



Un caso di Sindrome di Bartter ad esordio prenatale

Stefania Perrini, Stefania Longo, Ida Sirgiovanni, Alessandra Rossi Ricci,
Giulia Ruffinazzi, Roberta Maragliano

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Un caso di Sindrome di Bartter ad esordio prenatale

La sindrome di Bartter ad esordio prenatale è una rara tubulopatia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da *polidramnios* idiopatico, poliuria fetale ed elevati livelli di cloruro di sodio nel liquido amniotico. Essa si associa ad alcalosi metabolica ipocaliemica con elevati livelli plasmatici di renina ed aldosterone e bassi valori di pressione arteriosa. La sindrome di Bartter è correlata a mutazioni a carico di diversi trasportatori dell'ansa di Henle. Riportiamo il caso di un neonato con sindrome di Bartter ad esordio prenatale trattato con beneficio con supplementazione di sodio e di potassio.

Antenatal Bartter's Syndrome: a case report

Antenatal Bartter Syndrome (ABS) is a rare autosomic recessive tubulopathy characterized by idiopathic hydramnios, fetal polyuria and elevated levels of amniotic chloride. It is associated with hypokalemic metabolic alkalosis with high renin and aldosterone plasma concentration with low or normal blood pressure. Bartter Syndrome is related to mutations affecting several transporters in the loop of Henle. We report an infant with antenatal Bartter syndrome, who improved with potassium and sodium supplements.

Introduzione

La sindrome di Bartter consiste in un gruppo di malattie rare a trasmissione autosomica recessiva, con un'unica patofisiologia caratterizzata da una grave diminuzione o perdita dell'assorbimento di sali nella porzione ascendente dell'ansa di Henle. Il fenotipo caratteristico del Bartter è la perdita renale di sali, l'alcalosi metabolica ipocaliemica ed elevati valori di renina e aldosterone con valori pressori normali o bassi, anche se sono state osservate variazioni fenotipiche. Molti individui col Bartter hanno anche un'elevata escrezione urinaria di calcio che può condurre a nefrocalcinosi.

Le due forme antenatali (tipo 1 e 2) e la forma classica tipo 3 sono causate da mutazioni che colpiscono tre diversi geni, SLC12A1, KCNJ1 e CLCNKB espressi nel tratto ascendente dell'ansa di Henle e codificano rispettivamente per il cotrasportatore $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (NKCC2) e per i canali renali del potassio (ROMK) e del cloro (ClCKb) [1]. Le forme infantili di tipo 4A e 4B caratterizzate

dall'associazione con sordità neurosensoriale sono dovute rispettivamente alla mutazione del gene BSND ed alla simultanea presenza di mutazione dei geni CLCNKA e CLCNKB. La sindrome di Gitelman è una variante della sindrome di Bartter causata da una mutazione a carico del cotrasportatore tiazide sensibile Na⁺/2Cl⁻ (SLC12A3)

A differenza della forma classica e della sindrome di Gitelman le varianti prenatali della sindrome di Bartter sono caratterizzate da interessamento tubulare renale che colpisce entrambi i reni e da importanti manifestazioni sistemiche che si evidenziano già in utero con marcata poliuria fetale che conduce a severo *polidramnios* e parto prematuro [2].

Caso Clinico

Il piccolo A. nasce alla 27^o settimana +5 giorni da taglio cesareo per grave *polidramnios*; peso alla nascita 1430 gr (>97^o centile).

Anamnesi gravidica: riscontro ecografico alla 16^o settimana di gestazione di imponente *polidramnios* che rende necessarie numerose punture evacuative, per un totale di 5 litri di liquido amniotico estratto. Tentativo terapeutico con indometacina alla madre, interrotto per comparsa di gestosi; successiva cesarizzazione materna, previa profilassi RDS con due dosi di betametasona.

Anamnesi familiare: padre affetto da IDDM in terapia insulinica.

APGAR alla nascita: 1' = 6, a 5' = 7. Intubato dopo 30 min e posto in SIMV con FIO₂ = 60%, somministrate 2 dosi di surfattante (Curosurf: 1^o dose 200mg/Kg; 2^o dose 100mg/Kg, a distanza di 12 ore).

- In 2^a giornata di vita viene sottoposto a terapia farmacologica con ibuprofene (2 dosi) per la chiusura del dotto di Botallo.
- In 3^a giornata presenta secrezioni ematiche dal *portex* e quadro clinico e radiografico suggestivi per emorragia polmonare trattata con adrenalina e ventilazione HFO per 48 ore.
- In 7^a giornata estubazione con necessità di sostegno ventilatorio in nCPAP (modalità *Infant Flow*) fino alla 9^a giornata di vita.
- Nutrizione parenterale totale associata in 4^a giornata a *minimal enteral feeding*, gradualmente incrementata e discretamente tollerata, con sospensione NPT in 17^a giornata.
- In 9^a giornata comparsa di iponatremia spiccata (104 mEq/l), ipokaliemia (2.4 mEq/l) e ipocloremia (69 mEq/l). Nonostante la supplementazione sostenuta con NaCl (fino a 12mEq/Kg/die) e KCl (fino a 5 mEq/Kg/die), nei giorni successivi la diselettrolitemia si corregge con difficoltà. Si evidenzia inoltre una latente ipercalcemia con valori di calcio totale fino a 11.6 mg/dl.
- Dalla 2^a settimana comparsa di meteorismo intestinale con addome a tratti notevolmente disteso ed alvo tendenzialmente stitico.

Gli esami ematochimici e i dosaggi ormonali consentono di escludere una sindrome da inappropriata secrezione di ADH, un *deficit* di 17OHP e un malfunzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Si evidenzia invece una iper-reninemia e iperaldosteronismo non associato ad ipertensione arteriosa. La raccolta urine delle 24 ore mostra ipercalciuria con rapporto molare urinario calcio/creatinina <0.27.

Ecografia cerebrale: in 12^a giornata segni di IVH di 1^o grado bilaterale.

Ecografia renale: nei limiti della norma fino alla 3^o settimana di vita. Successiva comparsa di importante nefrocalcosi bilaterale più grave a carico del rene destro.

La consulenza nefrologica pediatrica ha confermato il sospetto diagnostico di una forma prenatale di sindrome di Bartter [2-3], il piccolo ha proseguito la terapia di supplementazione orale con NaCl e KCl con buon compenso elettrolitico e controllo dell'alcalosi metabolica. All'età corretta di 3 mesi non si è ancora resa necessaria la terapia con indometacina [4]. Non sono stati segnalati episodi di ipopotassemia né di ileo paralitico, la nefrocalcinosi renale non è progredita ed A. presenta un accrescimento ponderale soddisfacente intorno al 25-50°centile. Sono in corso le indagini genetiche del caso per stabilire se si tratta del tipo 1 o 2 prenatale.

Conclusioni

Ohlsson *et al* [2] riferiscono la comparsa del polidramnios in feti affetti tra la 24 e la 30 settimana di EG. Nel nostro caso il sintomo *polidramnios* si è reso evidente ancora più precocemente; il suo esordio drammatico, già alla 16^a settimana di gravidanza, e la mancata risposta alla terapia con punture evacuative e con indometacina, dovevano forse indirizzare verso una diagnosi prenatale di tale patologia. L'analisi del liquido amniotico avrebbe potuto evidenziare alti livelli di cloro [5].

D'altra parte la grave e precoce sintomatologia, già nei primi giorni di vita, non giustificabile con la sola diselettrolitemia della prematurità, è stata indicativa per una alterazione del riassorbimento renale tubulare di NaCl.

È interessante sottolineare anche la presenza di distensione addominale con difficoltà all'alimentazione, come da ileo paralitico, regredito, nel nostro caso, con supplementazione di potassio. In letteratura è riportato il caso di un paziente deceduto ad 1 mese per insorgenza di enterite necrotizzante.

Il buon accrescimento ponderale e la diminuzione del fabbisogno della supplementazione con potassio cloruro ci fa pensare ad una forma autosomica recessiva a ridotta penetranza anche se l'età del piccolo paziente induce ad una prudenza prognostica in tal senso. La diagnosi precoce consente in questi bambini di ridurre i danni renali e riduce il rischio di insufficienza renale cronica nelle età successive.

Bibliografia

1. Bettinelli A, Tedeschi S. Hipokalemia and hypomagnesemia of hereditary renal tubular origin. Bartter and Gitelman Syndromes. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2003;74:163-167.
2. Ohlsson A, Sieck U, Cumming E, et al. A variant of Bartter's Syndrome associated with hydramnios, prematurity, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Acta Paediatr. Scand* 1984;73:868-874.
3. Vargas R, Poussou E. Novel Molecular Variants of the Na-K-2Cl Cotransporter Gene are responsible for Antenatal Bartter Syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;62:1332-1334.
4. Mourani CC, Sanjad SA, Aktatcherian CY, et al. Bartter Syndrome in a neonate: early treatment with indometacin. *Pediatr Nephrol* 2000;14(2):143-141.
5. Dane B, Dane C, Aksoy F, et al. Antenatal Bartter syndrome: analysis of two cases with placental findings. *Fetal Paediatr Pathol* 2010;29(3):121-126.