

Grażyna Krzemień, Agnieszka Szmigielska, Katarzyna Jankowska, Maria Roszkowska-Blaim

# WRODZONA BIEGUNKA CHLOROWA U NOWORODKA IMITUJĄCA NIEDROŻNOŚĆ SMÓŁKOWĄ

## CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA MIMICKING MECONIUM ILEUS IN NEWBORN

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Wrodzona biegunka chlorowa jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie. Najczęściej rozpoznawana jest w Kuwejcie i Arabii Saudyjskiej 1:3200-13 000 urodzeń, w Finlandii 1:30 000-40 000 i w Polsce 1:200 000. Pierwsze objawy choroby pojawiają się już w ciąży. Wodnista biegunka u płodu prowadzi do poszerzenia pętli jelitowych, wielowodzia i przedwczesnego porodu. Do typowych objawów biegunki chlorowej u noworodków należą wzdęcie brzucha, brak smółki, poszerzenie pętli jelitowych i wodnista biegunka, która może być błędnie uznana za moc. Objawy te mogą sugerować niedrożność smółkową lub chorobę Hirschsprunga, czasami są powodem niepotrzebnej interwencji chirurgicznej. Biegunka chlorowa jest rzadką chorobą, dlatego zdarzają się błędne lub opóźnione rozpoznania. Opisano 3-miesięczne niemowlę urodzone przedwcześnie, u którego prenatalne i postnatalne badanie USG wykazało poszerzenie pętli jelitowych. Na podstawie objawów klinicznych – wzdęcia brzucha i braku smółki oraz wyników badań USG wysunięto podejrzenie niedrożności smółkowej. W drugiej dobie życia wykonano laparotomię zwiadowczą, która wykluczyła niedrożność mechaniczną, wyłoniono przetokę jelitową. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiponatremię, hipokaliemię i hipochloremiczną alkalozę metaboliczną. Po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych zamknięto przetokę. Rozpoznanie biegunki chlorowej postawiono w wieku około 3 miesięcy na podstawie typowych objawów klinicznych – utrzymującej się wodnistej biegunki, poszerzenia pętli jelitowych u płodu i noworodka, wcześniactwa oraz badań laboratoryjnych – stężenia chlorków w kale >90 mmol/l, hipokaliemii i hipochloremicznej alkalozы metabolicznej.

**Słowa kluczowe:** wrodzona biegunka chlorowa, biegunka, hipochloremiczna alkalozа metaboliczna, niedrożność smółkowa, zespół Barttera, noworodek

### Abstract

*Congenital chloride diarrhoea is a rare autosomal recessive disease and the diagnosis is frequently delayed. The disease is most common in Saudi Arabia and Kuwait 1:3200-13 000 births, Finland – 1:30 000-40 000, and in Poland – 1:200 000. Congenital chloride diarrhoea begins in fetal life. The main clinical sign is watery diarrhea that in utero leads to dilated bowel loops, polyhydramnios and often premature birth. Newborns have distended abdomens, absence of meconium, dilated bowel loops in ultrasonography and watery diarrhea which can sometimes be mistaken for urine. The absence of meconium and the distended abdomen suggest meconium ileus or Hirschsprung disease and can lead to unnecessary surgical intervention. The article is a report on a 3-months old boy with the history of dilated bowel loops in prenatal ultrasonography, low birth weight and abdominal distention. Because of the suspicion of mechanical bowel obstruction he had laparotomy on the second day of his life. Mechanical obstruction was excluded and enterostomy was performed. Hyponatremia, hypokalemia and metabolic alkalosis were found in laboratory tests. The electrolyte disturbances were corrected and enterostomy was closed after six weeks. The final diagnosis of congenital chloride diarrhea was established two months later, when the patient was admitted to hospital again with severe watery diarrhea, metabolic alkalosis, hypochloreaemia and hypokalemia. The stool chloride concentration was >90 mmol/L. Water and electrolyte deficits had been corrected. The patient was discharged home with supplementation of sodium, potassium and chloride. His follow-up was uneventful. He remains under the care of the pediatric clinic.*

**Key words:** congenital chloride diarrhea, diarrhea, hypochloremic metabolic alkalosis, meconium ileus, Bartter syndrome, newborn

## WSTĘP

Wrodzona biegunka chlorowa (CLD – *congenital chloride diarrhea*, OMIM 214700) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie recesywnie (1, 2). Po raz pierwszy została opisana przez *Gamble'a* i *Darrowa* w 1945 roku jako wrodzona biegunka z towarzyszącą alkalozą (3, 4). Przyczyną choroby jest mutacja genu *SLC26A3* (wcześniej określanego *DRA* – *down regulated in adenoma*) zlokalizowanego na chromosomie 7, kodującego białko biorące udział w wymianie jonu chlorowego ( $\text{Cl}^-$ ) na anion wodorowęglanowy ( $\text{HCO}_3^-$ ) w nabłonku jelita cienkiego i okrężnicy (5, 6, 7). Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 50 mutacji genów odpowiedzialnych za wystąpienie biegunki (2). Częstość występowania biegunki chlorowej różni się w zależności od regionu geograficznego. Najczęściej rozpoznawana jest w Kuwejcie i Arabii Saudyjskiej 1:3200-13 000 urodzeń, w Finlandii 1:30 000-40 000 i w Polsce 1:200 000 (1, 5, 8, 9, 10). Najwyższa częstość występowania w rejonie Zatoki Perskiej jest związana z dość powszechnym w tych krajach zawieraniem związków małżeńskich przez osoby spokrewnione (8, 11). Podstawą rozpoznania wrodzonej biegunki chlorowej jest stwierdzenie stężenia chlorków w kale  $>90$  mmol/L oraz typowych objawów klinicznych i laboratoryjnych (1, 5, 7). Do chwili obecnej opisano na świecie ponad 260 przypadków CLD (6,10).

## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec urodzony z ciąży I, porodu I, siłami natury w 32. tygodniu, z masą ciała 2050 g, na 10 pkt Apgar, rodzice niespokrewnieni. Przebieg ciąży był prawidłowy. W prenatalnym badaniu USG wykonanym bezpośrednio przed porodem stwierdzono poszerzone pętle jelitowe u płodu, w opisie badania brak danych na temat ilości płynu owodniowego. Po urodzeniu stwierdzono wzdęcie brzucha i brak smółki, w badaniu USG jamy brzusznej widoczne były poszerzone pętle jelitowe. Na podstawie objawów klinicznych i badania USG wysunięto podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego. W drugiej dobie życia wykonano laparotomię zwiadowczą – nie znaleziono mechanicznej przeszkody na całym przebiegu jelit, wyłoniono przetokę na jelicie cienkim. Po zabiegu stan ogólny dziecka był ciężki, stosowano wentylację mechaniczną, całkowite żywienie pozajelitowe i antybiotykoterapię (Piperacylinę i Netromycynę). W badaniach laboratoryjnych obserwowano: hiponatremię 117 mmol/L, hipokaliemię 2,7 mmol/L, hipochloremię 82 mmol/L i alkalozę metaboliczną pH – 7,61,  $\text{HCO}_3^-$  – 38 mmol/L, stężenie aldosteronu  $>1000$  pg/ml (n 10-105 pg/ml). Po wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych i gazometrycznych zamknięto przetokę jelitową. W wieku 6 tygodni dziecko wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, z prawidłową gazometrią i jonogramem – Na 135 mmol/L, K 4,4 mmol/L, Cl 94 mmol/L. W domu chłopiec był karmiony mieszanką modyfikowaną, przybywał na wadze. W wieku 10 tygodni został ponownie przyjęty do szpitala rejonowego z powodu odwodnienia i podejrzenia uogólnionego zakażenia. W wykonanych badaniach

laboratoryjnych stwierdzono: alkalozę metaboliczną, hipochloremię, hipokaliemię i podwyższone wskaźniki stanu zapalnego. Z podejrzeniem zespołu Barttera został przeniesiony do Kliniki Nefrologii. Przy przyjęciu stan ogólny chłopca był ciężki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masa ciała – 3850 g (25 centyl), długość – 51 (25 centyl), RR 96/65 mmHg, wzmożone napięcie mięśniowe, drżenia kończyn górnych, zaciśnięte piąstki, wysuwanie języka, podsychnające śluzówki jamy ustnej, tachykardię, blizny po zabiegach operacyjnych na skórze brzucha. Wykonane badania laboratoryjne krwi wykazały: sód 139 mmol/L, potas 3,1 mmol/L, chlorki 83 mmol/L, mocznik  $<4,0$  mg/dl, kreatynina 0,1 mg/dl, hemoglobina 8,2 g/dl, CRP 17,7 mg/dl (n do 1,0 mg%), w gazometrii kapilarnej pH – 7,66,  $\text{HCO}_3^-$  49,6 mmol/L, BE + 29,0 mmol/L; stężenia wapnia, fosforu, magnezu, glukozy, kwasu moczowego, albumin, enzymów wątrobowych były prawidłowe, stężenie kortyzolu w surowicy 12,3 ug/dl (n 6,2-19,4 ug/dl), aldosteronu 1198,4 pg/ml (n 10-105 pg/ml), aktywność reninowa osocza  $>37$  ng/ml/h, w porcji moczu stężenie sodu 20 mmol/L (n 15-20 mmol/L), potasu 3,7 mmol/L (n 15-20 mmol/L), chloru  $<5,0$  mmol/L (n 15-20 mmol/L), wydalanie wapnia i magnezu w dobowej zbiorce moczu prawidłowe, pH kału 6, stężenie sodu w kale 27 mmol/L, potasu 71 mmol/L, chloru 95 mmol/L (n 6-17 mmol/L), badanie mikroskopowe kału prawidłowe (11). USG przecięmiązkowe, jamy brzusznej i rtg klatki piersiowej były prawidłowe, w teście potowym chlorki 40,7 mEq/l. Z posiewu kału uzyskano wzrost *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumoniae* ESBL (-) i *Staphylococcus* MSSA, posiew krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego były ujemne. W leczeniu zastosowano cefuroksym, 15% KCl i 10% NaCl, z powodu niedokrwistości podawano Ferrum lek i witaminy krwiotwórcze. Po uzyskaniu wyniku badania chlorków w kale, kontynuowano suplementację sodu, potasu i chloru dostosowując ją do wyników jonogramu, włączono omeprazol (1 mg/kg/dobę). Na podstawie objawów laboratoryjnych i przebiegu klinicznego choroby rozpoznano wrodzoną biegunkę chlorową. Chłopiec pozostaje pod opieką poradni gastroenterologicznej.

## OMÓWIENIE

Wrodzona biegunka chlorowa jest najczęstszą przyczyną biegunki sekrecyjnej u niemowląt z prawidłową budową kosmków oraz krypt jelitowych (1, 12). Wodnista biegunka występuje bezpośrednio po urodzeniu (3). Stężenie chlorków w kale wynosi  $>90$  mmol/L i u dzieci powyżej 3. miesiąca życia jest wyższe niż suma stężeń sodu i potasu (4, 5, 7). Warunkiem postawienia właściwego rozpoznania jest oznaczenie stężenia chlorków w kale u pacjentów prawidłowo nawodnionych i wyrównanych elektrolitowo. U nie leczonych i bardzo odwodnionych dzieci stężenie chlorków może być niskie – poniżej 40 mmol/L (1, 3, 6). Przyczyną biegunki jest defekt wymiennika  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , który powoduje upośledzenie wchłaniania z przewodu pokarmowego jonu chlorowego i sekrecji do światła jelita anionu wodorowęglanowego. Prowadzi to do alkalozy hipochloremicznej i hipokaliemii. Zmniejszenie

sekrecji  $\text{HCO}_3^-$  powoduje zakwaszenie treści jelitowej. Wtórnie hamuje to wchłanianie jonu sodowego ( $\text{Na}^+$ ) z przewodu pokarmowego i sekrecję do światła jelita jonu wodorowego ( $\text{H}^+$ ) przez wymiennik  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Wysokie stężenie elektrolitów w świetle jelita wywołuje biegunkę ze znaczną utratą sodu i wody. Hiponatremia i hipowolemia prowadzą do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wtórny hiperaldosteronizm jest przyczyną zwiększonej resorpcji sodu w cewkach nerkowych i sekrecji potasu do światła cewek, co nasila hipokaliemię i alkalozę metaboliczną (7, 8, 9, 12).

Pierwsze objawy choroby ujawniają się już w ciąży. Wodnista biegunka u płodu prowadzi do poszerzenia pętli jelitowych płodu, wielowodzia i przedwczesnego porodu (3, 4, 6). Wielowodzie jest widoczne w prenatalnym badaniu USG pod koniec drugiego trymestru ciąży (1). Narastanie wielowodzia może być wskazaniem do terapeutycznych amniopunkcji. Pomocny w różnicowaniu przyczyn poszerzenia jelit u płodu jest badanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (7). Do typowych objawów CLD u noworodków należą wzdęcie brzucha, brak smółki i poszerzenie pętli jelitowych w badaniu USG jamy brzusznej (5, 12). Objawy te mogą sugerować niedrożność smółkową u noworodka z mukowiscydozą lub chorobę Hirschsprunga (2, 4). Brak smółki po porodzie jest związany z występowaniem wodnistej biegunki u płodu (1, 3). U większości noworodków z CLD obserwuje się nasiloną hiperbilirubinemię (3, 5, 11). U opisanego dziecka prenatalne badanie USG wykazało poszerzenie pętli jelitowych, nie podano jednak informacji na temat ilości płynu owodniowego, co mogło utrudnić rozpoznanie choroby. W badaniu USG jamy brzusznej wykonanym po urodzeniu utrzymywało się poszerzenie światła jelit. Opierając się na objawach klinicznych – wzdęcie brzucha i brak smółki oraz wynikach badań USG, wysunięto podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego. W drugiej dobie życia wykonano laparotomię, na podstawie której wykluczono niedrożność mechaniczną, wyłoniono przetokę jelitową. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiponatremię, hipokaliemię, alkalozę metaboliczną, wysokie stężenie reniny i aldosteronu. Po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych zamknięto przetokę. W wieku 6 tygodni dziecko wypisano do domu z prawidłowymi stężeniami sodu, potasu i chloru.

Biegunka chlorowa jest rzadko występującą chorobą, dlatego zdarzają się błędne lub opóźnione rozpoznania w wieku kilku miesięcy, a nawet kilkunastu lat (2, 5, 8, 11, 12). Wodnista biegunka u dziecka może zostać niezauważona. Stosowanie pieluch o dużej chłonności może maskować obecność biegunki. Czasami wodniste stolce można błędnie uznać za mocz, co prowadzi do zaniżenia rzeczywistego nasilenia biegunki (3, 6). W następstwie biegunki dochodzi do odwodnienia, które z kolei powoduje zmniejszenie ilości i objętości oddawanych stolców i czyni rozpoznanie biegunki jeszcze trudniejszym (1). Opóźnione rozpoznanie i leczenie choroby prowadzi do upośledzenia rozwoju fizycznego i psychoruchowego dziecka (4, 5, 11). Zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne związane z niedożywieniem mają wpływ na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, czynność wątroby

oraz układ immunologiczny i mogą doprowadzić do zgonu dziecka (1, 3, 6, 12). Długo utrzymujące się stany odwodnienia u dzieci z nierozpoznaną biegunką chlorową prowadzą do szklwienia i rozlanego stwardnienia kłębuszków nerkowych oraz zmian w tętniczkach nerkowych. Powoduje to pojawienie się białkomoczu, nadciśnienia tętniczego i rozwój przewlekłej choroby nerek u starszych dzieci i dorosłych (3, 12). *Al-Hamad* (8) opisała 3 dzieci, u których CLD współistniała z różnymi chorobami nerek: z wrodzonym zespołem nerczycowym, z hipoplazją nerek i z nefrokalcynozą. U pierwszego z dzieci w wieku 5 lat i 10 miesięcy doszło do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, u drugiego w wieku 13 lat.

Alkalozą metaboliczną z hipochloremią i hipokaliemią rzadko występuje w okresie niemowlęcym. Najczęstszą przyczyną jest zespół Barttera – tubulopatia charakteryzującą się hipokaliemią, hipochloremią, alkalozą metaboliczną, wysokim stężeniem reniny i aldosteronu, prawidłowym ciśnieniem tętniczym i zwiększonym wydalaniem w moczu sodu, potasu i chloru (6, 12, 13). Stany chorobowe, w których występuje hipoelektrolitemia, alkalozą metaboliczną i wykładniki biochemiczne, jak w zespole Barttera, ale bez współistniejącej patologii cewek nerkowych określane są mianem „rzekomego” zespołu Barttera. Najczęstszą przyczyną „rzekomego” zespołu są mukowiscydoza i pylorostenozą, rzadziej cykliczne wymioty, diuretyki pętlowe, aminoglikozydy, środki przeczyszczające, wlewy prostaglandyn u noworodków z wadami serca przewodozależnymi i biegunka chlorowa (1, 2, 11, 13). U opisanego pacjenta rozpoznanie biegunki chlorowej postawiono w wieku około 3 miesięcy na podstawie stężenia chlorków w stolcu  $>90$  mEq/l i typowych objawów klinicznych – wodnistej biegunki, poszerzenia pętli jelitowych u płodu i noworodka oraz laboratoryjnych – hipokaliemii, hipochloremii, alkalozą metaboliczną. W różnicowaniu przyczyn alkalozą metaboliczną i zaburzeń elektrolitowych brano pod uwagę zespół Barttera, który wykluczono na podstawie niskiego stężenia potasu i chloru w moczu oraz mukowiscydozę, którą wykluczono na podstawie prawidłowego screeningu noworodkowego i testu potowego.

Leczenie biegunki chlorowej jest objawowe i polega na suplementacji  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  w postaci  $\text{NaCl}$  i  $\text{KCl}$  oraz podaży odpowiedniej ilości płynów (3, 9). U dzieci w pierwszych trzech latach życia zalecana dawka chlorków wynosi 6-8 mmol/kg/db w proporcji  $\text{NaCl} : \text{KCl} = 2:1$ , u starszych dzieci zwykle wystarczają niższe dawki 3-4 mmol/kg/dobę (5, 6, 7). Im później postawione rozpoznanie CLD tym konieczna jest większa suplementacja jonów (11). Suplementacja  $\text{NaCl}$  i  $\text{KCl}$  nie ma wpływu na ilość i objętość oddawanych stolców, jednak utrzymanie prawidłowego stężenia elektrolitów i równowagi kwasowo-zasadowej pozwala na prawidłowy wzrost i rozwój dziecka (1, 3). W leczeniu CLD podejmowane są próby stosowania inhibitora pompy protonowej (omeprazol), który poprzez hamowanie sekrecji chloru przez błonę śluzową żołądka, zmniejsza utratę chloru ze stolcami. U części dzieci prowadzi to do zmniejszenia ilości i objętości stolców (4, 5, 6, 7). W celu



zmniejszenia zapotrzebowania na potas stosowany jest spironolakton, który antagonizuje działanie aldosteronu (8). Dziecko z biegunką chlorową wymaga monitorowania przyrostów masy ciała i wzrostu, diety, kontroli ilości przyjmowanych płynów, oznaczania stężenia elektrolitów w surowicy i stężenia chlorków w moczu. Brak lub bardzo niskie stężenie chlorków w moczu świadczy o niedostatecznej suplementacji doustnej. Achloriduria jest obserwowana u pacjentów ze stężeniem chlorków w surowicy <96 mmol/L (3). Zakażenie lub wymioty mogą być przyczyną gwałtownego pogorszenia stanu ogólnego dziecka, nasilonej hipoelektroliemii i alkalozji metabolicznej (5).

W podsumowaniu należy podkreślić, że dziecko urodzone przedwcześnie z biegunką, hipokaliemią i hipochloremiczną alkalozją metaboliczną, u którego prenatalnie stwierdzono poszerzenie pętli jelitowych oraz wielowodzie powinno być diagnozowane w kierunku wrodzonej biegunki chlorowej.

#### PIŚMIENICTWO

1. Eđritas Ő., Dalagic B., Wedenoja S.: Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as Bartter syndrome. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2011, 22 (3), 321-323.
2. Hong J., Seo J., Ko J., Cheong H., Choi J., Lee J., Seo J.: Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics. *Eur. J. Pediatr.*, 2013, 172, 545-550.
3. Holomberg C., Perheentupa J., Launiala K., Hallman N.: Congenital chloride diarrhoea. *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 255-267.
4. Nickavar A.: Congenital Chloride Diarrhea: A case Report. *Iran J. Ped.*, 2007, Vol 17 (2), Pp:179-182.
5. Höglund P., Holomberg C., Sherman P., Kere J.: Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic background of the disease: implication for early diagnosis and treatment. *Gut*, 2001, 48, 724-727.
6. Őzbay Hoşnut F., Karadađ Őncel E., Őncel M., Őzcay F.: A Turkish case of congenital chloride diarrhea with SLC26A3 gene (c.2025\_2026insATC) mutation: Diagnostic pitfalls. *Turk. J. Gastroenterol.*, 2010, 21(4), 443-447.
7. Pieroni K., Bass D.: Proton Pump Inhibitor Treatment for Congenital Chloride Diarrhea. *Dig. Dis. Sci.*, 2011, 56, 673-676.
8. Al-Hamad N., Al-Eisa A.: Renal abnormalities in congenital chloride diarrhea. *Saudi Med. J.*, 2004, Vol. 25 (5), 651-655.
9. Dechant M., Wedenoja S., Höglund P., Prange-Smidt S., Zimmer K., Heckmann M.: Follow-up of child with congenital chloride diarrhoea caused by novel mutation. *Acta Paediatr.*, 2012, 101, 256-259.
10. Höglund P., Auranen M., Socha J. et al.: Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 63, 760-768.
11. Al Bishi L., Al Toonisi M.: Congenital chloride diarrhea: late presentation. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 2011, 2, 35-38.
12. Igrutinovic Z., Peco-Antic A., Radlovic N., Vuletic B., Markovic S., Vujic A., Raškovi ć Z.: Pseudo-Bartter Syndrome in an Infant with Congenital Chloride Diarrhoea. *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2011, Sep-Oct; 139 (9-10), 677-680.
13. Sands D., Walicka-Serzysko K., Milanowski A.: Alkalozja metaboliczna u dzieci chorych na mukowiscydozę. *Pediatr. Pol.*, 2009, 84 (1), 30-33.

---

#### Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

#### Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.  
The Authors declare no conflict of interest.

**Nadesłano/Received:** 10.07.2013 r.

**Zaakceptowano/Accepted:** 6.08.2013 r.

**Dostępne online /Published online**

---

Adres do korespondencji:

Grażyna Krzemień

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel./fax: (22) 52-27-496, (22) 62-19-863

e-mail: grazyna.krzemien@litewska.edu.pl