

Prvé prípady genetickej potvrdenej kongenitálnej hnačky so stratou chloridov na Slovensku

Ludmila Podracká, Mária Chocholová

Detská klinika LF UK a Národného ústavu detských chorôb Bratislava, Slovenská republika

Chloridové ióny sa podieľajú na regulácii objemu buniek, sekrécii telesných tekutín a udržaní acidobázickej rovnováhy. Hypo/hyperchlorémia u novorodencov a dojčiat je emergentná situácia vyžadujúca dôkladnú diferenciálnu diagnostiku na zistenie kauzálnej príčiny stavu. K vzácnym príčinám poruchy vylučovania chloridových iónov patrí kongenitálna chloridorea (CLD), ktorá je charakterizovaná torpidnými objemnými hnačkami, vysokou koncentráciou chloridov v stolici a metabolickou alkalózou. CLD je zriedkavé autozómovo-recesívne ochorenie zapríčinené mutáciou SLC26A3 génu lokalizovaného na chromozóme 7q31, ktorý kóduje transmembránový proteín v intestinálnych bunkách. Genetický defekt spôsobuje poruchu črevnej absorpcie chloridov a sekrécie bikarbonátov. Profúzne hnačky zapríčiňujú významné straty vody a elektrolytov, čo vedie k volumovej deplécii, hyperreninémii, hyperaldosteronizmu, renálnym stratám kálie a u niektorých aj k rozvoju chronickej nefropatie. Autori prezentujú vzácne kazuistiky 2 bratov s genetickej potvrdenou CLD. Obidve deti sa narodili s nižšou pôrodnou hmotnosťou a krátko po narodení vyžadovali hospitalizáciu pre distendované bruško a hnačky so závažnou dehydratáciou a elektrolytovou dysbalanciou. V laboratórnom obraze dominovala významná hypochlorémia (76 mmol/l resp. 78 mmol/l) a extrémna metabolická alkalóza (pH 7,63; HCO₃ 46 mmol/l resp. pH 7,73; HCO₃ 40 mmol/l). Vylúčili sme renálne straty chloridov a cystickú fibrózu; vyšetrenie koncentrácie chloridov v stolici na našom pracovisku nebolo dostupné. Po substitučnej liečbe sa biochemické abnormality čiastočne upravili, vodnaté stolice pretrvávajú ďalej. V ďalšom vývoji pacienti slabšie prospievali a pre epizódy dehydratácie boli opakovane hospitalizovaní na podanie parenterálnej liečby. Renálne funkcie sú vo veku 6 resp. 2 roky primerané, ale starší chlapec má známky počínajúcej nefrokalcinózy. Priamym sekvenovaním kódujúcej oblasti génu SLC26A3 sa u obidvoch súrodencov detegoval rovnaký genotyp – doteraz neopísaný variant c.629_631del (p. Ile210del) a patogénny variant v géne SLC26A3 v heterozygótnom stave. Pri perzistujúcich vodnatých hnačkách, hypochlorémii, hypokaliémii a metabolickej alkalóze treba myslieť na kongenitálnu chloridorheu. Diagnóza sa opiera o charakteristický klinický obraz vodnatých hnačiek od novorodeneckého veku, dôkaz vysokej koncentrácie chloridov v stolici > 90 mmol/l a molekulovo-genetické vyšetrenie. Pacienti s CLD vyžadujú pravidelné nefrologické sledovanie pre riziko rozvoja chronickej nefropatie a funkčné poškodenie tubulov.

Kľúčové slová: alkalóza, hypochlorémia, kongenitálne chloridové hnačky.

The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia

Chloride ions are involved in regulating cell volume, secreting body fluids and maintaining acid-base balance. Hypo/hyperchloraemia in neonates and infants is an emergent situation requiring careful differential diagnosis to detect a cause of the condition. The rare causes of severe hypochloremia include congenital chloridorhea (CLD), characterized by profound bulky diarrhea, high chloride concentration in stool, and severe metabolic alkalosis. CLD is a rare autosomal recessive disease caused by the mutation of the SLC26A3 gene located on chromosome 7q31, which encodes the transmembrane protein in intestinal cells. Genetic defect causes a disorder of intestinal chloride absorption and bicarbonate secretion. Profound diarrhea induces significant losses of water and electrolytes, leading to volume depletion, hyperreninemia, hyperaldosteronism, renal loss of potassium and occasionally to the development of chronic nephropathy. The authors present rare cases of two brothers with genetically confirmed CLD. Both children were born with lower birth weight and shortly after birth required administration to ICU because of notable distended abdomen and diarrhea with severe dehydration and electrolyte imbal-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc., Ludmila.Podracka@nudch.eu

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(3): 186–189

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2018

ance. Significant hypochloreaemia (76 mmol/l or 78 mmol/l) and extreme metabolic alkalosis (pH 7.63; HCO_3^- 46 mmol/l and pH 7.73; HCO_3^- 40 mmol/l resp.) were dominant laboratory features. Renal chloride losses and cystic fibrosis were excluded; the chloride concentration test in stool was not available. After intravenous supplementation of electrolytes, the biochemical abnormalities were partially normalized and watery stools persist. In further development, the frequent episodes of dehydration requiring the parenteral treatment were present. Renal functions are at age 6 or 2 years resp. normal, but USG signs of nephrocalcinosis in the older boy have been observed. By molecular genetic testing the same genotype in both siblings was identified the previously not described variant c.629_631del (p.Ile210del) and the pathogenic variant in the heterozygous state of the SLC26A3 gene. In persistent watery diarrhea, hypochloreaemia, hypokalaemia and metabolic alkalosis, a congenital chloridorrhea should be considered. The diagnosis is based on a typical clinical picture of watery diarrhea from neonatal age, evidence of a high chloride concentration in stool > 90 mmol/l and molecular-genetic examination. CLD patients require regular nephrologic monitoring for the risk of chronic nephropathy or functional tubular damage.

Key words: alkalosis, congenital chloride diarrhea, hypochloreaemia.

Úvod

Torpídne hnačky s rozvratom vnútorného prostredia u novorodencov a dojčiat predstavujú emergentnú situáciu, ktorá vyžaduje širokú diferenciálnu diagnostiku a promptnú substitučnú liečbu. Neliečené stavy vedú k bezprostrednému ohrozeniu života a môžu končiť letálne už v prvých týždňoch po narodení. K raritným príčinám závažnej hypochlorémie a metabolickej alkalózy patria kongenitálne chloridové hnačky (CLD). V predkladanom článku uvádzame vzácne kazuistiky 2 súrodencov s excesívnou hypochlorémiou asociovanou s extrémnou metabolickou alkalózou, u ktorých sme geneticky potvrdili CLD.

Prvá zmienka o raritnom ochorení pochádza z roku 1945, kedy Darrow a Gamble nezávisle od seba opísali 2 simultánne prípady detí s novým, dovtedy nepoznaným syndrómom charakterizovaným vodnatou hnačkou, vysokou koncentráciou chloridov v stolici a metabolickou alkalózou a pomenovali ho kongenitálna alkalóza (1, 2). O 2 dekády neskôr familiárne zoskupenie viacerých prípadov vo Fínsku podnietilo záujem vedcov o hľadanie genetickej a klinickej charakteristiky tohto zriedkavého ochorenia (3). Úsilie bolo korunované objavením genetickej príčiny a objasnením poruchy transportu chloridov v distálnom ileu a hrubom čreve, čo viedlo k výstižnej zmene názvu ochorenia na kongenitálne chloridové hnačky (congenital chloride diarrhoe, OMIM # 214700, CLD) (3, 4). V 60. rokoch 20. storočia sa zaviedla do rutinej liečby pravidelná substitúcia elektrolytov, ktorá je dodnes život zachraňujúcou terapiou detí s CLD.

CLD je zriedkavé autozómovo-recesívne ochorenie zapríčinené mutáciou SLC26A3 génu lokalizovaného na chromozóme 7q31, ktorý kóduje transmembránový proteín v intestinálnych bunkách. Genetický defekt spôsobuje poruchu črevnej absorpcie chloridov a sekrécie bikarbonátov (5). Profúzne hnačky zapríčiňujú významné straty vody a elektrolytov, čo vedie k volumovej deplécii, hyperreninémii, hyperaldosteronizmu, renálnym stratám kálie a u niektorých aj k rozvoju chronickej nefropatie. Diagnóza kongenitálnej chloridovej hnačky sa v neonatálnom období opiera o typický klinický obraz a vysokú koncentráciu chloridov v stolici presahujúcu 90 mmol/l. Pri extrémnej dehydratácii a soľnej deplécii sa kompenzačne znižuje frekvencia a objem hnačiek, čo vyvoláva prechodne nízke koncentrácie chloridov v stolici. Ide však o tranzientný jav a preto pri podozrení na CLD treba vyšetrenie stolice opakovať. Vo väčšine prípadov je jednoduché meranie

fekálnych chloridov spolu s vodnatou stolicou s pH v rozmedzí 4–6 dostatočné na potvrdenie diagnózy (5). Ak sa ochorenie nediagnostikuje v ranom detstve, protiahovaný chronický priebeh s hypovolémiou a hypoelektrolytégiou vedie k spomaleniu telesného rastu. Akútne zhoršenie klinického stavu môže nastať po bežných infekciách alebo vracaní. Nezriedka sa ochorenie môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako je renálne poškodenie a dna (6).

V článku prezentujeme vzácne kazuistiky 2 súrodencov s torpídnu hypochlorémiou zapríčinenou kongenitálnou chloridovou hnačkou.

Kazuistiky

Obidvaja bratia non-konsanguinných rodičov pochádzajú z gravidity po in vitro fertilizácii a embryo transfere pre oligoastenoteratozoospermiu otca. V širokom príbuzenstve sa ochorenie gastrointestinálneho traktu ani chronickej hnačky nevyskytujú.

Starší proband je 1. dieťa rodičov, v súčasnosti má 6 rokov. Pre rizikóvu graviditu bola matka pravidelne kontrolovaná a starostlivo podstúpila všetky odporúčané prenatálne diagnostické testy. Z pozoruhodných nálezov treba zmieniť obraz dilatácie črevných kľučiek pozorovaný na ultrazvuku plodu v 30. týždni gravidity. Chlapec sa narodil predčasne, v 33. týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2 160 g a dĺžkou 49 cm. Po narodení vyžadoval intenzívnu liečbu vrátane oxygenoterapie pre tachydyspnoe a cyanózu. Pre podozrenie na črevnú obštrukciu bola indikovaná natívna snímka brucha, ktorá preukázala subileózný stav, na 3. deň sa pasáž gastrointestinálnym traktom obnovila a od operácie sa upustilo. Dieťa vo veku 4 mesiacov bolo pre hypotóniu, neprosplievanie a hnačky odoslané na našu kliniku. Už pri vstupnom vyšetrení sme v laboratórnom obraze zistili signifikantný rozvrat vnútorného prostredia, dominovala závažná hypochlorémia sprevádzaná extrémnou metabolickou alkalózou a hypokaliémiou (Tab. 1). Po intenzívnej parenterálnej substitúcii elektrolytov sa celkový klinický stav a ionogram čiastočne upravili, ale naďalej pretrvávali početné stolice. Po širokej diferenciálnej diagnostike a vylúčení iných príčin sme supponovali vrodené chloridové hnačky. V súčasnosti je chlapec drobnejšieho veku, bez mentálneho deficitu. Denne má 5–7 vodnatých stolíc, krvný tlak je v pásme 50. percentilu. Na dlhodobej perorálnej substitúcii (20 mmol NaCl/deň)

si relatívne udržiava elektrolytovú rovnováhu, hodnoty plazmatickej renínovej aktivity a aldosterónu sú v norme. Z recentných nálezov sa pridružila hyperurikémia a na ultrasonografii incipientná nefrokalcinóza. Glomerulová filtrácia zodpovedá 90 ml/min/1,73 m².

2-ročný brat prvého pacienta je tiež z in vitro fertilizácie. Jeho postnatálny vývoj a priebeh boli takmer identické ako u staršieho súrodenca. Narodil sa predčasne v 32. gestačnom týždni s nižšou pôrodnou hmotnosťou 2380 g a dĺžkou 46 cm a Apgar skóre 6/8. Krátko po narodení sa manifestovala hypotónia, subcyanóza a novorodenecká žltáčka s potrebou fototerapie. Pacient od začiatku neprospeieval, intermitentne teplotoval a vracal, v popredí kliniky boli nápadné profúzne hnačky. Pre epizódy dehydratácie vyžadoval opakované hospitalizácie. V ionograme bola normonatriémia (140 mmol/l), priekazná hypokaliémia (2,76 mmol/l) a hypochlorémia (76 mmol/l) asociovaná s výraznou metabolickou alkalózou (pH 7,63; HCO₃ 46,2 mmol/l). Odpady chloridov močom boli znížené (menej ako 15 mmol/l), čo vylúčilo renálnu príčinu hypochlorémie. Dieťa je na pravidelnej perorálnej substitúcií chloridom sodným 15 mmol/deň a draselným, zvláda bežné nekomplikované infekcie, no aj u neho perzistujú časté vodnaté stolice. Pre nápadnú podobnosť fenotypických prejavov obidvoch súrodencov sme predpokladali genetickú príčinu chronických hnačiek a indikovali sme molekulovo-genetické vyšetrenie. Priamym sekvenovaním kódujúcej oblasti génu SLC26A3 sa u obidvoch súrodencov detegoval rovnaký genotyp – doteraz neopísaný variant c.629_631del (p. Ile210del) a patogénny variant c.2024_2026dup (p. Ile675dup) v heterozygotnom stave.

U rodičov sme segregáčnou analýzou zistili, že matka je bezpríznakovou nosičkou patogénneho variantu SLC26A3 (c.629_631del (p. Ile210del)) v heterozygotnom stave a patogénny variant c.2024_2026dup (p. Ile675dup) identifikovaný u otca je zrejme príčinou oligoasthenoteratozoospermie.

Podľa našich dostupných vedomostí ide o prvé prípady geneticky potvrdenej kongenitálnej chloridovej hnačky na Slovensku aj v Čechách.

Diskusia

Kongenitálne chloridové hnačky patria k vzácnym príčinám hypochlorémie asociovaných s metabolickou alkalózou. V svetovej literatúre je doteraz opísaných iba 250 prípadov tohto zriedkavého ochorenia. Najvyššia incidencia je hlásená z Fínska (1 : 30 000–1 : 40 000), Poľska (1 : 20 000) a arabských krajín v okolí Perzského zálivu, čo sa vysvetľuje vysokou mierou pokrvných manželstiev (7). Výskyt v iných geografických oblastiach či ďalších krajinách Európy nie je známy. V prezentovanom článku opisujeme prvé 2 prípady slovenských pacientov s geneticky potvrdenou CLD. CLD (OMIM # 214700) je zriedkavé dedičné autozómovo-recesívne ochorenie, zapríčinené mutáciou génu SLC26A3 (solubile family 26protein A3) lokalizovaného na chromozóme 7q31 (8). SLC26A3 kóduje transmembránový proteín, ktorý reguluje transport Cl⁻/HCO₃⁻ aniónov v črevnom epiteli (9). Jeho kľúčový význam v chloridovej homeostáze sa potvrdil aj v experimentálnom modeli SLC26A3-deficitných myší (10).

Hoci je známych viac ako 50 rôznych mutácií SLC26A3 génu, napriek variabilite mutácií a ich širokej distribúcii v rozličných oblastiach SLC26A3 génu, neexistujú relevantné dôkazy o genotypovo-

Tab. 1. Laboratórne parametre u pacienta č. 1 v úvode ochorenia

pH 7,73 (7,36–7,44)	s-Na 127 (130–150 mmol/l)
BE 15,4 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 3,03 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 39,9 (22–26 mmol/l)	s-Cl 78 (95–107 mmol/l)
Renín 45,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 10 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 360,3 (12–340 pg/ml)	

Tab. 2. Laboratórne parametre u pacienta č. 2 v úvode ochorenia

pH 7,63 (7,36–7,44)	s-Na 140 (130–150 mmol/l)
BE 22 (-3,0 – +3,0 mmol/l)	s-K 2,76 (3,5–5,5 mmol/l)
HCO ₃ 46,2 (22–26 mmol/l)	s-Cl 76 (95–107 mmol/l)
Renín 544,4 (5,1–38,7 pg/ml)	u-Cl 7 (15–20 mmol/l)
Aldosterón 67,3 (20–1100 pg/ml)	

-fenotypových koreláciách (11). Dokonca aj identické genetické pozadie CLD môže prebiehať pod rôznym klinickým obrazom, ak sa ochorenie neskoro diagnostikuje a/alebo liečba nie je adekvátna (12). U našich 2 súrodencov sme detegovali 2 rôzne patogénne varianty v heterozygotnom stave. Mutácia identifikovaná u staršieho probanda nebola doteraz v literatúre opísaná. CLD sa dedí autozómovo-recesívne. Familiárny výskyt je častý aj v nepříbuzenských rodinách. V nedávno publikovanej sérii 8 kórejských detí z nonkonsanguínnych rodín až 4 probandi tvorili 2 súrodenecké páry, z toho jeden pár tvorili dvojvaječné dvojčatá (13). Je zaujímavé, že podobne ako v kórejskej kohorte aj naši dvaja súrodenci sú mužského pohlavia. Nové doteraz neopísané mutácie u nášho pacienta ako aj u kórejských detí potvrdzuje širokú genetickú variabilitu CLD

Kauzálny genetický defekt intestinálneho Cl⁻/HCO₃⁻ aniónového meniča spôsobuje poruchu aktívneho vstrebávania chloridov v epitelových bunkách ilea a hrubého čreva (14). Sekundárne je poškodený aj sodíkovovo-vodíkový transport cez Na⁺/H⁺ meniče (15). Klinickým dôsledkom je masívna strata NaCl a tekutín črevom prejavujúca sa objemnou na vodu a chloridy bohatou hnačkou. V neliečených prípadoch, hypochlorémia, hyponatriémia a dehydratácia aktivujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, čo indukuje reabsorpciu sodíka a sekréciu draslíka v distálnom úseku hrubého čreva a distálnom tubule obličiek. Kompenzačnými hormonálnymi mechanizmami sa sodík v sére zvýši, avšak za cenu straty draslíka, čo vedie k signifikantnej hypokaliémii. Na metabolickej alkalóze sa čiastočne podieľa zvýšená exkrécia vodíkových iónov a chýbanie sekrécie bikarbonátov v ileu a kolone. Už intrauterinne sa pozoruje objemné vylučovanie tekutej stolice imitujúcej moč, čo má za následok rozšírenie črevných kľučiek a polyhydramnion (16). Pri starostlivom sonografickom vyšetrení sú tieto markantné znaky viditeľné už prenatálne, podobne ako to bolo u nášho prvého pacienta. Postihnutí jedinci sa zvyčajne rodia s nízkou pôrodnou hmotnosťou, majú nápadné distendované brucho a viditeľnú peristaltiku črevných kľučiek. Nie je zriedkavosťou, že tieto klinické príznaky sa chybné interpretujú ako črevná obštrukcia a môžu viesť k zbytočnej chirurgickej intervencii (13). Skoro po narodení sa objaví profúzna vodnatá hnačka, ktorá sa pre tekutú konzistenciu môže ľahko pomýliť s močom. Falošná „polyúria“ a dehydratácia s typickou poruchou elektrolytov môžu viesť k zámene s Bartterovým syndrómom, tubulopatiou zapríčinenou genetickým defektom Na-K-Cl kotransportéra vedúceho k výrazným stratám chloridov močom. Pacient sa nezriedka môže diagnostikovať až po dlhšej perióde chronickej hnačky neznámej etiológie. Protrahované chronické zníženie intravaskulárneho priestoru predisponuje k závažným komplikáciám ako

je renálne poškodenie a dna (17). Hnačka a fekálna inkontinencia u chorých s CLD je celoživotná. Vo fínskej sérii pacientov varíoval počet stolíc od 2 do 7 hnačiek za deň, čo korešponduje aj s anamnestickými údajmi našich probandov (18). Obličkové poškodenie je najzávažnejšou komplikáciou nesprávnej terapie CLD v detstve. Chronická hypovolémia aktivuje renín a angiotenzín s vývojom sekundárneho hyperaldosteronizmu, ktorý indukuje podobné cievne zmeny v obličke, ako sa pozorujú pri hypertenzii, hoci pacienti majú normálny tlak krvi. Chronická hypokaliémia vedie k funkčnému poškodeniu renálnych tubulov a črevných absorpčných buniek. V odbornej literatúre sú opísané 2 prípady pacientov s CLD a chronickým zlyhaním obličiek, ktorí podstúpili úspešnú transplantáciu obličiek (18).

Až u 6 z 8 kórejských detí sa ochorenie diagnostikovalo oneskorene a mesiace až roky sa mylne viedlo ako chronické nešpecifické hnačky a/alebo Bartterov syndróm (13). U našich súrodencov sme Bartterov syndróm nepriamo vylúčili nízkymi hodnotami chloridov v moči, preto sme zvažovali chloridovú hnačku. Pri určení správnej diagnózy je nápo-mocné jednoduché meranie koncentrácie chloridov konvenčným analyzátorom krvných plynov vo vzorke stolice. Užitočné je aj stanovenie pH stolice, ktoré môže iniciálne včasne rozlíšiť kyslú chloridovú hnačku od ostatných dedičných sekretorických hnačiek, ktoré spôsobujú alka-

lické stolice. Na Slovensku meranie fekálnych chloridov nie je dostupné a technicky realizovať vyšetrenie na zahraničnom pracovisku je náročné. V krajinách so známym výskytom CLD je nález chloridov v stolici nad 90 mmol/l u detí s charakteristickou anamnézou a klinickým priebehom postačujúci pre diagnostiku CLD, ale v geografických oblastiach so sporadickými prípadmi sa odporúča molekulovo-genetické vyšetrenie (19). Aj u našich probandov sme na definitívne potvrdenie ochorenia indikovali DNA analýzu.

Záver

V článku opisujeme kazuistiky prvých 2 slovenských pacientov s geneticky potvrdenou kongenitálnou chloridovou hnačkou. U staršieho súrodenca sme identifikovali novú doteraz neopísanú mutáciu SCL26A3 génu. Klinické podozrenie vzbudzujú profúzne vodnaté hnačky manifestujúce sa vo včasnom neonatálnom období, dehydratácia s hypochlorémiou a metabolickou alkalózou. Dôležitý podporný anamnestický údaj je polyhydrámion a prenatálna dilatácia črevných kľučiek. Diagnózu podporí vysoká fekálna koncentrácia chloridov a definitívne potvrdí mutačná analýza SCL26A3 génu. Pri kontinuálnej substitúcii NaCl a KCl je dlhodobá prognóza ochorenia priaznivá.

LITERATÚRA

1. Darrow DC Congenital alkalosis with diarrhoea. *J Pediatr* 1945; 426: 519–532.
2. Gamble JL, Fahey KR, Appleton J et al. Congenital alkalosis with diarrhoea. *J Pediatr* 1945; 26: 509–518.
3. Perheentupa J, Eklund J, Kojo N Familial chloride diarrhoea („congenital alkalosis with diarrhoea“). *Acta Paediatr Scand* 1965; 159: (Suppl.): 119–120.
4. Launiala K, Perheentupa J, Pasternack A et al. Familial chloride diarrhea-chloride malabsorption. *Bibl Paediatr* 1968; 87: 137–149.
5. Li WC, Shih HH, Wu KL et al. Congenital chloride diarrhea in a child. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 424–428.
6. Wedenoja S, Ormälä T, Berg UB et al. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney Int.* 2008; 74: 1085–1093.
7. Höglund P, Auranen M, Socha J et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 760–768.
8. Höglund P, Haila S, Socha J et al. Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316–319.
9. Moseley RH, Höglund P, Wu GD et al. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276: G 185–G192.
10. Schweinfest CW, Spyropoulos DD, Henderson KW et al. slc26a3(dra)-deficient mice display chloride-losing diarrhea, enhanced colonic proliferation, and distinct up-regulation of ion transporters in the colon. *J Biol Chem* 2006; 281: 37962–37971.
11. Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P et al. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011; 32: 715–722.
12. Höglund P, Holmberg C, Sherman P et al. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic back-ground of the disease: implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001; 48: 724–727.
13. Hong J, Seo JK, Ko JS et al. Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 545–550.
14. Turnberg LA. Abnormalities in intestinal electrolyte transport in congenital chloridorrhoea. *Gut* 1971; 12: 544–551
15. Hayashi H, Suruga K, Yamashita Y Regulation of intestinal Cl⁻/HCO₃⁻-exchanger SLC26A3 by intracellular pH. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C1279–C1290.
16. Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K et al. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977; 52: 255–267.
17. Hihnalä S, Kujala M, Toppari J et al. Expression of SLC26A3, CFTR and NHE3 in the human male reproductive tract: role in male subfertility caused by congenital chloride diarrhoea. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 107–111.
18. Wedenoja S, Höglund P, Holmberg C Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 47–485.
19. Gils C, Eckhardt MC, Nielsen PE et al. Congenital chloride diarrhea: Diagnosis by easy-accessible chloride measurement in feces. Case reports in Pediatrics 2016; 2519498: 3 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2519498>.