

Due casi di sindrome pseudo-Bartter in età pediatrica: quando sospettare una rara modalità d'esordio di fibrosi cistica

Nefrologo in corsia

Gianluca Vergine¹, Giulia Fressola², Maura Ambroni³, Monica Gessaroli⁴, Barbara Bigucci¹, Martina Mazzocco¹, Maria Luisa Conte¹

1 UOC Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini, ASL Romagna

2 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

3 Centro Regionale Fibrosi Cistica, Ospedale Bufalini, Cesena, ASL Romagna

4 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bologna



Gianluca Vergine

Corrispondenza a:

Gianluca Vergine

UOC Pediatria, Ospedale Infermi di Rimini

Via Luigi Settembrini 2

47900 Rimini, Italia

Tel/Fax: 0541/705034

E-mail: gianluca.vergine@auslromagna.it

ABSTRACT

La fibrosi cistica è una patologia multisistemica e le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono estremamente variabili. Un possibile esordio/complicanza della malattia è la sindrome pseudo-Bartter, caratterizzata da iponatriemia, disidratazione ipocloremica e alcalosi metabolica, in assenza di una patologia renale. Tale sindrome si manifesta più frequentemente nel primo anno di vita e ha un picco di insorgenza nel periodo estivo.

In questo articolo descriviamo due casi di esordio di fibrosi cistica con sindrome di pseudo-Bartter in età pediatrica. Fondamentale per l'inquadramento diagnostico è stato interrogarsi sulle possibili cause di alcalosi metabolica associata a iponatriemia. L'esperienza maturata con il primo caso è stata fondamentale per l'iter diagnostico del secondo caso.

PAROLE CHIAVE: fibrosi cistica, sindrome pseudo-Bartter, alcalosi metabolica, iponatriemia, pediatria

Introduzione

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dalla mutazione del gene che codifica per una proteina (CFTR: cystic fibrosis transmembrane regulator) coinvolta nel trasporto transmembrana del cloro. Il gene responsabile si trova a livello del braccio lungo del cromosoma 7. Il CFTR è espresso sulle cellule epiteliali delle vie aeree, del tratto digerente, del pancreas, delle vie biliari, nelle ghiandole sudoripare e nell'apparato genitourinario. Le conseguenze del malfunzionamento sono l'incapacità di eliminare secrezioni mucose per lo scarso contenuto di acqua, un elevato contenuto di sali nel sudore e nelle altre secrezioni sierose e infezioni respiratorie croniche. La mutazione più comune del gene è una delezione che determina l'assenza di fenilalanina nella posizione 508 ($\Delta F508$), tuttavia sono state descritte più di 2.000 mutazioni e le conseguenze molecolari di tali mutazioni possono essere raggruppate in 7 classi sulla base del tipo di alterazione (sintesi, maturazione, trasporto, funzionalità) [1].

Dal punto di vista clinico la fibrosi cistica è una patologia multisistemica e le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono estremamente variabili. Un possibile esordio/complicanza della malattia è la sindrome pseudo-Bartter, caratterizzata da iponatriemia, disidratazione ipocloremica e alcalosi metabolica, in assenza di una patologia renale [2]. La maggior parte dei casi di FC viene diagnosticata grazie allo screening neonatale, eseguito ai neonati a 48-72 ore di vita mediante prelievo capillare in cui viene misurato il tripsinogeno immunoreattivo. Successivamente, se riscontrati valori al di sopra di un determinato cut-off, il neonato viene sottoposto a ulteriori accertamenti. Attualmente il gold standard per la diagnosi rimane il test del sudore.

Casi clinici

Descriviamo due casi giunti alla nostra attenzione presso l'ospedale Infermi di Rimini nel periodo estivo (rispettivamente 2019 e 2022).

Caso clinico 1

G.Z, bambina di 16 mesi, la cui storia clinica inizia a giugno 2022 con riscontro di calo ponderale di circa 600 grammi avvenuto in un mese.

In anamnesi piccola nata a termine da taglio cesareo programmato per posizione podalica, in gravidanza normodecorsa. Non segnalato polidramnios, non presente ipercogenicità intestinale, riferito inoltre normale il timing dell'emissione di meconio. Non problematiche nella storia perinatale. Eseguito screening neonatale regionale a 48 ore di vita, segnalato un richiamo per valori dell'IRT ai limiti superiori, per cui è stato ripetuto a 27 giorni di vita con valori nella norma. Allattamento esclusivo al seno, svezzamento regolare a 6 mesi di vita.

A circa 6 mesi di vita deflessione della curva del peso, successivamente rientrata. Regolari tappe dello sviluppo psicomotorio. In considerazione del calo ponderale eseguiti esami ematici con riscontro di iponatriemia, ipopotassemia e ipocloremia (sodio 129 mmoli/l, potassio 2,9 mmoli/l, cloro 78 mmoli/l). Per valutazione relativa al rallentamento della crescita eseguita visita endocrinologica presso specialista esterno che, alla luce del quadro, suggeriva l'accesso presso il nostro ambulatorio di accettazione pediatrica. Alla nostra valutazione la bambina si presentava in buone condizioni generali con parametri vitali stabili. Alvo e diuresi sempre regolari. Alla visita riscontro di cute distrofica con restante obiettività nella norma. Agli esami ematici conferma della disionia con iponatriemia e ipokaliemia e all'emogasanalisi riscontro di un quadro di alcalosi metabolica (pH 7,55, pCO₂ 23,2, HCO₃ 27,7, BE 5,5, sodio 130mmoli/l, potassio 1,85mmoli/l, lattati 3,26, cloro 93mmoli/l). Avviata dunque infusione idroelettrolitica per via parenterale con correzione della diselettrolitemia e dell'equilibrio acido-base in circa 5 giorni.

Il caso della nostra paziente ci ha ricordato un caso analogo, verificatosi sempre presso il nostro reparto nell'estate di due anni prima.

Caso clinico 2

C. R, lattante di 5 mesi. In anamnesi nato a 38 settimane di età gestazionale da taglio cesareo per distacco di placenta. Riferito a 20 settimane di età gestazionale presso il paese d'origine riscontro ecografico di ipercogenicità intestinale e ascite, successivamente non confermate all'ecografia fetali eseguite in Italia. Alla nascita normale adattamento cardio-respiratorio. Ricovero presso il reparto di neonatologia per distress respiratorio e ipoglicemia, dimesso dopo 6 giorni. Screening neonatale riferito nella norma. Successivamente riferito benessere a domicilio, allattamento misto. Curva di crescita regolare fino ai 2 mesi di vita, successiva deflessione.

Giunge a nostra valutazione ad agosto 2019 per ipoalimentazione, associata a rigurgiti e vomiti. Alvo e diuresi regolari. Alla valutazione clinica riscontro di cute distrofica sollevabile in pliche con chiari segni di disidratazione. Agli esami ematici evidenza di iposodiemia severa, ipokaliemia e alcalosi metabolica (Ph 7,60, sodio 118 mmoli/l, cloro 68mmoli/l, potassio 2,38 mmoli/l). Il bambino veniva ricoverato presso il nostro reparto e avviata fluidoterapia endovenosa con progressiva correzione delle alterazioni elettrolitiche e metaboliche.

Sia nel primo, che nel secondo caso, l'iter diagnostico è stato il medesimo.

Di fronte a un quadro di iponatriemia abbiamo come prima cosa valutato l'osmolarità plasmatica. Nei nostri casi ci trovavamo di fronte a un'iponatriemia iposmolare (valori glicemici nella norma ci hanno permesso di escludere un quadro di iponatriemia iperosmolare). Dirimente è stato indagare sulle possibili cause di iponatriemia iposmolare, valutando o un possibile quadro di perdite urinarie o di perdite da altri distretti, considerando che in entrambi i casi non era presente una storia di franca gastroenterite tale da poter giustificare la disionia riscontrata.

Ad inquadramento, abbiamo dunque eseguito:

- Dosaggio di elettroliti su campione urinario con frazioni di escrezione ed osmolalità urinaria: nella norma (I caso: Na urinario < 20 mMoli/L Cl urinario < 20 mMoli/l Frazione di escrezione Na 0,1%; Il caso: Na urinario < 20 mMoli/l Cl urinario < 20 mMoli/l Frazione di escrezione Na 0,032%)
- Funzionalità renale: nella norma
- Renina e Aldosterone in clinostatismo e ortostatismo: elevati valori di renina e di aldosterone
- Profilo epatico nella norma
- Profilo pancreatico: valori elevati di lipasi
- Elastasi fecale: nella norma

	Caso I (2019)	Caso II (2022)
pH	7,60	7,55
pCO2 mmHg3023	30	23
Hco3-mmoli/l	32	35
BE mmoli/l	10	13
Na mmoli/l	118	130
Cl mmoli/l	68	78
K mmoli/l	2,3	2,9
Fe Na	0,1%	0,032%
Lipasi u/L	80	925

Tabella 1. Dati laboratoristici dei due casi clinici: emogasanalisi venosa, frazione escretrice del sodio (FeNa), lipasi.

In particolare ci siamo orientati su tre diverse possibili ipotesi diagnostiche.

- Esordio di fibrosi cistica con sindrome Pseudo-Bartter
- Tubulopatia tipo Bartter/Gitelman
- Sindromi surrenogenitali

La caratteristica fondamentale della sindrome adreno-genitale (SAG) consiste nella ridotta produzione di cortisolo (F) nella corteccia surrenalica. Nel deficit di 21-idrossilasi, in particolare, che comprende oltre il 90% dei casi di SAG, la mancata C-21 idrossilazione del 17-idrossiprogesterone (17-OH-P) e del progesterone (P) conduce a una difettosa produzione di cortisolo e di aldosterone. I precursori ormonali in eccesso vengono convertiti in androgeni che determinano virilizzazione con genitali ambigui nella femmina. La forma classica può manifestarsi in circa il 75% dei casi con alterazioni idroelettrolitiche legate al deficit di aldosterone. Solitamente le forme con perdita di sali si manifestano poco dopo la nascita. L'incapacità del tubulo renale a riassorbire sodio e ad eliminare potassio, a causa del deficit di aldosterone, conduce a una perdita di sodio e di acqua con le urine e a un'iperpotassemia [4]. La diagnosi si basa sulla presenza di livelli plasmatici elevati di 17-OH-progesterone. Nei nostri casi il dosaggio del cortisolo plasmatico è risultato nella norma. I genitali normali, in assenza di segni di virilizzazione, e lo screening neonatale negativo. Inoltre le sindromi surrenogenitali e in particolare la forma con perdita di sali si associano a un quadro di iperkaliemia (diversamente dai nostri casi in cui era presente ipopotassemia).

Tra le tubulopatie renali ci siamo orientati sulla sindrome di Bartter e di Gitelman, entrambe patologie a trasmissione autosomica recessiva.

La tubulopatia di Bartter è associata a mutazioni di geni che codificano per trasportatori/canali a livello della porzione ascendente dell'ansa di Henle responsabili del riassorbimento di sodio, cloro e potassio. Questo porta a un mancato riassorbimento di tali elettroliti con un quadro di iponatriemia, ipopotassemia, ipocloremia e alcalosi metabolica, il tutto associato a un aumento dei livelli di renina e aldosterone. Nella forma classica l'esordio è nel primo anno di vita con ritardo di accrescimento. Spesso è presente poliuria legata a un deficit di concentrazione renale dovuto al mancato riassorbimento di NaCl con conseguente ridotta tonicità dell'interstizio midollare e quindi minor richiamo, per effetto osmotico, di acqua dal tubulo collettore. Può essere associato o meno a ipercalciuria [3].

Nella sindrome di Gitelman la mutazione del gene è responsabile di un difetto di riassorbimento di NaCl a livello del tubulo contorto distale, associato o meno a un quadro di ipomagnesemia [3]. In entrambi i nostri casi in anamnesi non era presente storia di polidramnios e poliuria. Dirimente è stato il calcolo delle frazioni di escrezione del sodio e del cloro, entrambe risultate diminuite. Inoltre, non abbiamo riscontrato ipomagnesemia e ipo/ipercalciuria. Questo ci ha permesso di escludere come causa responsabile dell'iponatriemia, dell'ipopotassemia e dell'alcalosi metabolica una possibile origine renale.

Ci siamo orientati sempre più verso un possibile esordio di fibrosi cistica, nonostante la negatività dello screening neonatale. A favore di questa ipotesi abbiamo riscontrato già in prima giornata di degenza elevati livelli di lipasi ed elevati livelli di renina e di aldosterone. Il test dell'elastasi fecale per la valutazione della funzionalità pancreatica in entrambi i casi non è stato dirimente. Abbiamo eseguito il test di sudore con pilocarpina risultato francamente patologico e successivamente la diagnosi è stata confermata dal test genetico (Caso I: F508del/2118del4 / Caso II: G542X/c.4251 delA). Ci siamo trovati di fronte a due casi simili come modalità di esordio di fibrosi cistica con sindrome di pseudo-Bartter. Importante sottolineare come, nel secondo caso, l'esperienza precedente ci è stata di grande aiuto nell'iter che ci ha condotto alla diagnosi. Attualmente entrambi i nostri piccoli pazienti sono seguiti presso il centro di riferimento regionale per la fibrosi cistica.

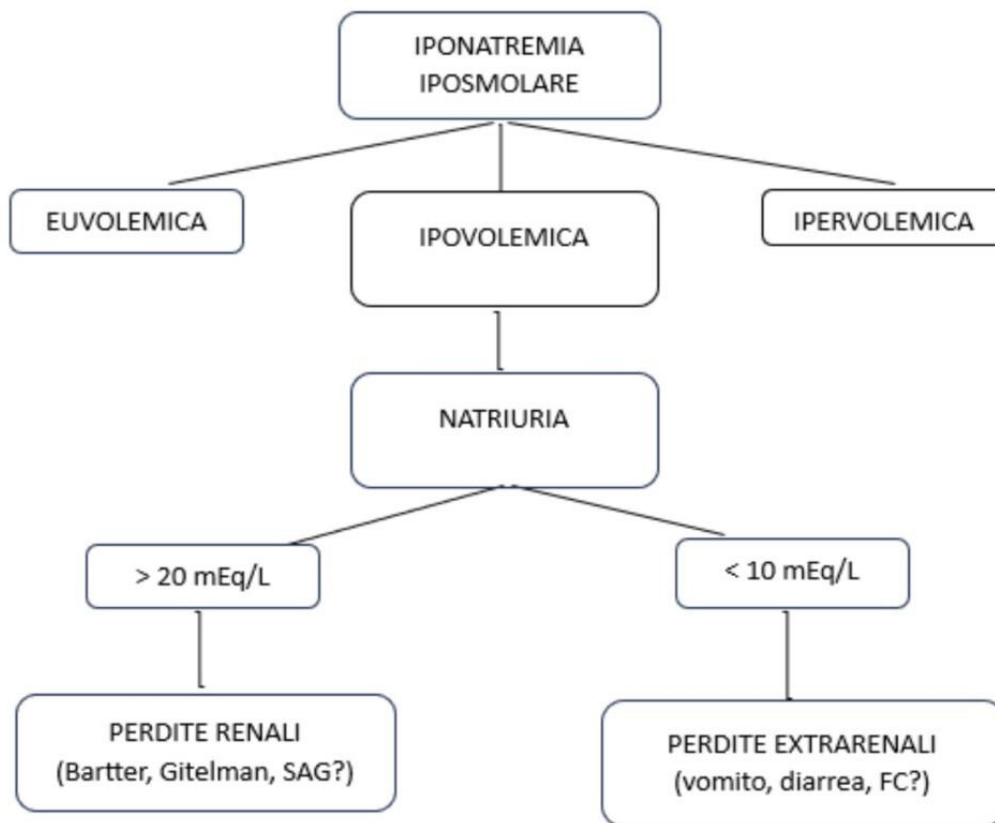


Figura 1. Flow-chart del nostro iter diagnostico.

Discussione

In età pediatrica, di fronte a un rallentamento della crescita associato a un quadro di iponatremia, ipocloremia, ipopotassemia e alcalosi metabolica, nonostante la negatività dello screening neonatale, è opportuno indagare sempre come possibile causa la fibrosi cistica; infatti, la sindrome di pseudo-Bartter può rappresentare una modalità di esordio di tale patologia.

Questo articolo descrive due casi di esordio di fibrosi cistica con sindrome pseudo-Bartter. Infatti, un possibile esordio/complicanza della fibrosi cistica è la sindrome pseudo-Bartter, caratterizzata da iponatremia, disidratazione ipocloremica e alcalosi metabolica, in assenza di una patologia renale. Tale sindrome si manifesta più frequentemente nel primo anno di vita e ha un picco di insorgenza nel periodo estivo (come nei nostri pazienti), questo per l'eccessiva perdita di sale dal sudore soprattutto nei periodi caldi e per l'inadeguata assunzione di sale nei neonati allattati al seno [5]. La conseguenza dell'eccessiva perdita di sale tramite sudore risulta essere la riduzione del liquido extracellulare con successiva attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, riassorbimento di bicarbonato a livello renale con perdita di ioni potassio e di idrogenioni con le urine [6, 7]. In letteratura diversi studi hanno evidenziato la percentuale di esordio della patologia con tale modalità, in particolare uno studio condotto in Giordania attesta una percentuale di circa 16% dei casi del loro centro [8], dati concordi con uno studio condotto in Spagna che vede percentuali pari al 16,8% [9]. Dal punto di vista della diagnostica differenziale delle alcalosi metaboliche in età pediatrica è opportuno sottolineare che le cause più frequenti nei bambini sono il vomito (perdita di idrogenioni e cloruro dal distretto gastrointestinale) e l'utilizzo di farmaci diuretici. In generale le possibili eziologie di un quadro di alcalosi metabolica possono essere suddivise in:

1. Perdite di idrogenioni o di cloruro dal tratto gastro-intestinale (vomito, stenosi ipertrofica del piloro, diarrea)
2. Somministrazione di alcali esogeni (sodio bicarbonato)
3. Shift intracellulare degli idrogenioni in caso di ipopotassemia per mantenere una concentrazione di potassio extracellulare adeguata
4. Cause renali: aumento dell'escrezione di cloro e del riassorbimento di bicarbonato o aumento del riassorbimento del sodio con aumento di escrezione degli idrogenioni (disordini dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e dell'asse surrenale, tubulopatie) [10].

Per quanto riguarda lo screening neonatale della fibrosi cistica, risultato negativo in entrambi i casi presentati, va innanzitutto premesso che non esiste un'unica metodologia per effettuarlo: la metodica scelta nei singoli Paesi è variabile e ad oggi non esistono raccomandazioni a valenza internazionale, se escludiamo quanto riportato nelle ultime linee guida europee sulla gestione del paziente affetto da fibrosi cistica, dove viene specificato che un corretto screening neonatale debba riuscire a diagnosticare almeno il 95% dei soggetti affetti [11]. Il modello in linea generale si basa sull'esecuzione di due test seriat. Il primo riguarda il dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo (IRT) a 48 ore di vita (molto sensibile, ma scarsamente specifico). Qualora al primo test si riscontrino valori superiori al limite di riferimento è necessario eseguire un secondo test (IRT o test genetico per la ricerca di mutazioni del gene CFTR). Nella nostra Regione è dal 2001 che la fibrosi cistica è stata inserita nel programma di screening neonatale. Con l'introduzione dell'indagine genetica vengono diagnosticate non solo le forme classiche di fibrosi cistica ma anche le SPID (screening positivo diagnosi inconclusiva) con test del sudore borderline o anche negativo che con il passare del tempo potrebbero evolvere verso quadri di patologia CFTR-related (pancreatiti ricorrenti, bronchiectasie, poliposi nasale, infertilità maschile) o rimanere asintomatiche.

Purtroppo nonostante l'accuratezza dello screening, si sono registrati negli anni diversi casi di falsi negativi, quasi tutti esorditi con sindrome da disidratazione a pancreas sufficiente. Diversi studi dimostrano infatti una percentuale di falsi negativi al test di screening pari al 5% [12]. Inoltre un recente lavoro di Munck et. al individua i possibili diversi motivi di mancata diagnosi di fibrosi cistica al test di screening, dividendoli in errori pre-analitici (principalmente legati a problematiche sul campione), analitici (ad esempio la presenza di varianti non incluse nel pannello o valori di IRT al di sotto del cut-off) e post-analitici (ad esempio problemi nella comunicazione della diagnosi) [13].

In Italia, nelle diverse regioni, si seguono diversi protocolli di screening neonatale e ancora oggi non si è giunti alla conclusione di quale sia lo schema ottimale. In alcune regioni, già al 1° IRT positivo si procede con l'indagine genetica: nello specifico del nostro caso il primo IRT era significativo (78,8 con valori limite di 55) e se si fosse fatta subito l'indagine genetica con riscontro delle 2 mutazioni (G542X/c.4251delA) non ci sarebbe stato un ritardo diagnostico e, dopo conferma della positività del test del sudore, iniziando la supplementazione salina, probabilmente si sarebbe potuto evitare il ricovero per disidratazione.

D'altra parte, estendendo la genetica a tutti i primi IRT positivi, si corre il rischio di intercettare una moltitudine di portatori sani di mutazioni cftr, molte delle quali ancora non ben conosciute in termini patogenetici, creando non pochi problemi in termini di consulenza genetica e di ansia, a volte infondata, nei genitori.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert M. Kliegman, et al. Cysticfibrosis. In: Nelson TEXTBOOK of PEDIATRICS 20th EDITION. Elsevier Ltd;2016:3106-3123.
2. Kintu B, Brightwell A. Episodicseasonal Pseudo-Barttersyndrome in cysticfibrosis. PaediatrRespir Rev. 2014 Jun;15 Suppl 1:19-21. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.015>.
3. MantooMR, Kabra M, Kabra SK. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! Indian J Pediatr. 2020 Sep;87(9):726-732. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03342-8>.
4. Balsamo A, Cicognani A. Sindrome adrenogenitale congenita da deficit di 21-idrossilasi. Medico e bambino.
5. SismanlarEyuboglu T, Dogru D, Çakır E, et al. Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. PediatrPulmonol. 2020 Aug;55(8):2011-2016. <https://doi.org/10.1002/ppul.24805>.
6. Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. Clin Case Rep. 2019 Apr 29;7(6):1123-1126. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2180>.
7. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C et al., Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol. 2014 Jun;29(6):1015-23. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2712-4>.
8. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013 Mar;24(2):292-6. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.109579>.
9. Ballester Y, Hernandez MI, Rojo P, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. PediatrEmerg Care 2007;22: 725-7. <https://doi.org/10.1097/01.pec.0000245170.31343.bb>.
10. Tobias JD. MetabolicAlkalosis in the PediatricPatient: Treatment Options in the Pediatric ICU or PediatricCardiothoracic ICU Setting. World J PediatrCongenit Heart Surg. 2020 Nov;11(6):776-782. <https://doi.org/10.1177/2150135120942488>.
11. Castellani C., Duff A.J., Bell S.C. et al. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision. J. Cyst. Fibros. 2018;17:153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>.
12. Fritz A, Farrell P. Estimating the annual number of false negative cystic fibrosis newborn screening tests. PediatrPulmonol. 2012 Feb;47(2):207-8. <https://doi.org/10.1002/ppul.21561>.
13. Munck A, Southern KW, Murphy et al; European CF Society Neonatal Screening Working Group (ECFS NSWG). Cystic Fibrosis Cases Missed by Newborn Bloodspot Screening-Towards a Consistent Definition and Data Acquisition. Int J Neonatal Screen. 2023 Nov 21;9(4):65. <https://doi.org/10.3390/ijns9040065>.