

si relatívne udržiava elektrolytovú rovnováhu, hodnoty plazmatickej renínovej aktivity a aldosterónu sú v norme. Z recentných nálezov sa pridružila hyperurikémia a na ultrasonografii incipientná nefrokalcinóza. Glomerulová filtrácia zodpovedá 90 ml/min/1,73 m².

2-ročný brat prvého pacienta je tiež z in vitro fertilizácie. Jeho postnatálny vývoj a priebeh boli takmer identické ako u staršieho súrodenca. Narodil sa predčasne v 32. gestačnom týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2380 g a dĺžkou 46 cm a Apgar skóre 6/8. Krátko po narodení sa manifestovala hypotónia, subcyanóza a novorodenecká žltáčka s potrebou fototerapie. Pacient od začiatku neprospeieval, intermitentne teplotoval a vracal, v popredí kliniky boli nápadné profúzne hnačky. Pre epizódy dehydratácie vyžadoval opakované hospitalizácie. V ionograme bola normonatriémia (140 mmol/l), priekazná hypokaliémia (2,76 mmol/l) a hypochlorémia (76 mmol/l) asociovaná s výraznou metabolickou alkalózou (pH 7,63; HCO₃ 46,2 mmol/l). Odpady chloridov močom boli znížené (menej ako 15 mmol/l), čo vylúčilo renálnu príčinu hypochlorémie. Dieťa je na pravidelnej perorálnej substitúcii chloridom sodným 15 mmol/deň a draselným, zvláda bežné nekomplikované infekcie, no aj u neho perzistujú časté vodnaté stolice. Pre nápadnú podobnosť fenotypických prejavov obidvoch súrodencov sme predpokladali genetickú príčinu chronických hnačiek a indikovali sme molekulo-genetické vyšetrenie. Priamym sekvenovaním kódujúcej oblasti génu SLC26A3 sa u obidvoch súrodencov detegoval rovnaký genotyp – doteraz neopísaný variant c.629_631del (p. Ile210del) a patogénny variant c.2024_2026dup(p. Ile675dup) v heterozygotnom stave.

U rodičov sme segregáčnou analýzou zistili, že matka je bezpríznakovou nosičkou patogénneho variantu SLC26A3 (c.629_631del (p. Ile210del)) v heterozygotnom stave a patogénny variant c.2024_2026dup(p. Ile675dup) identifikovaný u otca je zrejme príčinou oligoasthenoteratozoospermie.

Podľa našich dostupných vedomostí ide o prvé prípady genetickej potvrdennej kongenitálnej chloridovej hnačky na Slovensku aj v Čechách.

Diskusia

Kongenitálne chloridové hnačky patria k vzácnym príčinám hypochlorémie asociovaných s metabolickou alkalózou. V svetovej literatúre je doteraz opísaných iba 250 prípadov tohto zriedkavého ochorenia. Najvyššia incidencia je hlásená z Fínska (1 : 30 000–1 : 40 000), Poľska (1 : 20 000) a arabských krajín v okolí Perzského zálivu, čo sa vysvetľuje vysokou mierou pokrvných manželstiev (7). Výskyt v iných geografických oblastiach či ďalších krajinách Európy nie je známy. V prezentovanom článku opisujeme prvé 2 prípady slovenských pacientov s genetickej potvrdenou CLD. CLD (OMIM # 214700) je zriedkavé dedičné autozómovo-recesívne ochorenie, zapríčinené mutáciou génu SLC26A3 (solubile family 26protein A3) lokalizovaného na chromozóme 7q31 (8). SLC26A3 kóduje transmembránový proteín, ktorý reguluje transport Cl⁻/HCO₃⁻ aniónov v črevnom epiteli (9). Jeho kľúčový význam v chloridovej homeostáze sa potvrdil aj v experimentálnom modeli SLC26A3-deficitných myší (10).

Hoci je známych viac ako 50 rôznych mutácií SLC26A3 génu, napriek variabilite mutácií a ich širokej distribúcii v rozličných oblastiach SLC26A3 génu, neexistujú relevantné dôkazy o genotypovo-

Tab. 1. Laboratórne parametre u pacienta č. 1 v úvode ochorenia

pH 7,73 (7,36–7,44)	s-Na 127 (130–150 mmol/l)
BE 15,4 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 3,03 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 39,9 (22–26 mmol/l)	s-Cl 78 (95–107 mmol/l)
Renín 45,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 10 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 360,3 (12–340 pg/ml)	

Tab. 2. Laboratórne parametre u pacienta č. 2 v úvode ochorenia

pH 7,63 (7,36–7,44)	s-Na 140 (130–150 mmol/l)
BE 22 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 2,76 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 46,2 (22–26 mmol/l)	s-Cl 76 (95–107 mmol/l)
Renín 544,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 7 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 67,3 (20–1100 pg/ml)	

-fenotypových koreláciách (11). Dokonca aj identické genetické pozadie CLD môže prebiehať pod rôznym klinickým obrazom, ak sa ochorenie neskoro diagnostikuje a/alebo liečba nie je adekvátna (12). U našich 2 súrodencov sme detegovali 2 rôzne patogénne varianty v heterozygotnom stave. Mutácia identifikovaná u staršieho probanda nebola doteraz v literatúre opísaná. CLD sa dedí autozómovo-recesívne. Familiárny výskyt je častý aj v nepříbuzenských rodinách. V nedávno publikovanej sérii 8 kórejských detí z nonkonsanguiných rodín až 4 probandi tvorili 2 súrodenecké páry, z toho jeden pár tvorili dvojvaječné dvojčatá (13). Je zaujímavé, že podobne ako v kórejskej kohorte aj naši dvaja súrodenci sú mužského pohlavia. Nové doteraz neopísané mutácie u nášho pacienta ako aj u kórejských detí potvrdzuje širokú genetickú variabilitu CLD

Kauzálny genetický defekt intestinálneho Cl⁻/HCO₃⁻ aniónového meniča spôsobuje poruchu aktívneho vstrebávania chloridov v epitelových bunkách ilea a hrubého čreva (14). Sekundárne je poškodený aj sodíkovovo-vodíkový transport cez Na⁺/H⁺ meniče (15). Klinickým dôsledkom je masívna strata NaCl a tekutín črevom prejavujúca sa objemnou na vodu a chloridy bohatou hnačkou. V neliečených prípadoch, hypochlorémia, hyponatriémia a dehydratácia aktivujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo indukuje reabsorpciu sodíka a sekréciu draslíka v distálnom úseku hrubého čreva a distálnom tubule obličiek. Kompenzačnými hormonálnymi mechanizmami sa sodík v sére zvýši, avšak za cenu straty draslíka, čo vedie k signifikantnej hypokaliémii. Na metabolickej alkalóze sa čiastočne podieľa zvýšená exkrécia vodíkových iónov a chýbanie sekrécie bikarbonátov v ileu a kolone. Už intrauterinne sa pozoruje objemné vylučovanie tekutej stolice imitujúcej moč, čo má za následok rozšírenie črevných kľučiek a polyhydrámion (16). Pri starostlivom sonografickom vyšetrení sú tieto markantné znaky viditeľné už prenatálne, podobne ako to bolo u nášho prvého pacienta. Postihnutí jedinci sa zvyčajne rodia s nízkou pôrodnou hmotnosťou, majú nápadné distendované brucho a viditeľnú peristaltiku črevných kľučiek. Nie je zriedkavosťou, že tieto klinické príznaky sa chybné interpretujú ako črevná obštrukcia a môžu viesť k zbytočnej chirurgickej intervencii (13). Skoro po narodení sa objaví profúzna vodnatá hnačka, ktorá sa pre tekutú konzistenciu môže ľahko pomýliť s močom. Falošná „polyúria“ a dehydratácia s typickou poruchou elektrolytov môžu viesť k zámene s Bartterovým syndrómom, tubulopatiou zapríčinenou genetickým defektom Na-K-Cl kotransportéra vedúceho k výrazným stratám chloridov močom. Pacient sa nezriedka môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Protrahované chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako