

Bartterův syndrom – klinicko-genetická analýza

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.¹, prof. Hae Il Cheong, M.D.^{2,3}, MUDr. Adéla Holeszová⁴,
MUDr. Zdeňka Ráčilová⁵, MUDr. Denisa Pavlovská⁵, MUDr. Dana Dostálová¹, MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.¹

¹Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

²Department of Pediatrics, Seoul National University Childrens 's Hospital, Seoul, Korea

³Research Coordination Center for Rare Diseases, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

⁴Dětské oddělení, Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o.

⁵Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Bartterův syndrom je označení pro vrozené tubulopatie provázené zvýšenými močovými ztrátami solí. Hypokalémie, metabolická alkalóza, hyperreninémie, hyperaldosteronismus a normální krevní tlak jsou konstantními nálezy tohoto syndromu. Patogenetickým podkladem onemocnění je porucha transportních systémů ve vzestupném raménku Henleovy kličky nebo v distálním tubulu. Prognózu Bartterova syndromu určuje zejména včasná diagnostika a léčba a proto by i dětské lékaři měli mít povědomí o této, byť vzácné nosologické jednotce. Autoři popisují vlastní zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s Bartterovým syndromem.

Klíčová slova: Bartterův syndrom, genetická analýza, hypokalémie, růstové opožďení.

Bartter syndrome – clinical genetic analysis

Bartter syndrome is a group of inherited, salt-losing tubulopathies presenting as hypokalemic metabolic alkalosis with normotensive hyperreninemia and hyperaldosteronism. Two segments along the distal nephron are primarily involved in the pathogenesis of the syndrome: the thick ascending limb of Henle's loop, and the distal convoluted tubule. Frequently, pediatricians are the first professionals to attend to these patients and it is therefore important to be aware of this condition, since prognosis is better with earlier diagnosis and treatment. The authors describe the results of a genetic analysis and follow-up of patients with Bartter syndrome.

Key words: Bartter syndrome, genetic analysis, hypokalemia, growth failure.

Pediatr. praxi 2015; 16(3): 179–182

Úvod

Mnohé z poznatků molekulární biologie přispěly k objasnění fascinujících procesů homeostázy elektrolytů a vody, které probíhají na buněčné úrovni lidského organismu. Ledviny jsou jedním z orgánů, kde se neustále uvedené procesy odehrávají. Bartterův syndrom (BS) představuje heterogenní skupinu chorob s autosomálně recesivním typem dědičnosti, jejichž jednotící charakteristikou je porucha reabsorpce sodíku, draslíku a chlóru ve vzestupném raménku Henleovy kličky (HK) nebo v distálním tubulu (DT). Za fyziologických okolností se v těchto částech tubulárního úseku nefronu reabsorbuje prostřednictvím specifických iontových kanálů nebo jiných transportních mechanismů přibližně 20% z profiltrovaného množství vody a téměř 25% z profiltrovaného množství sodíku. BS je podmíněn mutacemi genů, které determinují činnost transportu elektrolytů v HK nebo DT. Metody molekulární genetiky umožňují nejen přesvědčivou diagnostiku BS, ale přispívají také k jeho racionální léčbě (1).

Vlastní pozorování

Pacient 1

Ve 29. týdnu těhotenství došlo ke spontánnímu porodu dívky (PH 1 200 g, délka 38 cm,

skóre podle Apgarové 9, 9, 9). V průběhu těhotenství byl od konce 2. trimestru prokázán polyhydramnion; množství plodové vody se výrazně nezvyšovalo a odlehčovací punkce polyhydramnia proto nebyly nutné. Rodinná anamnéza dívky byla bezvýznamná, její 10letá sestra je zcela zdráva.

Po narození nebyl u dítěte zjištěn žádný dysmorfismus. V průběhu počátečních dvou měsíců bylo děvče ošetřováno v inkubátoru při FiO_2 0,21. Výživa v prvních dnech po narození byla parenterální, poměrně rychle však bylo možno zahájit kombinovanou výživu parenterální a perorální. Protože dítě velmi dobře pilo mléko z kojenecké láhve, byla od 21. dne po narození možná jen perorální výživa mléčnou formulí. Dívka pozvolna přibývala na hmotnosti, laboratorně však byla opakovaně prokazovaná hypokalémie, hypochlorémie a metabolická alkalóza. K úpravě dysbalance draslíku byl používán roztok 7,5% KCl (aplikace i.v., později jen per os). Dítě mělo diurézu v rozmezí 5–8 ml/kg/hod. Ve stáří 84 dnů byla dívka propuštěna domů s hmotností 2070 g, draslík byl podáván per os v dávce 2 mmol/24hod.

Ve věku 4 měsíců bylo dítě poprvé vyšetřeno na klinickém pracovišti, kam bylo odesláno pro stagnaci tělesné hmotnosti a konzultaci, jak dále

pokračovat v suplementaci draslíkem. Při přijetí měl kojenec hmotnost 2930 g (-4,5 SD skóre), délku 53 cm (-4,2 SD skóre) a jedinou odchylkou ve fyzikálním nálezu byla naznačená triangulární facies. Krevní tlak byl normální. Abnormální hodnoty laboratorních vyšetření uvádí tabulka 1. Dítě mělo normální hodnotu odhadnuté glomerulární filtrace kreatininu (eGF, Schwartzův vzorec), při ultrasonografii ledvin se zobrazila medulární nefrokalcinóza, vyšetření oftalmologické a analýza sluchových potenciálů (metoda BAER) bylo s normálním nálezem. Na základě provedených vyšetření jsme onemocnění dívky hodnotili jako BS, nejspíše typ I.

V léčbě této varianty BS je většinou doporučován indometacin, jsou však příznivé praktické zkušenosti s podáváním ibuprofenu nebo některých jiných nesteroidních antiflogistik (NSAID). V době, kdy jsme odpovídající terapii chtěli u dítěte zahájit však indometacin nebyl dostupný a nebyli jsme schopni připravit jeho vhodnou magistraliter formu. Léčebně byl proto podáván ibuprofen sirup a KCl per os. Tato farmakoterapie však nebyla úspěšná, neboť hodnoty kalémie stále oscillovaly pod dolní hranici normálního rozmezí. K promptní úpravě hypokalémie a metabolické alkalózy však došlo po náhradě ibuprofenu magistraliter připraveným nimesu-

Tabulka 1. Iničiální laboratorní hodnoty dětí s Bartterovým syndromem

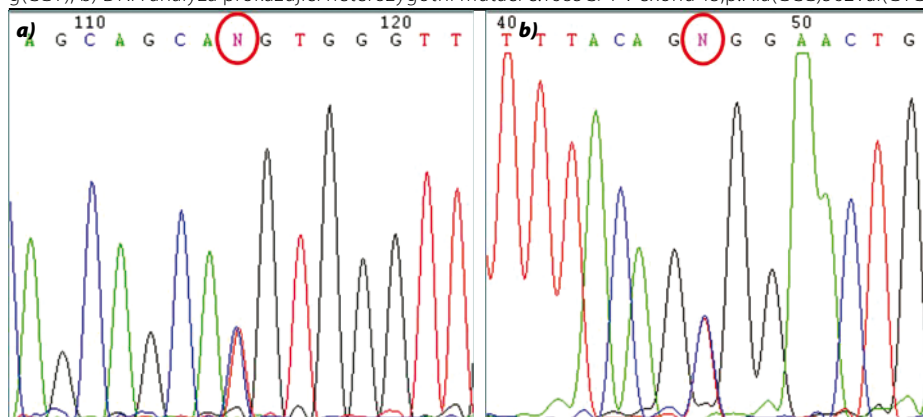
	KREV									MOČ			
	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Aldo (nmol/l)	Renin (ng/l)	Kr (mmol/l)	Urea (mmol/l)	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	FE _{Na} (%)	FE _K (%)	FE _{Cl} (%)	Ca/Kr
Pacient 1	137	1,8	86	5,479	340	28	2,6	7,55	35	4,6	28	26	3,74
Pacient 2	123	2,5	82	4,97	> 340	32	4,5	7,67	48,7	4,1	22,6	24,2	2,42
Pacient 3	135	1,9	89	zvýšeno mimo rozsah	253	24	2,9	7,54	36	4,8	29	28,8	4,72
Normální hodnota	132–145	3,6–5,8	97–110	§	§§	§§§	§§§§	7,35–7,45	22–24	Ω	ΩΩ	ΩΩΩ	≤0,5
Na – sodík, K – draslík, Cl – chloridy, Aldo – aldosteron, Kr – kreatinin, HCO ₃ ⁻ – st. bikarbonát, FE _{Na} – frakční exkrece sodíku, FE _K – frakční exkrece draslíku, FE _{Cl} – frakční exkrece chloridů, § – normální hodnota /N.H./: novorozenec 0,832–5,2, 2měs. – 2r. 0,055–3,051; §§ – N.H.: 3– 16, §§§ – N.H.: novorozenec 27– 77, 1r.–3r. 14– 31; §§§§ – N.H.: novorozenec 1,4– 4,3, starší 2. měs. 1,8– 6,4 Ω – FENa > 2,5 dokládá zvýšení močové exkrece sodíku, ΩΩ – N.H. – 4–15, ΩΩΩ – N.H. 0,6–18													

lidem. Dítě lék dobře tolerovalo, lépe prospívalo, došlo ke snížení polyurie a hyperkalciurie, substituci draslíku bylo možno dokonce redukovat. Duševní a pohybový vývoj dívky byl v dalším období harmonický, dítě začalo později bez problémů docházet do mateřské školy. S přibýváním dovedností si dívka dokázala postupně sama řídit příjem tekutin, některá jídla si spontánně přisluje. Ve 4. roce věku jsme u dítěte prokázali sníženou sérovou koncentraci růstového faktoru IGF-I (insulin-like-growth factor-I), ale zcela normální profil hodnot růstového hormonu. I přes stabilizované biochemické hodnoty přetrvává u dítěte neprospívání – při aktuálním věku 5 roků má hmotnost 10,5 kg (-2,75 SD skóre poměru hmotnost: výška) a výšku 92 cm (-3,6 SD skóre). Nedostupnost molekulárně genetické diagnostiky BS se nám podařilo překonat teprve koncem r. 2014, kdy na zahraničním pracovišti byla prokázána složená heterozygotní mutace genu *SLC12A1* a přesvědčivě tak byl určen BS typ I (obrázky 1a, 1b). Prognóza dívky zůstává nejasná, bude ji podmiňovat možná progresse nefrokalcinózy.

Pacient 2

Pro hrozící předčasný porod plodu s polohou koncem pánevním bylo jinak nekomplikovaně probíhající první těhotenství ukončeno ve 39. týdnu operativně. Dívka (PH 3 450 g, délka 50 cm, skóre podle Apgarové 5, 10, 10) byla po narození ošetřována standardním lůžku, měla novorozeneckou žloutenku nevyžadující léčbu a výživa byla zahájena kojením. V rodinné anamnéze dítěte nebyly žádné mimořádné údaje, pouze otec měl v dětství těžší průběh atopického ekzému, jehož intenzita se léčbou a věkem zmírnila, k úplné úzdavě však nedošlo.

Laktace se v domácích podmínkách rozvíjela pozvolna a přírůstky tělesné hmotnosti dítěte nebyly optimální. Hmotnostní křivka dokonce začala ve věku 2,5 měsíců klesat, navíc se na kůži manifestovaly projevy, které

Obrázek 1. a) DNA analýza prokazující heterozygotní mutaci c.1381T>C v exonu 10; p.Cys(TGT)461Arg(CGT); b) DNA analýza prokazující heterozygotní mutaci c.1685C>T v exonu 13; p.Ala(GCG)562Val(GTG)

byly hodnoceny jako atopický ekzém. Při přijetí v regionální nemocnici měl kojenec tělesnou hmotnost 3 674 g a délku 55 cm. Jediným abnormálním nálezem při klinickém vyšetření bylo postižení kůže – prakticky po celém těle, vč. obličejů byly přítomny drobné červené papulky místy provázené puchýřky, některé léze splyvaly v rozsáhlejší ložiska, na kůži byly četné šupiny a ložiska mokvání. Abnormální hodnoty laboratorních vyšetření jsou uvedeny v tabulce 1. U dítěte byla zahájena parenterální korekce iontových změn a intenzivní lokální léčba atopického ekzému. Pro nedostatečnou laktaci kojenec dostával hypoalergenní mléčnou formuli. S přihlédnutím k výsledkům opakovaných biochemických analýz (přetrvávala hypokalémie a hypochloremická metabolická alkalóza, močové ztráty solutů byly měnlivé, eGF byla normální) bylo u dívky pomýšleno na některou z variant BS a léčba byla zahájena spironolaktonem. Komplexní léčebná opatření byla úspěšná ve vztahu k postižení kůže, naproti tomu došlo jen k částečnému zlepšení iontových dysbalancí, dítě nedostatečně prospívalo a navíc byla doporučena operativní korekce vrozené luxace levého kyčelního kloubu.

Při přijetí na kliniku byla dívka (věk 5 měsíců, hmotnost 5 140 g, délka 56 cm) v dobrém

klinickém stavu, měla jen celkově suchší kůži, její psychomotorický vývoj odpovídal věku. Plně jsme respektovali hodnoty laboratorních vyšetření provedených v regionální nemocnici a doplnili jen vyšetření oftalmologické (nález v normě), ultrasonografií ledvin (ledviny měly dobře vyjádřenu korodřeňovou diferenci a jejich velikost byla normální vzhledem k věku) a vyšetření BAER (sluchové potenciály oboustranně bez odchylek). Pozměnili jsme farmakoterapii – spironolakton snížen, zahájeno podávání indometacinu ve formě magistraliter připravených čípků a úprava perorálních dávek KCl. Po těchto opatřeních a při velké pečlivosti rodičů začalo dítě lépe prospívat a při průběžných kontrolách byly hodnoty kalémie a také acidobazické rovnováhy v normálním rozmezí. Molekulárně genetické vyšetření prokázalo homozygotní mutaci genu *CLCNKB* a tedy BS typ III.

Dívka se dosud vyvíjí uspokojivě, nebývá častěji nemocná, s její přibývajícím hmotností jsme jen zvyšovali dávku indometacinu, resp. i příjem draslíku. Ve věku 27 měsíců má dítě hmotnost 11,5 kg (-0,73 SD skóre poměru hmotnost: výška) a měří 87,5 cm (-0,35 SD skóre). Prognóza je vcelku příznivá, neboť rozvoj nefrokalcinózy je u této varianty BS velmi variabilní.

Tabulka 2. Bartterův syndrom – některé z charakteristik genetických a klinických

	Dědičnost/Gen	Chromozom	Postižená	Příznaky/nálezy
BS typ 1 (antenatální BS; hyperprostaglandin E syndrom)	AR/SLC12A1	15q21.1	NKCC2	Polyhydramnion, prematurita, MA, hypokalémie, polyurie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, neprospívání
BS typ 2 (neonatální BS s tranzitorní hyperkalémií; hyperprostaglandin E syndrom)	AR/KCNJ1	11q24.3	ROMK	Polyhydramnion, prematurita, polyurie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, tranzitorní hyperkalémie
BS typ 3 (klasický BS)	AR/CLCNKB	1p36.13	ClC-Kb	Neprospívání, MA, hypokalémie, mírná hypomagnezémie, hypochlorémie, nefrokalcinóza je variabilní
BS typ 4 (antenatální BS; hyperprostaglandin E syndrom s hluchotou)	AR/BSND	1q32.3	Barttin	Polyhydramnion, prematurita, polyurie, hluchota, MA, hypokalémie, hypomagnezémie, hypochlorémie, nefrokalcinóza je variabilní
BS typ 5	AD/125P	3q21.1	CaSR	Polyurie je variabilní, MA, hypokalémie [§] , hypokalcémie, hypomagnezémie, hyperkalciurie

BS – Bartterův syndrom (pojmenování v závorce je promiskue používané označení syndromu), AR – autosomálně recesivní, AD – autosomálně dominantní, MA – metabolická alkalóza, NKCC2 – kotransportní systém (sodík-draslík-chlór), ROMK – draslíkový kanál, ClC-Kb – chloridový kanál, Barttin – protein nezbytný pro funkci chloridového kanálu, CaSR – calcium sensing receptor, § – v novorozeneckém věku nebývá hypokalémie vždy přítomna

Obrázek 2. Ultrazvukový obraz medulární nefrokalcinózy s výrazným postižením (šipky) ledvinných pyramid

Pacient 3

V průběhu prvního těhotenství zdravé ženy došlo k rozvoji polyhydramnion. Objem plodové vody excesivně narůstal a k jeho snížení bylo nutno provést celkem 15 odlehčovacích punkcí. Příčina polyhydramnionie nebyla prenatalně objasněna, plod byl po celou dobu sledování v poloze koncem pánevním. Těhotenství bylo ukončeno ve 34. týdnu operativně. Dítě (dívka, PH 1 640 g, délka 42 cm, Apgarové skóre 9, 9, 9) bylo v prvních 24 hodinách po narození v dobrém stavu, došlo k vyprázdnění smolky i moči. Druhý den života bylo u novorozence zaznamenáno několik apnoických pauz provázených poklesem srdeční frekvence. K úpravě stavu došlo po umístění dítěte do kyslíkové atmosféry (FiO₂ 0,3); koncentrace kyslíku byla postupně snižována a od 8. dne života dítěte již tato podpora nebyla nutná. Do 9. dne po narození dítě dobře tolerovalo mateřské mléko (MM), ale při snaze dávky MM zvyšovat docházelo k opakovanému zvracení. Na prostém RTG snímku břicha se zobrazila difúzní distenze střevních kliček a novorozenec byl odeslán na kliniku s podezřením na vrozenou vadu zažívacího traktu.

V iniciálních hodnotách laboratorních vyšetření dominovala hypokalémie, hypochlorémie a metabolická alkalóza. Parenterální korekce

hypokalémie vedla k úpravě dilatace střeva, dítě znovu začalo dobře tolerovat dávky MM a vyprazdňování stolice bylo zcela normální. S ukončením podávání draslíku však došlo během 48 hodin opět k rozvoji hypokalémie, hypochlorémie a metabolické alkalózy, navíc byly abnormální hodnoty sérového aldosteronu a reninu (tabulka 1). Při ultrazvukovém vyšetření ledvin byla korodreňová diference zachována, ale echogenita renálních pyramid byla výrazně zvýšená. Dívka měla diurézu 4 ml/kg/hod. U dítěte jsme vyslovili podezření na BS typ I a od 17. dne po narození byla zahájena léčba indometacinem ve formě magistraliter připravených čípků. Po tomto opatření došlo rychle k úpravě hypokalémie a metabolické alkalózy, dítě při výživě MM přibývalo na hmotnosti a 58. den od narození bylo propuštěno do domácí péče s hmotností 2 240 g, jediným dysmorfizmem byla triangulární facies.

Dívka se dosud vyvíjí velmi dobře po stránce duševní a pohybové, nebývá nemocná, nemá poruchu sluchu, sérová koncentrace draslíku je při podávání indometacinu opakovaně v normálním rozmezí, došlo k částečnému snížení hyperkalciurie, stupeň nefrokalcinózy zůstává nezměněn (obrázek 2), hodnota eGF je prozatím normální. I přes obohacení stravy nutričními doplňky (Infatrini, Glukopur) přetrvává u dítěte neprospívání – ve věku 14 měsíců má hmotnost 6,8 kg (-3,1 SD skóre poměru hmotnost:výška) a měří 74 cm (-0,6 SD skóre). Molekulárně genetické vyšetření prokázalo heterozygotní mutaci genu *SLC12A1*, tedy BS typ I. Podobně jako v prvním uvedeném případě bude prognóza závislá od dalšího vývoje nefrokalcinózy.

Diskuze

V období posledních dvou dekad došlo s pokrokem metod molekulární biologie k objasnění patofyziologie BS a jeho genetic-

ké podstaty. Výsledkem získaných poznatků je současná klasifikace tohoto syndromu uvedená v tabulce 2 (2, 3). I přesto, že BS patří k onemocněním vzácným (incidence ve Švédsku 1/10⁶ populace, v Kuvajtu 1,7/10⁵ živě narozených), jsou to většinou dětské lékáři, kteří se jako první s těmito nemocnými setkávají (4). Podezření na BS budí zejména tyto klinické projevy: neprospívání, svalová slabost-líné pití, polyurie, polydipsie, nevysvětlitelné sub-/febrilie, opakované epizody dehydratace. Konstantními laboratorními nálezy BS jsou hypokalémie, hypochloremická metabolická alkalóza, zvýšená sérová koncentrace aldosteronu a reninu a zvýšené vylučování solutů močí. Krevní tlak je vždy normální. Pokud získané výsledky pomocných vyšetření svědčí pro BS, je nezbytné včas zahájit léčbu a předejít tak závažnému, nežádá život ohrožujícímu rozvratu vnitřního prostředí dítěte. Léčba je přitom prakticky vždy započata bez znalosti závěru genetického vyšetření, protože analýza DNA je časově náročná. Je však racionální vždy přesně určit příslušnou variantu BS, neboť některé z geneticky podmíněných chorob mohou mít prakticky identické laboratorní abnormality, které charakterizují BS. Literární údaje jsou toho dokladem (5, 6). Přibývá také literárních sdělení dokládajících, že právě podle prokázané mutace lze terapii pacientů s BS individualizovat. V neposlední řadě jsou přesvědčivé závěry molekulárně genetického vyšetření významné pro prognózu dítěte s BS a značně napomáhají genetickému poradenství při plánování dalšího těhotenství v rodině (7, 8, 9, 10).

Iniciální fáze terapie BS by se měla odehrávat na klinickém pracovišti disponujícím především rychlou dosažitelností biochemických analýz z krve a moči. Pokud se následně podaří vhodnou farmakoterapii „vytitrovat“, lze další léčbu bez problémů realizovat ve spolupráci s regionální nemocnicí nebo s příslušným PLDD.

Nezbytným předpokladem tohoto postupu je však dobrá compliance rodiny, podobně jako přizpůsobení lékové formy věku dítěte (11, 12, 13). Naše zkušenosti s takovou kooperací jsou toho dokladem – u žádné z uvedených děvčat se dosud nevyskytla epizoda dehydratace vyžadující hospitalizaci, lékaři nebo rodiče dětí při potížích včas kontaktovali kliniku stran dalšího postupu, je třeba ocenit také individuální přístup pedagogů v mateřské škole u jedné z našich dívek. Důležité je pamatovat, že i pro klinicky a laboratorně dobře stabilizované dítě s BS mohou nastat kritické situace, v nichž hrozí závažná dysbalance homeostázy vody a solí. Jedná se např. o: interkurentní onemocnění provázené horečkou/zvracením/průjmem, operační zákrok v celkové anestézii, přehřátí. Včasná hospitalizace a korekce aktuálních změn vnitřního prostředí jsou v těchto situacích opatřeními zachraňující život dítěte. Velmi variabilní je u pacientů s BS průběh změn nefrokalcinózy, neboť příznivé léčebné ovlivnění hyperkalciurie je obtížné.

Záměrem autorů sdělení nebylo v diskusi široce referovat o BS, detailně konfrontovat získané praktické zkušenosti s literaturou nebo uvádět mnohé, co prozatím ještě není u pacien-

tů s BS dořešeno (diskutováno je např. o strategii podávání růstového hormonu, možnostech ovlivnění kostního metabolismu nebo o možných rizicích dlouhodobé léčby NSAID). Autorský kolektiv byl veden především snahou sdělit svoje praktické zkušenosti s moderní diagnostikou a velmi individualizovanou léčbou dětí s BS.

Práce byla vypracována s podporou grantu „Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (H112C0014)“.

Literatura

1. Reis GS, Miranda DM, Barros Pereira PC, et al. Application of molecular biology at the approach of Bartter's syndrome. Case report. *J Bras Nefrol* 2012; 34: 82–86.
2. Stechman M, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2321–2332.
3. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1789–1802.
4. Kmoníčková M, Bláhová K, Kutilek Š, et al. Neonatální Bartterův syndrom. *Pediatr. praxi* 2013; 14: 123–125.
5. Özkan B, Çayır A, Koşan C, et al. Cystinosis presenting with findings of Bartter syndrome. *J Clin Res Ped Endo* 2011; 32: 101–104.
6. Egritaş O, Dalgiç B, Wedenoja S. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as Bartter syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 321–323.
7. Tajima T, Nawate M, Takahashi Y, et al. Molecular analysis of the CLCNKB gene in Japanese patients with classic Bartter syndrome. *Endocrine Journal* 2006; 53: 647–652.
8. Sharma PK, Saikia B, Sharma R, et al. Genetic analysis in Bartter syndrome from India. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 1095–1098.
9. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, et al. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *Kobe J Med Sci* 2013; 59: E36–E43.
10. Kleta R, Basoglu C, Kuwertz-Bröking E. New treatment options for Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 343: 661.
11. Klovrová S, Horák P, et al. Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. *Galén* 2013: 103s.
12. Nascimento CLP, Garcia CL, Schvatsman BGS, et al. Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 512–517.
13. Buyukcelik M, Keskin M, Kilic BD, et al. Bartter syndrome and growth hormone deficiency: three cases. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2145–2148.

Článek doručen redakci: 23. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 3. 2015

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
zdoleze@fnbrno.cz

