

56

BARTTEROV SINDROM

Bartterov sindrom je opći pojam za skupinu rijetkih genetskih poremećaja kod kojih postoje specifični defekti u funkciji bubrega. Ti defekti narušavaju sposobnost bubrega da reapsorbiraju sol i uzrokuju neravnotežu u različitim koncentracijama elektrolita i tekućine u tijelu. Zahvaćeni elektroliti su prvenstveno mineralne soli kao što su kalij, kalcij, magnezij, natrij i klorid. Simptomi i težina Bartterovog sindroma razlikuju se od osobe do osobe, i mogu varirati od blagih do teških. Dob pojave očitih simptoma može varirati od prije rođenja do odrasle dobi. Bartterov sindrom uzrokovan je promjenama (mutacijama) u jednom od nekoliko različitih gena. Liječenje je usmjereno na ispravljanje neravnoteže elektrolita korištenjem suplemenata i određenih lijekova kao što su nesteroidni lijekovi protiv upale (NSAID) i diuretici.

Uvod

Bartterov sindrom prvi je opisao u medicinskoj literaturi dr. Frederic Bartter 1960-ih godina. Tijekom godina korištena je različita terminologija za opisivanje ovih poremećaja. Neki istraživači klasificiraju ove poremećaje na temelju njihovog kliničkog izgleda, dok ih drugi klasificiraju na temelju temeljnog mutiranog gena. Različita terminologija i sustavi

klasifikacije mogu biti zbunjujući. Bartterov sindrom može se različito klasificirati kao bubrežna tubulopatija (jer su zahvaćene određene male cijevi unutar bubrega), poremećaj trošenja soli (jer oboljele osobe izlučuju prevelike količine soli), tubulopatija koja uključuje gubitak soli i kanalopatija (jer su zahvaćeni ionski kanali u bubrežima). Iako se Bartterov sindrom može podijeliti na podtipove na temelju temeljnog gena ili simptomatologije, postoji značajno preklapanje simptoma i prezentacije bolesti među podtipovima, a Bartterov sindrom se najbolje može smatrati spektrom bolesti koje uzrokuje nekoliko različitih genskih mutacija. Najčešći sustav klasifikacije ovih poremećaja temelji se na prethodno navedenoj genetskoj mutaciji. Termin antenatalni (prije rođenja) Bartterov sindrom odnosi se na one slučajeve koji se javljaju prije rođenja i obično se povezuje s tipovima 1, 2, 4a i 4b. Ovi se poremećaji ponekad nazivaju i hiperprostaglandin E sindromi jer su povezani s povišenim razinama spojeva poznatih kao prostaglandini, koji djeluju kao signalne molekule u našem tijelu. Bartterov sindrom tipa 3 ponekad se naziva i klasični Bartterov sindrom. Gitelmanov sindrom, koji ima značajno kliničko preklapanje s Bartterovim sindromom, osobito tipom

3, ponekad se grupira s Bartterovim sindromom. Nacionalna organizacija za rijetke poremećaje (NORD) ima zasebno izvješće o Gitelmanovom sindromu.

Znakovi i simptomi

Dob početka, ozbiljnost i specifični simptomi povezani s Bartterovim sindromom mogu se uvelike razlikovati od osobe do osobe, čak i među osobama koje imaju isti podtip. Neki pojedinci mogu imati blage slučajeve; drugi mogu doživjeti teške, potencijalno po život opasne komplikacije pri rođenju.

Općenito, Bartterovi sindromi tipa 1, 2, 4a i 4b povezani su s ranom (prije rođenja) dobi početka i težim simptomima. Bartterov sindrom tipa 3 također se može pojaviti prije rođenja, ali obično s blažim simptomima (vidjeti niže) i mnogi pacijenti s ovim podtipom u dojenačkoj dobi ili ranom djetinjstvu imaju problema s rastom. Međutim, to nije univerzalno, apsolutno pravilo i postoje iznimke. Stoga oboljele osobe možda neće imati sve simptome o kojima se govori u nastavku, a određeni simptomi koji su češći s jednim podtipom Bartterovog sindroma mogu se pojaviti u drugom podtipu. Važno je napomenuti da je svaki slučaj

jedinstven i da će napredovati svojim tijekom.

Većina medicinskih izvora koristit će specifičnu terminologiju za opisivanje neravnoteže elektrolita koja karakterizira Bartterove sindrome. Ovi se izrazi odnose na nalaze laboratorijskih pretraga, a ne na specifične simptome. Takvi pojmovi uključuju niske razine kalija u krvi (hipokalemija), niske razine klorida u krvi (hipokloremija), višak alkalne razine u tijelu (metabolička alkalozna), visoke razine renina u krvi (hiperreninemija) i visoke razine aldosterona u krvi (hiperaldosteronemija).

Simptomi se mogu značajno razlikovati. Neke oboljele osobe mogu imati samo blage simptome. Uobičajeni simptomi uključuju slabost mišića, grčeve i umor. Mogu se pojaviti i pretjerana žeđ (polidipsija), prekomjerno mokrenje (poliurija) i potreba za noćnim mokrenjem (nikturija). Unatoč prekomjernom unosu tekućine, učestalo mokrenje može dovesti do dehidracije. Neka djeca mogu žudjeti za soli. Dodatni simptomi koji se mogu pojaviti uključuju zatvor, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu, letargiju i opći osjećaj lošeg zdravlja. Kako djeca rastu, njihova stopa rasta može biti ispod onoga što bi se očekivalo na temelju njihove dobi i spola (zaostajanje u rastu). Ako se ne liječe, oboljeli pojedinci mogu biti niži nego što bi se očekivalo u odrasloj dobi (niskog rasta). Kod neke djece može se pojaviti kašnjenje u postizanju razvojnih prekretnica (kašnjenje u razvoju).

Znakovi i simptomi prenatalnih Bartterovih sindroma, također poznatih kao Bartterovi sindromi 1 i 2 i Bartterovi sindromi 4a i 4b, mogu

se vidjeti prije rođenja (antenatalno razdoblje). Abnormalna funkcija bubrega u maternici može dovesti do prekomjerne proizvodnje urina i abnormalnog nakupljanja amnijske tekućine oko fetusa u razvoju (polihidramniji). Porod je često prijevremen. U razdoblju nakon rođenja, oboljela dojenčad može doživjeti prekomjerno mokrenje (poliurija) i po život opasne epizode groznice i dehidracije. Također se može javiti povraćanje i proljev. Poseban oblik je Bartterov sindrom tipa 5: manifestira se viškom amnijske tekućine (hidramnion), što je tipično teško stanje i dovodi do prijevremenog poroda. U nekim slučajevima, porod je tako prijevremen da beba ne može preživjeti izvan majčine utrobe. Ipak, unutar nekoliko tjedana nakon rođenja svi bubrežni simptomi visokog izlučivanja mokraće i gubitka elektrolita spontano se povlače bez potrebe za liječenjem. Gen koji je u osnovi ovog stanja nalazi se na X-kromosomu, pa se Bartterov sindrom tipa 5 javlja pretežno u dječaka.

Neka oboljela dojenčad može imati karakteristične crte lica, uključujući trokutasto lice, istaknuto čelo, velike oči, istaknute, šiljate uši i izraz „durenja“ zbog spuštenih kutova usta. U nekim slučajevima, ove osebujne značajke mogu izostati ili su tako blage da prođu nezapaženo. Oboljela dojenčad možda neće rasti i dobivati na težini kako bi se očekivalo na temelju dobi i spola (neuspjeh u razvoju). Kašnjenje i zaostajanje u rastu mogu se promatrati u odnosu na dob oboljele djece, a konačna visina odrasle osobe može biti niža nego što bi se inače očekivalo (nizak rast).

Kod nekih osoba koje imaju značajnu neravnotežu elektrolita mogu se razviti teške komplikacije, kao što

su nepravilni otkucaji srca (srčane aritmije) ili slabost mišića (paraliza). Iako su rijetke, ako se ne liječe, ove srčane aritmije mogu potencijalno napredovati i uzrokovati iznenadni zastoj srca i potencijalno iznenadnu smrt.

Bolesnici s Bartterovim sindromom tipa 1 i 2 obično imaju povišene razine kalcija u mokraći što može dovesti do taloženja kalcija u bubrežima (nefrokalciinoza). U blagim slučajevima možda neće biti povezanih simptoma ili će simptomi biti blagi, uključujući krv u mokraći, povraćanje ili groznicu. Oboljele osobe mogu izlučivati kamenje sačinjeno od kalcija. Nakupljanje kalcija (kalcifikacija) u bubrežima može na kraju utjecati na funkciju bubrega.

Kod Bartterovog sindroma tipova 4a i 4b, oboljela dojenčad ne čuje od rođenja zbog oslabljene sposobnosti slušnih živaca da prenesu senzorne podatke u mozak (urođena senzorneuralna gluhoća).

U nekim slučajevima je također zahvaćen kognitivni i motorički razvoj, a kod oboljele djece može se javiti kašnjenje u postizanju određenih razvojnih prekretnica. To je vjerojatno povezano sa stupnjem prijevremenog poroda.

Uzroci

Bartterovi sindromi su uzrokovani recesivnim mutacijama u genu SLC12A1 (tip 1), genu KCNJ1 (tip 2), genu CLCNKB (tip 3), genu BSND (tip 4A), ili i genu CLCNKA i genu CLCNKB (tip 4B). Geni daju upute za stvaranje proteina koji igraju ključnu ulogu u mnogim funkcijama tijela. Kada dođe do mutacije gena, proteinski proizvod može biti neispravan, neučinkovit ili odsutan. Ovisno o funkcijama određenog proteina, to može utjecati

na mnoge organske sustave tijela. Bartterov sindrom se nasljeđuje autosomno recesivno, osim tipa 5, koji se nasljeđuje u X-vezanoj recesivnoj materiji.

Većina genetskih bolesti određena je statusom dviju kopija gena, jedne koja se dobiva od oca i jedne koja se dobiva od majke. Recesivni genetski poremećaji javljaju se kada pojedinac naslijedi dvije abnormalne kopije gena, po jednu od svakog roditelja. Ako osoba naslijedi jednu normalnu kopiju i jednu kopiju za bolest, osoba će biti nositelj bolesti, ali obično neće pokazivati simptome. Rizik da

dva roditelja koji su nositelji bolesti prenesu izmijenjeni gen i imaju dijete koje boluje od ove bolesti iznosi 25 % za svaku trudnoću. Rizik da se dobije dijete koje je nositelj poput roditelja iznosi 50 % za svaku trudnoću. Šansa da dijete primi normalne gene od oba roditelja iznosi 25 %. Rizik je jednak za muškarce i žene.

To je međutim drugačije za X-vezani Bartterov sindrom tipa 5, jer dječak ima samo jedan X-kromosom, koji nasljeđuje od majke. Ako je majka nositelj mutacije u genu *MAGED2*, tada postoji rizik od 50 % da će je prenijeti na svoju djecu. Ako je

prenese na kćer, tada će i ona biti nositelj, jer kćer nasljeđuje i normalnu kopiju gena *MAGED2* na X-kromosomu koji prima od oca. Ali ako je prenese na dječaka, tada će on bolovati od ove bolesti, s obzirom na to da nema drugu normalnu kopiju jer Y-kromosom prima od oca. Vrlo rijetko i djevojčice koje su nositelji mogu imati manifestacije bolesti, ali tipično mnogo blaže nego kod dječaka.

Većina gena uključenih u Bartterov sindrom proizvodi (kodira) proteine koji su potrebni za pravilnu funkciju bubrega.