

ANGELA CIUNTU^{1,3}, NINEL REVENCO^{1,3}, JANA BERNIC^{2,3},
ANA MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2}

DEREGLĂRI ALE METABOLISMULUI ELECTROLITIC LA UN COPIL CU SINDROM BARTTER: CAZ CLINIC ȘI REVIUL LITERATURII

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie,
ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

DISORDERS OF ELECTROLYTIC METABOLISM IN A CHILD WITH BARTTER SYNDROME: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Key words: hereditary tubulopathies, Bartter syndrome, hypokalemia, metabolic alkalosis.

Bartter syndrome is a rare primary hereditary tubulopathy with an autosomal recessive transmission mechanism affecting the absorption of salts in the ascending segment of the Henle loop, manifested by hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis, hyperreninemic hyperaldosteronism with normal or low blood pressure, hyperplasia of the juxtaglomerular system and increased urinary excretion of chlorides. The authors review data from the literature and present the clinical case of a 5-year-old female patient diagnosed with Bartter syndrome. The onset of the disease at the age of 3 months with repeated vomiting, severe dehydration, hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia, hypercalciuria, metabolic alkalosis, the diagnosis being established by the molecular-genetic method. The clinical diagnosis of Bartter syndrome by genetic testing is an essential condition for the early initiation of substitution therapy, which directly contributes to improving the patient's quality of life.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЭЛЕКТРОЛИТОВ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ БАРТТЕРА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Ключевые слова: наследственные тубулопатии, синдром Барттера, гипокалиемия, метаболический алкалоз.

Синдром Барттера - редкая первичная наследственная тубулопатия с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, обусловленная дефектом реабсорбции солей в восходящем сегменте петли Генле, проявляющаяся гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, гиперренинемическим гиперальдостеронизмом при нормальном или пониженном артериальном давлении, гиперплазией юкстагломерулярного аппарата и усиленным выведением хлоридов с мочой. Авторы изучили данные из литературы и представляют клинический случай 5-летней пациентки с диагнозом синдрома Барттера. Дебют заболевания в возрасте 3 месяцев с повторной рвотой, сильным обезвоживанием, гипонатриемией, гипокалиемией, гипохлоремией, гиперкальциурией, метаболическим алкалозом, с постановкой диагноза посредством молекулярно-генетического метода. Подтверждение диагноза синдрома Барттера с помощью генетического тестирования является важным условием для раннего начала заместительной терапии, которая напрямую способствует улучшению качества жизни пациента.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: tubulopatii ereditare, sindromul Bartter, hipokaliemie, alcaloză metabolică.

Sindromul Bartter reprezintă o tubulopatie ereditară primară rară, cu mecanism de transmitere autozomal recesiv, cu afectarea absorbției de săruri la nivelul segmentului ascendent al ansei Henle, manifestată prin hipokaliemie, hipocloremie, alcaloză metabolică, hiperaldosteronism hiperreninemic cu tensiune arterială normală sau scăzută, hiperplazia

aparaturii juxtaglomerular și creșterea excreției urinare de cloruri. Autorii efectuează o trecere în revistă a datelor din literatura de specialitate și prezintă cazul clinic al unui pacient de sex feminin în vârstă de 5 ani, diagnosticat cu sindrom Bartter. Debutul bolii la vârsta de 3 luni cu vărsături repetate, deshidratare severă, hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie, hipercalemiurie, alcaloză metabolică, diagnosticul fiind stabilit prin metoda molecular-genetică. Diagnosticul clinic al sindromului Bartter prin testarea genetică reprezintă o condiție esențială pentru inițierea precoce a terapiei de substituție, fapt care contribuie nemijlocit la îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Introducere. Tubulopatiile ereditare reprezintă un grup de nefropatii la baza cărora se află dereglări funcționale ereditare ale epiteliului tubular renal, care determină dereglarea proceselor de reabsorbție și secreție [4]. Sindromul Bartter (SB) este un termen comun utilizat pentru definirea unui grup restrâns de tubulopatii ereditare cu transmitere autozomal recesivă, manifestate clinico-paraclinic prin alcaloză metabolică, hipokaliemie, hipocloremie, hiperaldosteronism hiperreninemic cu tensiune arterială normală sau scăzută și hiperplazia aparatului juxtaglomerular [2, 4, 5, 9]. O parte din pacienți mai pot prezenta hipomagneziemie și/sau un nivel crescut al prostaglandinei E_2 (PGE_2) [6]. Sindromul Bartter, clinic este clasificat în SB antenatal și SB clasic, iar în conformitate cu mutațiile genetice este împărțit în 5 subtipuri [12, 14]. Incidența acestuia nu este pe deplin cunoscută, dar a fost estimată ca fiind de 1:1000000. O incidență atât de mică ar putea fi explicată de decesele prenatale sau neonatale cauzate de dereglările metabolice înainte sau acestea să fie identificate [6,10]. Manifestările clinice caracteristice SB clasic sunt reprezentate de poliurie, polidipsie, vărsături, constipație, dorința imperioasă de a ingera sare, tendință spre hipovolemie și întârziere în dezvoltarea fizică [3-5, 9, 14].

Managementul terapeutic trebuie să fie orientat spre minimalizarea efectului reninei, aldosteronului și prostaglandinei E_2 , precum și spre corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și acidobazice pe durata întregii vieți. Prognosticul depinde de gradul de disfuncție al receptorului afectat, fără tratament, morbiditatea și mortalitatea fiind semnificative [5, 6].

Material și metode. Această lucrare conține o prezentare de caz clinic al unui pacient de sex feminin, cu vârsta de 5 ani, cu sindromul Bartter, precum și o sinteză bibliografică, pentru realizarea căreia s-au utilizat bazele de date: Pub Med, Medscape, MedLine și UpToDate.

Scopul. Evidențierea dereglărilor metabolismului hidro-electrolitic și descrierea evoluției manifestărilor clinice la un pacient cu sindrom Bartter.

Rezultate. Pacienta în vârstă de 5 ani a fost internată în Clinica de Nefrologie a IMSP IM și C cu acuze la slăbiciune generală, hiporexie, nu adaugă în greutate, dureri la nivelul membrelor inferioare. Datele anamnestice relatează debutul bolii începând cu vârsta de 3 luni, cu vome repetate și adaos ponderal insuficient. Ionograma a evidențiat hiponatriemie, hipokaliemie și hipoclo-

remie, după cum urmează: Na^+ – 125,5 mmol/l, K^+ – 1,62 mmol/l, Cl^- – 65,8 mmol/l, în timp ce Ca^{2+} și Mg^{2+} se încadrau în limita intervalului de referință, cu valorile de 2,57 mmol/l și, respectiv, 1,22 mmol/l. Analiza gazelor sangvine a evidențiat prezența alcalozei metabolice cu pH – 7,8, HCO_3^- – 35,7 mmol/l și pCO_2 – 5,6 Kpa. Sedimentul urinar caracteristic pentru calciturie și pierderea sărurilor de Cl^- pe cale renală. Având în vedere modificările electrolitice (hipokaliemia, hiponatriemia, hipocloremia și alcaloza metabolică), a fost stabilit diagnosticul de Sindrom Bartter, care ulterior a fost confirmat prin metoda molecular-genetică. Copilul provine de la I-a sarcină, care a evoluat fiziologic pe tot parcursul. Nașterea spontană, *per vias naturalis*, în prezentație craniană, la vârsta gestațională de 39 de săptămâni, cu greutatea de 3700 g, lungimea de 50 cm. Alimentație exclusiv la sân până la vârsta de 3 luni. Episoade de vomă, hipokaliemie sau alcaloză metabolică nu au fost înregistrate la nici unul dintre părinți.

Evaluarea copilului în dinamică a evidențiat valori la limita inferioară a intervalului valorilor de referință ale potasiului și clorului seric, periodic fiind înregistrate episoade de hipokaliemie și alcaloză metabolică. În cadrul spitalizării curente, la examenul fizic s-a atestat dismorfism facial manifestat prin hipertelorismul ochilor, fruntea proeminentă, deformația pavilionului urechii drepte, hipostatură și deficit ponderal (înălțimea de 101cm, ceea ce corespunde -2,24 DS și greutatea de 14,7 kg, ceea ce corespunde -2,14 DS), tegumentele palide cu diminuarea umidității și elasticității, cearcăne suborbitale, țesutul adipos slab dezvoltat, tonusul muscular scăzut. Sistemul osteoarticular fără deformații vizibile. Tensiunea arterială a înregistrat valori de 85/60 mmHg, zgomotele cardiace – aritmice, ușor atenuate, cu o frecvență de 85 contracții per minut, iar la apexul cordului se percepe suflu sistolic. Abdomenul este mărit în volum, simetric, peretele anterior participă în actul de respirație. Tranzitul intestinal păstrat, micțiunile de 5-6 ori în 24 de ore. Edeme absente.

Rezultatele investigațiilor paraclinice au relevat hemo-leucograma, urograma, proba Niciporenko nu prezentau devieri de la intervalul valorilor de referință, urocultura fără creștere microbiană sau fungică. Sedimentul urinei nictemerale a indicat calciturie (Ca -4,27 mmol/24 h) și pierderea sărurilor de Cl^- pe cale renală (Cl^- – 84,14 mmol/24h). Modificările echilibrului acido-bazic depistate erau caracteristice pentru alcaloză metabolică compensată, iar ionograma a înregistrat hipokaliemie și hipocloremie cu valori ale K^+ seric de 2,2 mmol/L și

85,6 mmol/l ale Cl^- seric, în timp ce Na^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} se mențineau la valori normale. Ureea și creatinina suges-
tionează pentru funcția renală intactă.

Profilul hormonal al glandei tiroide caracteristic pentru eutiroidie, iar raportul aldosteron-renină a constituit 0,045mmol/l, valoare caracteristică pentru hiperaldosteronismul secundar (renina serică >5000 $\mu\text{UI/mL}$ și aldosteronul seric – 226 pg/ml).

În vederea identificării altor cauze ale retardului staturo-ponderal, în cadrul examinărilor paraclinice au fost excluse fibroza chistică, boala celiacă, infestarea cu paraziți, precum lambliaza, giardiaza și toxocaroză. Examenul radiologic al regiunii radiocarpale a relevat că vârsta osoasă corespundea vârstei de 4 ani și 6 luni, ceea ce indică o întârziere în creștere de aproximativ 6 luni. Examenul ecografic al organelor cavității abdominale a decelat ecogenitate medie a organelor parenchimoase, la nivelul celor retroperitoneale s-a atestat pieloectazie bilaterală de cca 6 mm, iar cistografia micțională nu prezenta substrat urologic.

La ECG s-a determinat un ritm sinusal, neregulat, cu dereglarea proceselor de repolarizare, iar la examenul ecocardiografic – cavitățile cordului nu erau dilatate, funcția de pompă a miocardului păstrată cu o fracție de ejeție a VS de 75%. Fibroesofagogastroduodenoscopia a relevat modificări caracteristice pentru esofagita de reflux de gradul I, gastropatie eritematoasă și duodenopatie granulară. În baza semnelor clinice depistate, a datelor anamnestice, rezultatelor examenului clinicoparaclinic și a analizei molecular-genetice a fost stabilit diagnosticul: Sindrom Bartter. Boală de reflux gastroesofagian, complicată cu esofagită de reflux de gradul I. Gastropatie eritematoasă. Duodenopatie granulară. Retard staturo-ponderal gradul I.

În serviciul de nefrologie copilul a urmat tratament cu suplimente de potasiu, antioxidante, gastroprotectoare. Cu ameliorare clinicoparaclinică, copilul a fost externat la domiciliu cu indicațiile: continuarea terapiei orale cu suplimente de potasiu, antioxidante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA), administrarea de diuretice economisitoare de K^+ , gastroprotectoare și inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sub monitorizarea strictă a ionogramei, gazelor sangvine, sedimentului urinar în decursul a 24 de ore, funcției renale, ecografie renală, ECG și controlul tensiunii arteriale.

Discuții. Acest pacient reprezintă un caz rar de sindrom Bartter (SB), care a prezentat hipokaliemie, hiper calciurie și pierdere urinară a ionilor de Cl^- asociate cu hiperaldosteronism hiperreninemic și valori ale tensiunii arteriale în limitele intervalului de referință caracteristic vârstei. Sindromul Bartter se caracterizează prin dezechilibre electrolitice, cauzate de afectarea transportorilor implicați în absorbția clorurii de sodiu de la nivelul segmentului gros ascendent al AH, locul acțiunii diureticelor de ansă. Manifestările clinice atestate la acești pacienți sunt similare cu cele observate la pacienții care urmează tratamentul cu diuretice de ansă pe o perioadă mai îndelun-

gată de timp [6]. Datorită heterogenității SB, pacienții cu simptomatologie minimă pot fi descoperiți relativ târziu, majoritatea dintre ei fiind, totuși, diagnosticați în perioada copilăriei timpurii. SB poate fi diagnosticat prenatal, atunci când apare polihidramnios și se constată retard de creștere intrauterină a fătului, mulți dintre care se nasc prematur. Copiii diagnosticați precoce, de obicei, prezintă manifestări clinice și dezechilibre hidroelectrolitice mai severe [11].

Retardul staturoponderal constituie o manifestare clinică frecventă la copiii cu sindrom Bartter. Mecanismele patogenetice care se află la baza acestei manifestări nu sunt încă pe deplin înțelese, dar există studii experimentale care au demonstrat că hipokaliemia poate fi un factor causal al deficitului hormonului de creștere [12]. Tensiunea arterială normală sau joasă asociată cu secreția crescută de aldosteron este sugestivă pentru hiperaldosteronism secundar unor anomalii primare nediagnosticate. În cazul pacientei prezentate, hiperaldosteronismul asociat este o formă rezultată dintr-o hipersecreție a reninei, secundară afectării tubului renal proximal și hipovolemiei [2, 5, 6].

Din punct de vedere patogenetic, sindromul Bartter reprezintă rezultatul transportului defectuos transepitelial al Cl^- la nivelul segmentului gros ascendent al ansei Henle (AH) sau la nivelul tubului contort distal (TCD). Transportul transepitelial al Cl^- la nivelul acestei regiuni a nefronului este un proces complex, care presupune o interacțiune coordonată între cotransportorul $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ bumetanid-sensibil (NKCC2), canalele de K^+ de pe membrana luminală a nefrocitelor – ROMK (*renal outer medullary potassium channel*), canalele de Cl^- localizate pe membrana bazolaterală a nefrocitelor (ClC-Kb), precum și a altor cotransportori și canale [2]. Tot la acest nivel al nefronului, în mecanismele de transport ale electroliților și sărurilor minerale, se pare că este implicat și receptorul de sensibilitate $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (CaSR), un receptor cuplat cu o proteină G expresat pe membrana bazolaterală a nefrocitelor segmentului gros ascendent al AH. Hiper calciemia sau hiper magneziemia activează CaSR, declanșând o serie de evenimente de semnalizare intracelulară care au menirea să inhibe activitatea NKCC2 și ROMK, ceea ce determină încetinirea reabsorbției de Cl^- , micșorând astfel încărcătura electrică pozitivă intraluminală și secundară acesteia, blocarea transportului paracelular al Ca^{2+} și Mg^{2+} din lumen în circuitul sangvin. Tot acest șir de modificări electrochimice determină pierderea urinară a acestor cationi bivalenți. La nivelul TCD, transportul clorului din lumen în nefrocit are loc preponderent prin intermediul cotransportorului NaCl-tiazid-sensibil, iar transportul din sânge în lumen este mediat de canalele de Cl^- de pe membrana bazolaterală a nefrocitelor [2].

Cea mai recentă clasificare a sindromului Bartter, propusă de către Seyberth, include 5 tipuri de tubulopatii și are la bază principalele modificări anatomofiziopatologice care conduc la pierderea de săruri cu urina [5].

Tipul I (Sindromul Bartter prenatal) – este determinat de mutația în gena NKCC2(SLC12A1), localizată pe cromozomul 15q15-21. Această genă face parte din familia genelor care codifică cotransportorul $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, localizată pe porțiunea ascendentă a ansei Henle, locul de acțiune al furosemidului, motiv pentru care clinica acestei forme este similară cu cea din administrarea cronică a diureticelor de ansă. Este cea mai gravă formă clinică și se caracterizează prin polihidramnios și/sau naștere prematură, episoade de poliurie cu urină hiperosmolară și alcaloză metabolică hipokaliemică, care pot pune viața în pericol, retard staturoponderal, osteopenie, hipercalcemie și nefrocalcinoză cu debut precoce [2, 5].

Tipul II (Sindromul Bartter prenatal/neonatal) – este cauzat de mutația la nivelul genei ROMK (KCNJ1), localizată pe cromozomul 11q24-25. Proteina codificată de această genă este o proteină membranară integrală care asigură transportul activ intracelular al ionilor de K^+ , având un rol important în reglarea homeostaziei potasiului. În cadrul sindromului Bartter tip I și II, din cauza activității defecte a cotransportorului $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ și ROMK, au loc modificări ale gradientului electric intraluminal, care secundar conduc la dereglarea transportului paracelular al Mg^{2+} și Ca^{2+} , iar pacienții, deseori, prezintă hipercalcemie, hipermagneziurie și nefrocalcinoză [2, 3, 7].

Tipul III (Sindromul Bartter clasic) – este cauzat de mutații ale genei ClC-Kb, (CLCNKB). Această genă este localizată pe cromozomul 1p36 și este exprimată predominant la nivelul rinichilor și face parte din familia genelor care codifică proteinele canalelor de Cl^- voltaj dependente, localizate pe membrana bazolaterală a nefrocitelor segmentului gros ascendent al ansei Henle. Această proteină are rol important în mecanismele de concentrare a urinei prin transportul ionilor de Cl^- în interstițiu. Pacienții cu acest tip de mutație dezvoltă simptomatologie în perioada copilăriei fragede și se caracterizează prin hipokaliemie, poliurie, polidipsie, slăbiciuni musculare și creștere întârziată. De asemenea, mai poate fi hipercalcemie și nefrocalcinoză [2, 3, 7].

Tipul IV (Sindromul Bartter cu surditate neurosenzorială) – este cauzat de mutații la nivelul genei barttin (BSND). Această genă codifică sinteza subunității β a canalelor de Cl^- ClC-Ka și ClC-Kb, localizate la nivelul membranei bazolaterale a nefrocitelor tubulilor renali și epitelocitelor striei vasculare a urechii interne. Defectul ereditar al acestei gene determină dezvoltarea insuficienței renale și surditate senzorială.

Sindromul Bartter tip V (sau hipoparatiroidismul autozomal dominant) – este rezultatul unor mutații ale genei CASR, care codifică sinteza proteinei-receptor CaSR . Acest defect genetic determină dezvoltarea hipocalcemiilor autozomal dominante cu sindrom Bartter, manifestat prin micșorarea reabsorbției NaCl și creșterea excreției urinare de Ca^{2+} și Mg^{2+} [2].

Sindromul Gitelman – este o variantă a sindromului Bartter, caracterizat prin manifestări clinice tipice consu-

mului prelungit de diuretice tiazidice cu debut la copii mai mari și adulți. Este o afecțiune autozomal recesivă, cauzată de mutații ale genei SLC12A3, care codifică sinteza cotransportorului NaCl tiazid-sensibil (NCCT), activ la nivelul tubului contort distal. Pacienții, deseori, pot fi asimptomatici, prezentând slăbiciune musculară tranzitorie, dureri abdominale, simptome de iritabilitate neuromusculară sau hipokaliemie inexplicabilă. Hipocalciuria, alcaloza metabolică și hipomagneziemia sunt tipice [2].

Recent, o echipă internațională de cercetători au raportat o nouă formă a sindromului Bartter neonatal cu transmitere x-linkată, caracterizată prin polihidramnios cu prematuritate și sindrom Bartter prenatal sever, dar tranzitor. Această formă rezultă din mutația la nivelul genei MAGE-D2 , localizată pe cromozomul X, expresată în rinichiul în curs de dezvoltare. Această genă este responsabilă de sinteza antigenului D2 asociat melanomului, element esențial în reabsorbția renală a sărurilor la făt, homeostazia lichidului amniotic și menținerea sarcinii [2, 5, 8].

Sindromul Bartter este un diagnostic de excludere și, deseori, este suspectat la pacienții cu hipokaliemie inexplicabilă, alcaloză metabolică și valori ale tensiunii arteriale normale sau scăzute. Examenul fizic va scoate în evidență hipotrofia musculară, dismorfism facial caracterizat prin *facies* de formă triunghiulară, frunte proeminentă, ochi mari, frecvent strabism, și unghiurile gurii lăsate în jos. Pacienții cu SB de tip IV și V dezvoltă surditate senzorială detectată prin audiometrie. ECG poate decela semne caracteristice hipokaliemiei. La biopsia renală, deși nu este o metodă obligatorie, se identifică hiperplazia aparatului juxtaglomerular și, mai puțin frecvent, hiperplazia celulelor interstițiale medulare. Ca o consecință a hipokaliemiei cronice, pot fi prezente hialinizarea glomerulară, vacuolizarea apicală a celulelor tubului proximal, atrofia tubulară și fibroza interstițială [2, 5]. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară efectuarea testelor genetice care pot detecta mutațiile specifice.

Diagnosticul diferențial se face în primul rând cu sindromul Gitelman, cunoscut și ca variantă hipocalciurică a sindromului Bartter, cu vomile inexplicabile sau sindromul de vomă ciclică, precum și cu abuzul de diuretice tiazidice [2, 5].

Tratamentul pacienților cu orice formă a sindromului Bartter presupune corecția hipovolemiei, precum și suplimentarea electroliților pierduți cu urina. Această terapie include creșterea aportului oral de fluide și sare și suplimente de clorură de potasiu. Pe lângă suplimentarea cu apă și sare, inhibarea sintezei de prostaglandină E_2 cu remedii antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) este cea mai eficientă opțiune terapeutică în tulburările poliurice de ansă, în special la nou-născuții prematuri cu depleție volemică severă nonresponsivi la alte tipuri de terapie [6, 12]. Pacienții cu leziuni ale TCD, precum cei cu sindrom Gitelman, de asemenea, trebuie să mai primească suplimente cu MgSO_4 și MgCl_2 [2], iar în cazul în care acestea sunt considerate ineficiente pot fi indicați blocanți ai

sistemului renină-angiotensină-aldosteron [12]. La pacienții cu hipostatură și zonele de creștere active poate fi inițiată terapia de substituție a hormonului de creștere [5, 6, 12].

Prognosticul bolii depinde de gradul de disfuncție al receptorului afectat, în lipsa tratamentului, morbiditatea și mortalitatea sunt semnificative. Majoritatea pacienților au retard ponderal și/sau statură mică, care poate fi corectată prin suplimentare cu preparate de K⁺, terapia cu indometacină și hormonul creșterii. Un număr redus de pacienți vor dezvolta o evoluție lentă spre boală cronică renală, cauzată de fibroza interstițială. Ei vor necesita ulterior terapie de substituție renală sau chiar transplant renal. O altă complicație severă este nefrocalcinosis, asociată frecvent cu hipercalcemia. În cazul unor diselectrolitemii semnificative se pot asocia aritmii cardiace, care, uneori, pot duce la moarte subită [13].

Concluzii. La copiii cu tulburări electrolitice persistente și inexplicabile precum hipokaliemia, hiponatriemia și hipocloremia, alcaloză metabolică și stagnarea curbei staturponderale, diagnosticul de sindrom Bartter ar trebui luat în considerare. Având în vedere repercusiunile negative ale diselectrolitemiilor, care în cazuri grave pot avea potențial letal, precum și evoluția spre boală cronică renală, diagnosticul corect și precoce constituie o condiție esențială pentru inițierea precoce a terapiei de substituție, fapt care contribuie nemijlocit la îmbunătățirea calității vieții pacientului. Terapia cu inhibitori ai sintezei de prostaglandină, inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice economisitoare de potasiu și suplimente electrolitice în doze corespunzătoare poate ameliora evoluția clinică a maladiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Amar Al Shibli, Hassib Narchi. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations; *World J Methodol* 2015 June 26; 5(2): 55-61; ISSN 2222-0682 (online).
2. William Oh, Michel Baum. Nephrology and fluid/electrolyte physiology: Neonatology questions and controversies. Third Edition, 2019, p. 327-331.
3. Karrwal K. Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum. *Clinical Pediatric Nephrology*, Third Edition, 2017, p. 826-829.
4. Robert M. Kliegman, Joseph W. St Geme, Nathan J. Blum. *Nelson textbook of pediatrics*, twenty-first edition, 2020, Chapter 549.1, 549.2.
5. Lynda A Frassetto, Lowell J Lo, Vecihi Batuman. Bartter Syndrome; Updated: May 30, 2019; <https://emedicine.medscape.com>
6. Michael Emmett, David H Ellison, et al. Bartter and Gitelman syndromes; Updated: Aug 19, 2019; www.uptodate.com
7. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KCNJ1>
8. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, Seaayfan E, Wenzel A, et al. Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. *N Engl J Med*. 2016 May 12. 374 (19):1853-63.
9. <https://rare-diseases.org/rare-diseases/bartters-syndrome>
10. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008; 40(5): p. 592-9.
11. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(10):1789-1802.
12. Zhu B, Jiang H, Cao M, Zhao X, Jiang H. A novel CLCNKB mutation in a Chinese girl with classic Bartter syndrome: a case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):137.
13. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018. 11:291-301.
14. Yang Xuejun et al. Bartter Syndrome Type 3: Phenotype-Genotype Correlation and Favorable Response to Ibuprofen. *Frontiers in pediatrics*. 30 may, 2018; vol. 6: 153. doi:10.3389/fped.2018.00153