

ance. Significant hypochloreaemia (76 mmol/l or 78 mmol/l) and extreme metabolic alkalosis (pH 7.63;  $\text{HCO}_3^-$  46 mmol/l and pH 7.73;  $\text{HCO}_3^-$  40 mmol/l resp.) were dominant laboratory features. Renal chloride losses and cystic fibrosis were excluded; the chloride concentration test in stool was not available. After intravenous supplementation of electrolytes, the biochemical abnormalities were partially normalized and watery stools persist. In further development, the frequent episodes of dehydration requiring the parenteral treatment were present. Renal functions are at age 6 or 2 years resp. normal, but USG signs of nephrocalcinosis in the older boy have been observed. By molecular genetic testing the same genotype in both siblings was identified the previously not described variant c.629\_631del (p.lle210del) and the pathogenic variant in the heterozygous state of the SLC26A3 gene. In persistent watery diarrhea, hypochloreaemia, hypokalaemia and metabolic alkalosis, a congenital chloridorrhea should be considered. The diagnosis is based on a typical clinical picture of watery diarrhea from neonatal age, evidence of a high chloride concentration in stool > 90 mmol/l and molecular-genetic examination. CLD patients require regular nephrologic monitoring for the risk of chronic nephropathy or functional tubular damage.

**Key words:** alkalosis, congenital chloride diarrhea, hypochloreaemia.

## Úvod

Torpídne hnačky s rozvratom vnútorného prostredia u novorodencov a dojčiat predstavujú emergentnú situáciu, ktorá vyžaduje širokú diferenciálnu diagnostiku a promptnú substitučnú liečbu. Neliečené stavy vedú k bezprostrednému ohrozeniu života a môžu končiť letálne už v prvých týždňoch po narodení. K raritným príčinám závažnej hypochlorémie a metabolickej alkalózy patria kongenitálne chloridové hnačky (CLD). V predkladanom článku uvádzame vzácnu kazuistiku 2 súrodencov s excesívnou hypochlorémiou asociovanou s extrémnou metabolickou alkalózou, u ktorých sme geneticky potvrdili CLD.

Prvá zmienka o raritnom ochorení pochádza z roku 1945, kedy Darrow a Gamble nezávisle od seba opísali 2 simultánne prípady detí s novým, dovtedy nepoznaným syndrómom charakterizovaným vodnatou hnačkou, vysokou koncentráciou chloridov v stolici a metabolickou alkalózou a pomenovali ho kongenitálna alkalóza (1, 2). O 2 dekády neskôr familiárne zoskupenie viacerých prípadov vo Fínsku podnietilo záujem vedcov o hľadanie genetickej a klinickej charakteristiky tohto zriedkavého ochorenia (3). Úsilie bolo korunované objavením genetickej príčiny a objasnením poruchy transportu chloridov v distálnom ileu a hrubom čreve, čo viedlo k výstižnej zmene názvu ochorenia na kongenitálne chloridové hnačky (congenital chloride diarrhoe, OMIM # 214700, CLD) (3, 4). V 60. rokoch 20. storočia sa zaviedla do rutínnej liečby pravidelná substitúcia elektrolytov, ktorá je dodnes život zachraňujúcou terapiou detí s CLD.

CLD je zriedkavé autozómovo-recesívne ochorenie zapríčinené mutáciou SLC26A3 génu lokalizovaného na chromozóme 7q31, ktorý kóduje transmembránový proteín v intestinálnych bunkách. Genetický defekt spôsobuje poruchu črevnej absorpcie chloridov a sekrécie bikarbonátov (5). Profúzne hnačky zapríčiňujú významné straty vody a elektrolytov, čo vedie k volumovej deplécii, hyperreninémii, hyperaldosteronizmu, renálnym stratám kálie a u niektorých aj k rozvoju chronickej nefropatie. Diagnóza kongenitálnej chloridovej hnačky sa v neonatálnom období opiera o typický klinický obraz a vysokú koncentráciu chloridov v stolici presahujúcu 90 mmol/l. Pri extrémnej dehydratácii a soľnej deplécii sa kompenzačne znižuje frekvencia a objem hnačiek, čo vyvoláva prechodne nízke koncentrácie chloridov v stolici. Ide však o tranzientný jav a preto pri podozrení na CLD treba vyšetrenie stolice opakovať. Vo väčšine prípadov je jednoduché meranie

fekálnych chloridov spolu s vodnatou stolicou s pH v rozmedzí 4–6 dostatočné na potvrdenie diagnózy (5). Ak sa ochorenie nediagnostikuje v ranom detstve, protiahovaný chronický priebeh s hypovolémiou a hypoelektrolytégiou vedie k spomaleniu telesného rastu. Akútne zhoršenie klinického stavu môže nastať po bežných infekciách alebo vracaní. Nezriedka sa ochorenie môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako je renálne poškodenie a dna (6).

V článku prezentujeme vzácnu kazuistiku 2 súrodencov s torpídnu hypochlorémiou zapríčinenou kongenitálnou chloridovou hnačkou.

## Kazuistiky

Obidvaja bratia non-konsanguinných rodičov pochádzajú z gravidity po in vitro fertilizácii a embryo transfere pre oligoastenoteratozoospermiu otca. V širokom príbuzenstve sa ochorenie gastrointestinálneho traktu ani chronickej hnačky nevyskytujú.

Starší proband je 1. dieťa rodičov, v súčasnosti má 6 rokov. Pre rizikóvu graviditu bola matka pravidelne kontrolovaná a starostlivo podstúpila všetky odporúčané prenatálne diagnostické testy. Z pozoruhodných nálezov treba zmieniť obraz dilatácie črevných kľučiek pozorovaný na ultrazvuku plodu v 30. týždni gravidity. Chlapec sa narodil predčasne, v 33. týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2 160 g a dĺžkou 49 cm. Po narodení vyžadoval intenzívnu liečbu vrátane oxygenoterapie pre tachydyspnoe a cyanózu. Pre podozrenie na črevnú obštrukciu bola indikovaná natívna snímka brucha, ktorá preukázala subileózný stav, na 3. deň sa pasáž gastrointestinálnym traktom obnovila a od operácie sa upustilo. Dieťa vo veku 4 mesiacov bolo pre hypotóniu, neprospievanie a hnačky odoslané na našu kliniku. Už pri vstupnom vyšetrení sme v laboratórnom obraze zistili signifikantný rozvrat vnútorného prostredia, dominovala závažná hypochlorémia sprevádzaná extrémnou metabolickou alkalózou a hypokaliémiou (Tab. 1). Po intenzívnej parenterálnej substitúcii elektrolytov sa celkový klinický stav a ionogram čiastočne upravili, ale naďalej pretrvávali početné stolice. Po širokej diferenciálnej diagnostike a vylúčení iných príčin sme supponovali vrodené chloridové hnačky. V súčasnosti je chlapec drobnejšieho veku, bez mentálneho deficitu. Denne má 5–7 vodnatých stolíc, krvný tlak je v pásme 50. percentilu. Na dlhodobej perorálnej substitúcii (20 mmol NaCl/deň)