

PŮVODNÍ PRÁCE

Bartterov syndróm u detí: súbor ôsmich prípadov z Českej republiky a Slovenska

Bartter syndrome in children: a series of eight cases from the Czech Republic and Slovakia

Daniel Csomó¹, Jan Papež², Zdeněk Doležel², Martin Dluholucký³, Eva Sládková⁴, Ľudmila Podracká¹

¹Detská klinika, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²Pediatrická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a FN Brno

³II. Detská klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

⁴Dětská klinika, FN Plzeň

SŮHRN

Csomó D, Papež J, Doležel Z, Dluholucký M, Sládková E, Podracká Ľ. Bartterov syndróm u detí: súbor ôsmich prípadov z Českej republiky a Slovenska

Bartterov syndróm zahŕňa skupinu vzácných geneticky podmienených tubulopatií sprevádzaných zvýšenými močovými stratami solí. Patogenetickým podkladom je porucha transportných systémov zodpovedných za reabsorpciu solí predovšetkým v hrubom segmente vzostupného ramienka Henleho kľučky. Medzi základné charakteristiky Bartterovho syndrómu patrí hypokaliemická, hypochloremická metabolická alkalóza a sekundárny (hyperrenínový) hyperaldosteronizmus pri normálnom alebo nízkom systémovej krvnom tlaku. Klinické prejavy sa líšia v závislosti od postihnutého génu, pričom rozoznávame 5 rôznych génovo-špecifických fenotypov ochorenia. V článku uvádzame súbor 8 pacientov z Českej republiky a Slovenska s geneticky potvrdeným Bartterovým syndrómom a ich klinický a laboratórny fenotyp.

Kľúčové slová: Bartterov syndróm, tubulopatie, hypokaliémia, metabolická alkalóza, hyperaldosteronizmus

SUMMARY

Csomó D, Papež J, Doležel Z, Dluholucký M, Sládková E, Podracká Ľ. Bartter syndrome in children: a series of eight cases from the Czech Republic and Slovakia

Bartter syndrome includes a group of rare genetically determined tubulopathies accompanied by increased urinary salt losses. The pathogenetic basis is a disorder of transport systems responsible for the reabsorption of salts, primarily in the thick ascending limb of the loop of Henle. The basic characteristics of Bartter syndrome include hypokalemic, hypochloremic metabolic alkalosis and secondary (hyperreninemic) hyperaldosteronism with normal or low systemic blood pressure. Clinical manifestations vary depending on the affected gene, with five different gene-specific phenotypes of the disease being recognized. In the article, we present a group of 8 patients from the Czech Republic and Slovakia with genetically confirmed Bartter syndrome and their clinical and laboratory phenotype.

Key words: Bartter syndrome, tubulopathy, hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperaldosteronism

Korešpondenčná adresa:

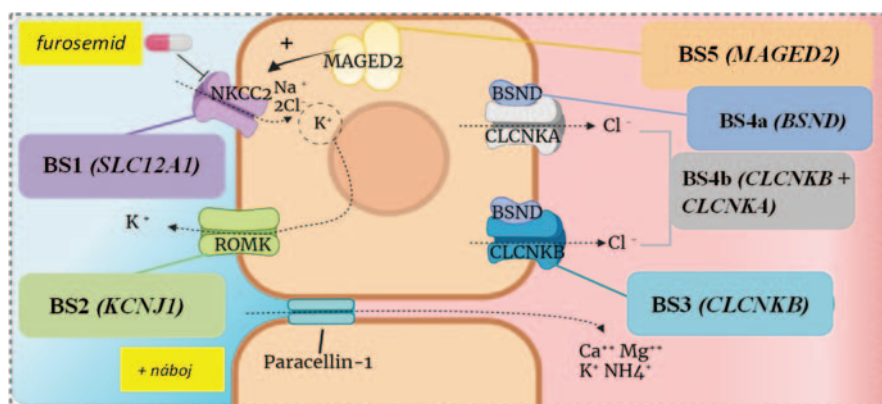
MUDr. Daniel Csomó
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
daniel.csomo@nudch.eu

ÚVOD

Bartterov syndróm patrí k vzácnym dedičným tubulopatiám s masívnymi renálnymi stratami solí. V závislosti od typu postihnutého génu rozlišujeme 5 základných typov Bartterovho syndrómu (BS1-5). Dedičnosť je autozómovo-recesívna pri BS1-4 a X-viazaná recesívna pri BS5.⁽¹⁾ Celková prevalencia všetkých typov Bartterovho syndrómu v Severnej Amerike

a západoeurópskych krajinách sa odhaduje na 1 : 40 000 až 1 : 50 000.⁽²⁾

Génový defekt vedie k masívnym stratám solí močom a aktivácii renín-angiotenzín-aldosterónového systému s následným rozvojom hypokaliemickej, hypochloremickej metabolickej alkalózy. Patofyziologicky ide o poruchu tubuloglomerulovej spätnej väzby, kedy v bunkách *macula densa*



Obr. 1: Transportéry v tubulárnej bunke hrubého segmentu ascendentného ramienka Henleho kľučky pri jednotlivých typoch Bartterovho syndrómu, upravené podľa⁽⁹⁾. Mutácia NKCC2 (sodíkovovo-draslíkovo-chloridový kotransportér), ktorý je cieľovou molekulou kľúčkového diuretika furosemidu a je lokalizovaný v apikálnej membráne tubulárnej bunky hrubého segmentu ascendentného ramienka Henleho kľučky, spôsobuje BS1. Pri poruche ďalšieho apikálneho transportéra – draslíkového kanála ROMK – vzniká BS2. MAGED2 je regulátorom exprese NKCC2 a pri jeho mutácii vzniká BS5. Na bazolaterálnej membráne tubulárnej bunky sa nachádzajú dva chloridové transportéry (CLCNKA a CLCNKB), pričom k správnej funkcii oboch je nevyhnutná podjednotka BSND. Izolovaná porucha funkcie CLCNKB vedie k vzniku BS3, kým porucha funkcie oboch chloridových kanálov spôsobuje BS4, a to buď BS4a pri mutácii spoločnej podjednotky BSND, alebo BS4b pri súčasnom poškodení oboch týchto kanálov.

dochádza k nadmernej aktivácii cyklooxygenáz (predovšetkým COX-2) a tvorbe prostaglandínov, najmä prostaglandínu E2.^(1,3) Tubulárna dysfunkcia pri Bartterovom syndróme vedie aj k poruche spätnej resorpcie vápnika s hyperkalcériou a progresívnou medulárnou nefrokalcinózou⁽⁴⁾ a tiež k zníženiu či úplnému vymiznutiu osmotického gradientu v obličkovej dreni s následnou poruchou koncentračnej schopnosti obličiek.⁽⁵⁾

Klinické prejavy ochorenia, vek ich nástupu, ale aj stupeň biochemických abnormalít sa líšia podľa typu postihnutého

génu (tab. 1, obr. 1). BS3 sa označuje aj ako klasický typ so zvyčajnou klinickou manifestáciou v prvých rokoch života, kým ostatné typy predstavujú antenatálne formy ochorenia. Klinický obraz môže zahŕňať polyhydramnion, predčasný pôrod, polyúriu a polydipsiu, prejavy hypovolémie, rekurentné vracanie, opakované horúčky, neprospievanie či poruchu rastu.^(1,6) Napriek tomu, že pri BS5 sa spomedzi všetkých typov vyskytuje najzávažnejší polyhydramnion, polyúria sa zvyčajne spontánne upraví v priebehu prvých týždňov, najneskôr počas prvých dvoch rokov života.⁽⁷⁾ Deti

Tab. 1: Niektoré zo základných charakteristík jednotlivých typov Bartterovho syndrómu, upravené podľa⁽⁶⁾

	BS1	BS2	BS3	BS4a	BS4b	BS5
Gén/dedičnosť	<i>SLC12A1/AR</i>	<i>KCNJ1/AR</i>	<i>CLCNKB/AR</i>	<i>BSND/AR</i>	<i>CLCNKA + CLCNKB/AR</i>	<i>MAGED2/XR</i>
Prvá manifestácia	prenatálne	prenatálne	0 – 5 rokov	prenatálne	prenatálne	prenatálne
Polyhydramnion	závažný	závažný	neprítomný/mierny	závažný	závažný	veľmi závažný
Prematurita	častá	častá	vzácná	častá	častá	vždy
Neonatálna hypovolémia	častá	častá	vzácná	častá	častá	častá
Hypokaliémia	vždy	vždy	vždy	vždy	vždy	vždy
Exkrécia vápnika	vysoká	vysoká	variabilná, zvyčajne normálna	variabilná	variabilná	variabilná
Nefrokalcinóza	veľmi častá	veľmi častá	vzácná/mierna	vzácná/mierna	vzácná/mierna	vzácná
Exkrécia horčička	normálna	normálna	normálna až vysoká	normálna až vysoká	normálna až vysoká	neznáma
Neprospievanie, porucha rastu	bežné	bežné	bežné	bežné	bežné	nie
Iné prejavy		prechodná novorodenecká hyperkaliémia		senzorieurálna porucha sluchu	senzorieurálna porucha sluchu	large for gestational age; tranzitné ochorenie

BS1 – BS5 – Bartterov syndróm 1. až 5. typ; AR – autozómovo-recesívna dedičnosť; XR – X-viazaná recesívna dedičnosť

s BS4a a 4b majú aj senzorineurálnu poruchu sluchu, ktorá sa zistí skríningovým vyšetrením otoakustických emisií.⁽⁸⁾ Diagnostika Bartterovho syndrómu sa opiera o klinické prejavy a charakteristické laboratórne nálezy, ako je hypokaliemická, hypochloremická metabolická alkalóza, zvýšené koncentrácie renínu a aldosterónu pri normálnom či nízkom tlaku krvi, izostenúria, zvýšené frakčné exkrécie chloridov, prípadne hyperkalciúria a sonografický nález

Tab. 2: Vybrané charakteristiky jednotlivých pacientov s Bartterovým syndrómom. Klinické charakteristiky, prítomnosť nefrokalcinózy a hodnoty laboratórnych a antropometrických parametrov sú uvádzané v čase manifestácie ochorenia. Hodnota eGFR zodpovedá kalkulácii podľa aktuálnych parametrov pri poslednej ambulantnej kontrole.

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5	Pacient 6	Pacient 7	Pacient 8
Pohlavie	ženské	mužské	mužské	ženské	ženské	ženské	mužské	mužské
Typ Bartterovho syndrómu	III.	III.	III.	I.	II.	III.	III.	I.
Gén	CLCNKB	CLCNKB	CLCNKB	SLC12A1	KCNJ1	CLCNKB	CLCNKB	SLC12A1
Patogénny variant	homozygot: c.1270G>A, p.Gly424Arg	homozygotná delícia celého génu	zložený heterozygot: Ex1-Ex19del; c.1271G>A, p.Gly424Glu	zložený heterozygot: c.1522G>A, p.Ala508Thr; c.1675A>T, p.Ile559Phe	zložený heterozygot: c.931C>T, p.Arg311Trp; c.944T>G, p.Val315Gly	zložený heterozygot: delícia celého génu; p.Gly-424Glu	rovnaká ako Pacient 6 (súrodenci)	homozygot: c.1411C>T, p.Arg471X
Vek v čase diagnostiky ochorenia	37 mesiacov	10 mesiacov	16dní	2 dni	3 dni	2 mesiace	1 deň	2 dni
Dĺžka sledovania	10 mesiacov	6 mesiacov	16 rokov	8 rokov	20 mesiacov	9 rokov	6 rokov	13 rokov
Výška (cm) / SDS výšky	87/-2,3	75/+0,69	50/+1,19	42/-1,4	38/+0,3	55/-1,38	52/+1,02	46/+0,3
Hmotnosť (kg) / SDS hmotnosti	10,3/-1,89	7,06/-2,04	2,9/+0,41	1,64/-1,4	1,07/+0,1	3,7/-2,25	4,1/+1,53	2,2/-0,3
Gestačný týždeň	37.	39.	37.	34.	28.	39.	40.	35.
Polyhydramnion	áno	nie	áno	áno	áno	nie	áno	áno
Polyúria-polydipsia	nie	nie	áno	áno	áno	nie	nie	áno
pH krvi	7,52	7,61	7,56	7,53	7,4	7,67	7,49	7,45
HCO3- (mmol/l)	28	35,7	29,1	39,3	26	48,7	25,1	36,8
S-Na (mmol/l)	137	131	136	131	117	123	152	132
S-K (mmol/l)	3,01	2,67	2,67	2,7	10,4	2,5	6,4	2,8
S-Cl (mmol/l)	95	83	93	90	78	82	113	95
S-Ca (mmol/l)	2,62	2,33	2,57	2,67	3,62	2,71	2,48	2,73
S-Mg (mmol/l)	0,93	0,91	0,89	1,04	0,96	0,69	0,95	0,84
eGFR (ml/min/1,73m²)	155	164,3	113	75,6	160,2	120,2	125	97,8
Renín (ng/l)	>329.9	>329.9	>341	>340	>340	>330	>330	1434
Aldosterón (ng/l)	405,8	647	407,1	>1312	>1312	1218	621	4747
U-Ca/kreat (mmol/mmol)	2,63	1,73	2,72	4,72	13,34	1,59	2,15	1,25
Nefrokalcinóza	áno	nie	áno	áno	áno	nie	nie	nie
Liečba NSAID	áno	nie	áno (do 14 rokov)	áno	áno	áno	áno	áno (do 6 rokov)
Suplementácia sodíka	nie	áno	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Liečba minerálokortikoidným antagonistom	áno	áno	áno	áno	nie	áno	áno	áno

medulárnej nefrokalcinózy pri niektorých typoch ochorenia.⁽⁶⁾

Terapia pozostáva zo suplementácie draslíka a NaCl. Cieľom je udržať hodnoty kaliémie na ≥ 3 mmol/l, aby nedošlo k obávaným prejavom hypokaliémie.⁽⁶⁾ U symptomatických pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú na substitúciu iónov, sa pristupuje k liečbe nesteroidnými antiflogistikami, ktoré potláčajú nadmernú tvorbu prostaglandínu E_2 .⁽¹⁾

Napriek významným pokrokom v patogenéze sú dostupné údaje o genotypovo-fenotypových charakteristikách a dlhodobej prognóze ochorenia limitované. V nasledujúcom článku prezentujeme komplexné údaje česko-slovenskej kohorty 8 pacientov s Bartterovým syndrómom.

MATERIÁL A METÓDY

V súbore 8 detských pacientov z Českej republiky (5 pacienti) a Slovenska (3 pacienti) s geneticky potvrdeným Bartterovým syndrómom sme retrospektívne analyzovali klinické prejavy, laboratórne údaje a výsledky molekulovo-genetického vyšetrenia (tab. 2). Súbor tvoria pacienti s Bartterovým syndrómom dispenzarizovaní na pracoviskách autorov. Porovnali sme vstupné hodnoty pri manifestácii ochorenia a pri poslednej ambulantnej kontrole v kontexte aktuálnej liečby. Údaje o hmotnosti a výške sme vyjadrili ako skóre smerodajnej odchýlky podľa noriem Svetovej zdravotníckej organizácie. Za fyziologické rozmedzia sledovaných laboratórnych parametrov sme považovali sérové koncentrácie draslíka 3,50–5,50 mmol/l, sodíka 135–145 mmol/l, chloridov 95–107 mmol/l, horčíka 0,70–1,00 mmol/l, bikarbonátov 22,0–26,0 mmol/l a pH 7,36–7,44. Normokalciiúria bola definovaná vzhľadom na vek pacienta.⁽¹⁰⁾ Odhad glomerulárnej filtrácie sme kalkulovali podľa vzorca $eGFR = 36,5 \times \text{výška (cm)} / \text{sérový kreatinín (}\mu\text{mol/l)}.⁽¹¹⁾$

VÝSLEDKY

Súbor tvorí 8 detských pacientov (P1–P8) vo veku od 1,3 do 16 rokov (priemerný vek 7,6 rokov) s geneticky potvrdeným Bartterovým syndrómom. Zastúpenie ženského a mužského pohlavia je vyrovnané (4 : 4), priemerná dĺžka sledovania pacientov je 7 rokov. Väčšinu súboru (5 pacienti) tvoria pacienti s klasickým Bartterovým syndrómom (BS3) na podklade mutácií génu *CLCNKB*, ktorých priemerný vek v čase prvého záchytu ochorenia bol 9,9 mesiacov. Antenatálny Bartterov syndróm je zastúpený tromi pacientami (dvaja s BS1 a jeden s BS2), ktorí boli diagnostikovaní vo včasnom novorodeneckom období. Ostatné typy (BS4 a BS5) nemajú v našom súbore zastúpenie. P6 a P7 sú súrodenci, čomu zodpovedá rovnaký genetický nález a včasná cielená diagnostika u P7.

Polyhydramnion bol prítomný u 3 pacientov s klasickým BS a u všetkých pacientov s antenatálnou formou ochorenia. Predčasne narodení boli 5 pacienti, no u dvoch chorých s klasickou formou ochorenia išlo len o ľahkú nezrelosť, kým pacienti s antenatálnym BS vykazovali strednú až ťažkú nezrelosť. Polyúria a polydipsia dominovala u pacientov

s antenatálnym BS, avšak iba u jedného pacienta s BS3. Traja pacienti s klasickým BS boli v úvode odoslaní pediatrom na širšiu diferenciálnu diagnostiku pre neprospievanie alebo poruchu rastu. Po cielej diagnostike a adekvátnej substitučnej liečbe sa u každého výrazne zlepšili antropometrické ukazovatele. V laboratórnych parametroch pri prvej manifestácii sme potvrdili takmer u všetkých pacientov typický nález hypokaliemickej hypochloremickej metabolickej alkalózy. Výnimku tvorí P5 s hyperkaliémiou vo veku 3 dní, čo však zodpovedá typu BS2, ktorý je charakterizovaný tranzitornou novorodeneckou hyperkaliémiou. Za pravdepodobnú príčinu sa pokladá nezrelosť $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPázy}$ ako aj fakt, že dysfunkčný draslíkový kanál ROMK je exprimovaný aj v zberných kanálikoch, kde sa spolupodieľa na exkrécii draslíka.⁽¹²⁾ Spoločným laboratórnym rysom súboru bola hyponatriémia, respektíve natriémia tesne nad spodnou hranicou referenčných hodnôt. Korešpondujúce laboratórne zmeny v čase prvého vyšetrenia nenachádzame u P7, zrejme vplyvom skorého postnatálneho obdobia, no v ďalšom priebehu sa aj u tohto pacienta rozvinul charakteristický laboratórny fenotyp. Všetci pacienti v súbore mali normokalciiémiu a normomagneziémiu, pričom iba P3 vyžaduje dlhodobú substitučnú liečbu magnéziom. Pokles renálnej funkcie zodpovedajúcej štádiu G2 podľa klasifikácie KDIGO sme zaznamenali iba u P4 s BS1. Hyperkalciiúriu pri poslednom vyšetrení mali všetci pacienti s výnimkou P3, najvýraznejšie však dominuje u chorých s antenatálnym BS (P4 a P5). Nefrokalcinózu majú všetci pacienti s antenatálnym BS, no iba jedna pacientka (P1) s klasickým BS. Je zaujímavé, že nefrokalcinóza preukázaná v čase diagnostiky u pacientky P3 na pravidelnej liečbe postupne regredovala.

Všetci pacienti užívajú pravidelnú substitúciu draslíka vo forme KCl (priemerná dávka 2,88 mmol K^+ / kg / deň). Paradoxne, napriek najvýraznejšej klinickej manifestácii vyžadujú pacienti s antenatálnym BS najnižšie substitučné dávky draslíka. Trvalú substitúciu NaCl vyžaduje iba P2. V čase poslednej kontroly užíva 5 pacientov indometacín (priemerná dávka 0,92 mg/kg/deň). P3 a P8 boli dlhodobo (14 a 6 rokov) liečení indometacínom bez komplikácií. Nesteroidné antiflogistiká neboli doposiaľ indikované iba u P2. S výnimkou P5 sú všetci pacienti dlhodobo na liečbe spironolaktómom (priemerná dávka 0,71 mg/kg/deň). Na symptomatickej terapii majú všetci pacienti vyrovnané vnútorné prostredie, udržiava sa normonatriémia (priemer 138 mmol/l), normopripadne ľahká hypokaliémia a hypochlorémia (priemerne 3,6 mmol K^+ /l a 98 mmol Cl^- /l). Priemerné hodnoty pH a bikarbonátov v čase posledného vyšetrenia dosahujú 7,46 a 25,7 mmol HCO_3^- /l, čo je v porovnaní s iniciálnymi priemernými hodnotami (pH 7,53 a 33,6 mmol HCO_3^- /l) výrazné zlepšenie.

DISKUSIA

V retrospektívnej analýze prvej česko-slovenskej kohorty 8 detí s geneticky potvrdeným Bartterovým syndrómom uvádzame komplexné klinické a laboratórne charakteristiky ochorenia. U všetkých pacientov sme potvrdili

laboratórny fenotyp hypokaliemickej hypochloremickej metabolickej alkalózy a hyperreninového hyperaldosteronizmu pri normálnom systémovom krvnom tlaku. Najčastejšie sme zistili klasický BS (62,5%), výskyt polyhydramnionu (75%) a prematurity (62,5%) korešponduje s výsledkami štúdií z Veľkej Británie, Turecka či Južnej Kórey.^(13–15) Skorší záchyt ochorenia u našich pacientov s BS1 a BS2 v porovnaní s klasickým typom BS opisujú aj iní autori.^(14,16,17) Na druhej strane, Seys a kol. vo veľkej kohorte 115 pacientov s genetickým BS3 až v takmer 30% prípadov pozorovali antenatálnu, prípadne neonatálnu manifestáciu, čo poukazuje na výraznú variabilitu fenotypu ochorenia.⁽¹⁸⁾ Viaceré doteraz publikované štúdie nepotvrdili genotypovo-fenotypovú koreláciu, pričom je zaujímavé, že aj pacienti s rovnakými mutáciami majú odlišný klinický fenotyp.^(14,19,20) Príčinou môžu byť modifikujúce gény, faktory prostredia či epigenetické mechanizmy, úlohu môžu zohrávať aj etnické faktory.

U detí s antenatálnou formou ochorenia výraznejšie dominujú klinické prejavy ako polyhydramnion, prematurita, polyúria a polydipsia, kým klasická forma ochorenia sa u našich chorých najčastejšie manifestovala neprospievaním či poruchou rastu (60% pacientov s BS3). Symptomatická liečba s úpravou vnútorného prostredia viedla k zlepšeniu sledovaných antropometrických parametrov. V súlade s našimi pozorovaniami aj recentná turecká štúdia preukázala signifikantne vyšší výskyt prematurity, polyúrie a polydipsie u pacientov s antenatálnym BS, a neprospievanie ako dominantný klinický prejav u pacientov s klasickým BS.⁽¹⁴⁾

Nefrokalcinóza je častá pri BS1 a BS2,⁽²¹⁾ čo sme dokumentovali u všetkých troch pacientov s antenatálnym BS. Väčšina autorov uvádza nízky výskyt nefrokalcinózy pri klasickom BS, no z tohto konceptu sa vymykajú dáta kórejskej kohorty s incidenciou nefrokalcinózy v čase diagnostiky až v 21% prípadov BS3.⁽¹⁵⁾ Treba však uviesť, že autori počas longitudinálneho sledovania zaznamenali regresiu nefrokalcinózy takmer u polovice chorých, čo sme pozorovali aj u P3 v našom súbore.

K rozvoju chronickej obličkovej choroby (CKD) pri Bartterovom syndróme prispievajú viaceré faktory (prematurita, opakované ataky dehydratácie, chronické užívanie nesteroidných antiflogistík, nefrokalcinóza). Do akej miery sa na chronickom poškodení obličiek podieľa príslušná génová porucha, nie je celkom jasné.⁽⁶⁾ Údaje o CKD u pacientov s Bartterovým syndrómom sa v jednotlivých krajinách sveta významne líšia. Turecko reportuje výskyt CKD ($eGFR < 90 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) u polovice z 21 pacientov s antenatálnym BS (priemerný vek 8,6 rokov) a v 20% prípadov s klasickým BS (priemerný vek

5,1 rokov).⁽¹⁴⁾ Naproti tomu v kórejskej kohorte dospelo 11% chorých z 54 pacientov do CKD ($eGFR < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) osem rokov od stanovenia diagnózy.⁽¹⁵⁾ Vysoký výskyt CKD reportujú v Británii, kde až 64% pacientov v 15. roku života dosiahlo pokročilé renálne zlyhanie, predominantne pri type BS2.⁽¹³⁾ Multivariačná analýza preukázala, že nefrokalcinóza významne predikovala pokles GFR.

Cieľom liečby BS je úprava elektrolytovej dysbalancie a predchádzanie epizódam dehydratácie. Korekciu vnútorného prostredia možno dosiahnuť pravidelnou suplementáciou draslíka a sodíka, účinné sú aj nesteroidné antiflogistiká.⁽¹⁷⁾ Odporúčajú sa u symptomatických pacientov s nedostatočnou odpoveďou na iónovú substitúciu.⁽⁶⁾ V našej kohorte sú všetci pacienti na dlhodobej substitúcii chlóridom draselným a 7 pacienti užívajú indometacín a spironolaktón. K liečbe antagonistami aldosterónu u detí treba pristupovať opatrne. Pre riziko kritickej hypovolémie sa rutinne neodporúčajú a indikované by mali byť iba v prípade, že kombináciou substitučnej liečby a nesteroidných antiflogistík nie je dosiahnutá kompenzácia ťažkej hypokaliémie.⁽¹⁾ Podľa našich skúseností je liečba spironolaktónom bezpečná, v priebehu viacročného sledovania sme u žiadneho dieťaťa nezaznamenali epizódu klinicky závažnej hypovolémie. Pacienti liečení diuretikami by však mali byť v dobe obmedzeného príjmu či zvýšených strát tekutín a elektrolytov (napr. pri akútnej gastroenteritíde) starostlivo monitorovaní a v prípade potreby včasne odoslaní k parenterálnej rehydratácii. Optimálna dávka kálie nie je stanovená a môže sa meniť s vekom dieťaťa. Britskí autori preukázali inverznú koreláciu medzi dávkou a vekom dieťaťa s maximálnou potrebou suplementácie v 1. roku života (6,6 mmol/kg/deň resp. 1,5 mmol/kg/d v 15. roku).⁽¹³⁾ Substitúciu sodíka vyžaduje iba najmladší pacient zo súboru. Staršie deti si vedia zvýšené straty sodíka hradiť prisolovaním stravy, v čom ich nie je nutné obmedzovať. Efektívnou kombinovanou symptomatickou liečbou sme u našich pacientov dosiahli dobrú laboratórnu kompenzáciu ochorenia aj pri nižších dávkach indometacínu (odporúčané 1–4 mg indometacínu / kg / deň v 3–4 dávkach).⁽¹⁾

Limitáciou našej štúdie je relatívne malý počet pacientov a retrospektívny zber dát. Na druhej strane treba vyzdvihnúť, že ide o prvú česko-slovenskú kohortu s najvyšším počtom detí s geneticky potvrdeným Bartterovým syndrómom, u ktorých sme zdokumentovali klinické, laboratórne a genetické charakteristiky. Vytvorenie medzinárodných registrov s väčším počtom pacientov môže významne prispieť k zvýšeniu kvality života chorých s Bartterovým syndrómom. |

LITERATÚRA

1. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int* 2021; 99(2): 324–335.
2. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40(5): 592–599.

3. Schnermann J. The juxtaglomerular apparatus: from anatomical peculiarity to physiological relevance. *JASN* 2003; 14(6): 1681–1694.
4. Ohlsson A, Sieck U, Cumming W, et al. A variant of Bartter's syndrome.: Barter's syndrome associated with hydramnion, prematurity, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Acta Paediatr* 1984; 73(6): 868–874.
5. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1985; 28(1): 85–93.

6. **Konrad M.** Bartter and Gitelman syndromes in children: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate 2021.
7. **Laghmani K, Beck BB, Yang SS, et al.** Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1853–1863.
8. **Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al.** Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 2004; 350(13): 1314–1319.
9. **Núñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA.** Molecular basis, diagnostic challenges and therapeutic approaches of Bartter and Gitelman syndromes: a primer for clinicians. *IJMS* 2021; 22(21): 11414.
10. **Seeman T, Janda J.** Dětská nefrologie. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2021
11. **Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.
12. **Fretzayas A, Gole E, Attilakos A, et al.** Expanding the spectrum of genetic mutations in antenatal Bartter syndrome type II. *Pediatr Int* 2013; 55(3): 371–373.
13. **Kaur A, Webb NJ, Shenoy M, Hulton SA.** Bartter syndrome, 15-year experience in the United Kingdom. *J Rare Dis Diag Ther* 2018; 4(1).
14. **Güven S, Gökçe İ, Alavanda C, et al.** Phenotypic and genotypic characteristics of children with Bartter syndrome. *Turk J Pediatr* 2022; 64(5): 825–838.
15. **Choi N, Kim SH, Bae EH, et al.** Long-term outcome of Bartter syndrome in 54 patients: A multicenter study in Korea. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1099840.
16. **Han Y, Lin Y, Sun Q, et al.** Mutation spectrum of Chinese patients with Bartter syndrome. *Oncotarget* 2017; 8(60): 101614–101622.
17. **Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, et al.** Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dialysis Transplant* 2010; 25(9): 2976–2981.
18. **Seys E, Andrini O, Keck M, et al.** Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *JASN* 2017; 28(8): 2540–2552.
19. **García Castaño A, Pérez De Nancrales G, Madariaga L, et al.** Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with type III Bartter syndrome. *PLoS ONE* 2017; 12(3): e0173581.
20. **Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al.** Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(8): 1449–1459.
21. **Mrad FCC, Soares SBM, De Menezes Silva LAW, et al.** Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. *World J Pediatr* 2021; 17(1): 31–39.

KONGRESY A SYMPOSIA České pediatrické společnosti v roce 2024

Dětská diabetologie 2024

22.–23. 3. 2024, Praha

www.detskydiabetes.amca.cz

Beskydské pediatrické dny 2024

5.–6. 4. 2024, Ostravice

www.bpd2024.cz

55. Konference gynekologie dětí a dospívajících

11.–13. 4. 2024, Brno

www.detskagynekologie.amca.cz

22. Konference dětské pneumologie 2024

13. 4. 2024, Praha

www.pneumologie.amca.cz

Festival kazuistik

19. 4.–21. 4. 2024, Luhačovice

www.feskaz.bpp.cz

Symposium dětských IBD 2024

25. 4.–27. 4. 2024, Pasohlávky

www.ibdkazuistiky.cz

Středočeské podbrdské pediatrické dny

6. 6.–7. 6. 2024, Trhovky

XVIII. pediatrický kongres s mezinárodní účastí

19.–21. 9. 2024, Hradec Králové

www.pediatric2024.cz

XXIX. Luhačovické pediatrické dny

4. 10.–5. 10. 2024, Luhačovice

XXIV. Hradecké pediatrické dny

29. 11.–30. 11. 2024, Hradec Králové