetyczna rasy białej dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość jej występowania wynosi w różnych krajach od 1 : 200 do 1 : 5000 żywo urodzonych noworodków [2–4]. W Polsce na podstawie badań przesiewowych noworodków, prowadzonych przez Milanowskiego w latach 1999–2000 oceniono częstość występowania mu-

kowiscydozy na 1 : 5138 [3]. Jest ona niższa niż szacowana 30 lat wcześniej przez Bożkową na 1 : 2300 [4]. Przyczyną choroby są mutacje genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) odpowiedzialne za zaburzenia transportu jonowego na powierzchni apikalnej komórek nabłonkowych gruczołów wydzielania zewnętrznego. W konsekwencji powoduje to cały cykl zaburzeń metabolicznych i doprowadza do uszkodzenia funkcji i struktury gruczołów zewnątrzwy-

dzielniczych oraz narządów i układów bezpośrednio z nimi związanych [1]. Klasyczny fenotyp CF charakteryzuje się nawracającymi infekcjami dróg oddechowych i postępującą obturacją oskrzeli, prowadzącą do przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej, niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki oraz wysokimi stężeniami chlorków w pocie [1, 5]. W tych przypadkach rozpoznanie choroby jest stosunkowo łatwe. Jednakże u wielu chorych schorzenie ma nietypowy, a czasami wręcz skryty przebieg, co powoduje, że CF może być rozpoznawana w bardzo różnym wieku, czasami dopiero u dorosłych ludzi [6]. Pierwszymi objawami mukowiscydozy u niemowląt mogą być zaburzenia elektrolitowe z alkalozą metaboliczną, brak łaknienia i brak przyrostu masy ciała [6–9]. Podobne objawy kliniczne i laboratoryjne można obserwować w zespole Barttera.

Autorzy opisują przypadek 5-miesięcznego chłopca, u którego głównymi objawami CF była dyselektrolitemia oraz zasadowica metaboliczna.

Opis przypadku

5-miesięczne niemowlę płci męskiej, pierwsze dziecko młodych, zdrowych rodziców urodziło się o czasie, siłami natury. Chłopiec ważył 3500 g, i był w stanie ogólnym dobrym (10 punktów w skali Apgar). Został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM we Wrocławiu z powodu niedożywienia.

Od urodzenia obserwowano u dziecka niezadowalające przyrosty masy ciała – początkowo rozwój fizyczny oceniany w siatkach centylowych przebiegał w kanale 3–10 centyla, a od 4. miesiąca życia poniżej 3 centyla. Według matki niemowlę oddawało prawidłowe stolce około 2 na dobę, było karmione naturalnie do chwili hospitalizacji, a od 3. miesiąca życia dokarmiane mlekiem krowim modyfikowanym. Około miesiąca przed przyjęciem do kliniki zaobserwowano pogorszenie konsystencji stolców, chłopiec zaczął oddawać 4–5 luźnych stolców na dobę, z domieszką śluzu, na przemian ze stolcami zapartymi (wypróżnienia prowokowano czopkiem). Z uwagi na rozpoznane w tym czasie towarzyszące zapalenie uszu rozpoczęto ambulatoryjnie leczenie antybiotykiem (amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym), który podawano przez 10 dni. Z powodu braku poprawy, objawów odwodnienia i spadku masy ciała pacjenta skierowano do szpitala rejonowego. W czasie hospitalizacji u dziecka w badaniach laboratoryjnych wykazano zasadowicę metaboliczną, hiponatremię i hipokaliemię, w posiewie moczu bakteriurię (*E. coli* > 10⁵ kom./ml), w RTG klatki piersiowej stwierdzono zmiany za-

palne. Zastosowano antybiotykoterapię (cefuroksym) oraz nawadnianie pozajelitowe z uzupełnieniem niedoborów potasu, uzyskując poprawę stanu ogólnego, szybką normalizację gospodarki kwasowo-zasadowej i elektrolitowej, ustąpienie biegunki oraz przyrost masy ciała. Chłopca wypisano do domu z rozpoznaniem zapalenia wieloogniskowego płuc, przewlekłej biegunki, zakażenia układu moczowego. W domu dziecko było niespokojne, nie chciało jeść i pić. Z objawami odwodnienia ponownie przyjęto je na oddział szpitala rejonowego, skąd przekazano do kliniki w celu diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu stan ogólny dziecka był dość dobry, hipotreptyczne (masa ciała 5300 g < 3 centyla) napięcie mięśniowe nieco osłabione, śluzówki jamy ustnej podsychające. Poza tym w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłeń w narządach wewnętrznych.

W badaniach laboratoryjnych wykazano następujące nieprawidłowości: zasadowicę metaboliczną (pH = 7,51; pCO₂ 41,3 mm Hg; pO₂ 61,5 mm Hg; HCO₃ 32,1 mmol/l; BE + 9,2 mmol/l), hiponatremię (132,7 mmol/l), hipokaliemię (3,28 mmol/l), hipochloremię (95 mmol/l), zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych w surowicy: AspAT 54 U/l (norma: 1–37 U/l), AlAT 52 U/l (norma: 1–40 U/l), fosfatazy alkalicznej 380 U/l (norma: 95–370 U/l). Z uwagi na podejrzenie zespołu Barttera wykonano dobową zbiórkę moczu, w której oznaczono stężenie Na, K, Cl (wartości elektrolitów były prawidłowe). Aktywność reninowa osocza oraz stężenie aldosteronu w surowicy mieściły się w granicach normy wiekowej. W toku dalszego postępowania wykonano jontoforezę pilokarpinową – 2-krotnie stwierdzono podwyższone stężenie chlorków w pocie (Cl: 113,6 mEq/l i 111,1 mEq/l). W badaniu kału stwierdzono obecność licznych kropli tłuszczu, pH stolca – 5,8. Pozostałe badania laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, posiew moczu, badanie układu krzepnięcia, stężenie bilirubiny, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, białka całkowitego, magnezu, żelaza, fosforanów nieorganicznych, cholesterolu oraz amylazy w surowicy) były prawidłowe. W badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej oraz przeziemiączkowe USG głowy) nie wykazano odchyłeń.

U dziecka rozpoznano mukowiscydozę. Pobrano krew na badanie molekularne. Wykryto najczęściej występującą w CF mutację $\Delta F508/\Delta F508$, co ostatecznie potwierdziło rozpoznanie.

Dzięki zastosowaniu nawadniania pozajelitowego oraz doustnego leczenia preparatami chlorku potasu (KCl) uzyskano szybką normalizację wyników badań laboratoryjnych. W terapii stosowano ponadto Kreon® oraz suplementację witaminami

rozpuszczalnymi w tłuszczach, dzięki czemu uzyskano poprawę stanu ogólnego i łaknienia. Dziecko zaczęło przybierać na wadze, oddawało papkowe stolce 1–3 na dobę. W ciągu 16-dniowej hospitalizacji uzyskano przyrost masy ciała o 1160 g.

Omówienie

W artykule opisano przypadek 5-miesięcznego chłopca ze względu na nietypowy i stosunkowo rzadko opisywany obraz mukowiscydozy, której głównymi objawami były zaburzenia elektrolitowe ze współistniejącą alkalozą metaboliczną i odwodnieniem. W Polsce nie ma danych o częstości występowania poszczególnych objawów poprzedzających rozpoznanie. Według United States Cystic Fibrosis Foundation Data Registry najczęściej stwierdza się obecność objawów ze strony układu oddechowego (45,1% chorych), niedożywienie (35,9%), zespół złego wchłaniania z tłuszczowymi stolcami (26,7%), niedrożność smółkową (17,7%) zaburzenia elektrolitowe (6,2%) i rzadziej wypadanie odbytnicy, polipy nosa i choroby zatok, zaburzenia wątrobowe [7]. Typowe dziecko, u którego podejrzewa się mukowiscydozę to kaszlące, niedożywione niemowlę, oddające luźne, tłuszczowe stolce [5, 7]. Mimo że hiponatremia i hipochloremia mogą wystąpić w przebiegu CF, to najczęściej są poprzedzone typowymi objawami, takimi jak: niedrożność smółkowa, nawracające i przewlekłe zapalenia płuc czy biegunki tłuszczowe [5, 7, 9–12].

Zasadowica metaboliczna z obniżonym stężeniem sodu, chloru i potasu występuje u dzieci rzadko. Może towarzyszyć biegunce chlorowej, zwężeniu odźwiernika, nefropatii z utratą soli, leczeniu prostaglandynami oraz zespołowi Barttera [8, 10, 13]. Występujący u przedstawianego dziecka zespół objawów (utrzymująca się alkaloza metaboliczna, hiponatremia, hipokalemia, hipochloremia oraz hipotonia mięśniowa, brak łaknienia, zaburzenie przyrostu masy ciała) bez poprzedzających wymiotów sugerował w pierwszej kolejności rozpoznanie zespołu Barttera. Jednakże prawidłowe stężenie elektrolitów w dobowej zbiorce moczu, prawidłowe stężenie aldosteronu w surowicy oraz prawidłowa aktywność reninowa osocza wykluczyły pierwotną chorobę nerek jako przyczynę obserwowanych zaburzeń. Również szybkie wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i kwasowo-zasadowych po podaniu chlorku sodu, potasu i nawodnieniu niemowlęcia (w ciągu pierwszej doby leczenia) mogło pośrednio wykluczyć rozpoznanie zespołu Barttera. Rozszerzenie diagnostyki różnicowej o jontoforę pilokarpinową wykazało podwyższone stężenie chlorków w pocie, co po-

zwoliło na rozpoznanie zespołu pseudo-Barttera w przebiegu CF. Do obecnej chwili niewiele jest prac opisujących podobne zaburzenia wśród pacjentów chorych na CF [6, 9–11, 14].

Mimo że głównym objawem zarówno zespołu Barttera, jak i zespołu pseudo-Barttera jest obniżone stężenie elektrolitów w osoczu, to obydwa zespoły znacząco się różnią. W zespole Barttera test potowy jest ujemny, a zaburzone wydalenie nerkowe elektrolitów. W zespole pseudo-Barttera w przebiegu CF dochodzi natomiast do zwiększonej utraty elektrolitów z potem, czemu towarzyszy wzrost reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych [10]. W zespole Barttera pierwotny defekt cewki nerkowej prowadzi do wtórnej stymulacji wydzielania reniny i aldosteronu, co powoduje nadmierne wydalenie potasu w moczu i nasila alkalozę [6]. W przypadku mukowiscydozy obserwowano u niektórych pacjentów wzrost aktywności reninowej osocza, jednakże stężenie aldosteronu w surowicy jest najczęściej prawidłowe, prawdopodobnie jako wynik hamowania uwalniania aldosteronu przez niskie stężenie potasu [12]. Kennedy et al. zaobserwowali, że zaburzenia elektrolitowe u pacjentów chorych na CF występują najczęściej w miesiącach letnich, co jest spowodowane najprawdopodobniej wzmożonym poceniem się i utratą jonów z potem [10]. Prezentowany przypadek potwierdza te obserwacje – obserwowane zaburzenia wystąpiły na przełomie wiosny i lata, w czasie upałów.

Leoni et al. sugerowali, że występowanie zaburzeń elektrolitowych oraz alkalozy metabolicznej w przebiegu CF jest związane z mutacją T338I [11]. Wydaje się jednak, że zakres zaburzeń genetycznych w mukowiscydozie, która objawia się głównie odwodnieniem hiponatremicznym i alkalozy metabolicznej, może być znacznie szerszy. Opisany w polskiej literaturze przypadek mukowiscydozy o podobnym przebiegu prezentował w badaniu molekularnym obecność jednej mutacji $\Delta F508$, drugiej nie zidentyfikowano. Mukowiscydozę rozpoznano u dziecka w wieku 18. miesięcy. W badaniach Milanowskiego najczęściej stwierdzaną mutacją u dzieci chorych na CF była mutacja $\Delta F508$ – u 97% badanych, w tym u 62,8% w układzie homozygotycznym [3]. Homozygotyczny układ $\Delta F508$ jest odpowiedzialny na ogół za najcięższe postaci kliniczne tej choroby. Zgodnie z wiedzą autorów opisywany pacjent jest pierwszym, u którego objawy mukowiscydozy, takie jak alkaloza i zaburzenia metaboliczne są związane z mutacją $\Delta F508$ w układzie homozygotycznym.

W Polsce średni wiek dzieci, u których rozpoznaje się CF wynosi ok. 3,5 lat i jest podobny do czasu rozpoznawania tej choroby w Europie

i USA. Na tak późne rozpoznanie wpływają postaci łagodne i nietypowe tej choroby [3]. Nawet w postaciach pełnoobjawowych CF rozpoznanie jest dopiero ustalane w drugim półroczu życia niemowląt. Za najważniejsze zalety wczesnego rozpoznania CF uważa się: zapobieganie niedożywieniu i niedoborowi witamin, zmniejszenie częstości

hospitalizacji w pierwszych latach życia, opóźnienie trwałego uszkodzenia płuc, możliwość poradnictwa genetycznego [3, 7].

Podsumowując, należy stwierdzić, że jednym ze wskazań do wykonania testu potowego obok klasycznych postaci mukowiscydozy jest zasadowica metaboliczna z dyselektrolitemią i odwodnieniem.

Piśmiennictwo

- [1] **Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Milanowski A:** Postępowanie diagnostyczne w mukowiscydozie (*cystic fibrosis* – CF). *Przegl Pediatr* 2003, 33, 198–203.
- [2] **Krawczyński M, Cichy W, Czarnecka A:** Badanie przesiewowe noworodków w kierunku mukowiscydozy (CF): fakty, opinie, kontrowersje. *Pediatr Pol* 2003, 78, 91–96.
- [3] **Milanowski A, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Ołtarzewski M:** Ocena kliniczna dzieci z mukowiscydozą rozpoznawaną w wyniku badania przesiewowego noworodków w latach 1999 i 2000. *Pediatr Pol* 2002, 77, 459–468.
- [4] **Bożkowska K, Gołębiowska H, Rutkowski J, Nowakowska A, Holzer J:** Epidemiologia mukowiscydozy u dzieci w Polsce. *Pediatr Pol* 1971, 46, 677–684.
- [5] **Śmigiel R, Iwańczak F:** Objawy gastroenterologiczne w przebiegu mukowiscydozy. *Gastroenterol Pol* 2003, 10, 435–440.
- [6] **Piotrowski R, Gołębek B:** Zaburzenia elektrolitowe z alkalozą metaboliczną jako pierwsze objawy mukowiscydozy. *Pediatr Pol* 1998, 73, 335–338.
- [7] **Pogorzelski A:** Zasady rozpoznawania mukowiscydozy. Część II. *Klin Pediatr* 1998, 6, 17–20.
- [8] **Daniluk U, Kaczmarski M, Semeniuk J, Matuszewska E, Sidor K:** Rodzinne występowanie zespołu Barterra. *Przegl Pediatr* 2003, 33, 242–245.
- [9] **Gottlieb RP:** Metabolic alkalosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1971, 79, 930–936.
- [10] **Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Matthew DJ:** Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990, 65, 786–787.
- [11] **Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L, Cao A, Rosatelli C:** A specific cystic fibrosis mutation (T338I) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr* 1995, 127, 281–283.
- [12] **Dillon MJ, Shah V, Mitchell MD:** Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. *Q J Med* 1979, 48, 429–446.
- [13] **Vanhaesebrouck S, Allegaert K, Vanhole C, Devlieger H, Gewillig M, Proesmans W:** Pseudo-Bartter syndrome in a neonate on prostaglandin infusion. *Eur J Pediatr* 2003, 162, 569–571.
- [14] **Sauter R, Will M, Helwig H:** Severe hyponatremia as diagnostic symptom of cystic fibrosis. *Klin Pädiatr* 1997, 209, 361–363.

Adres do korespondencji:

Krystyna Mowszet
II Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia AM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 50/52
50-369 Wrocław
e-mail: lenar_1@go2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.02.2005 r.

Po recenzji: 7.03.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 15.03.2005 r.

Received: 8.02.2005

Revised: 7.03.2005

Accepted: 15.03.2005