

Zespół Gitelmana – opis przypadku

Zespół Gitelmana (GS), znany także jako rodzinna hipokalemia-hipomagnezemia jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie. Jej przyczyną są bialleliczne mutacje w genie *SLC12A3*, kodującym tiazydoozależny transporter sodu i chlorków w kanaliku dalszym (NCC). Chociaż sama choroba jest rzadka (występuje z częstością 1-10:40 000), jest to najczęstsza dziedziczna tubulopatia. Stwierdza się w niej również hipokalciamię i zasadowicę metaboliczną. Obraz kliniczny jest rozmaity i wymaga różnicowania z innymi schorzeniami internistycznymi, jak również neurologicznymi. Przedmiotem pracy jest opis przypadku 34-letniej kobiety, u której wystąpiło omdlenie bez utraty przytomności, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca, ból i zawroty głowy, osłabienie, spadek masy ciała, nykturia. Pacjentka przyjmowała preparaty potasu z powodu hipokalemii rozpoznanej podczas ciąży. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipokalemię, hipomagnezemię, zasadowicę metaboliczną, hipokalciamię oraz zwiększone wydalanie magnezu z moczem. Obraz nerek w badaniu USG był prawidłowy. Rozpoznanie GS potwierdzono badaniem genetycznym. Zostało ono wykonane również u zdrowego syna chorej, który okazał się bezobjawowym nosicielem jednej z mutacji prowadzących do GS. Objawy kliniczne GS mogą imitować stany zagrożenia życia. U pacjentki należało w pierwszej kolejności wykluczyć zawał mięśnia sercowego i niebezpieczne zaburzenia rytmu serca. Po zakończeniu diagnostyki zastosowano leczenie – suplementację potasu i magnezu. Wspomagająco wdrożono spironolakton w celu zmniejszenia nerkowej utraty potasu i zmniejszenia alkalozji. W wyniku leczenia nastąpiła poprawa kliniczna i normalizacja zaburzeń jonowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2019, 23, 104-106)

Gitelman's syndrome – case report

Gitelman's syndrome (GS), also known as familial hypokalemia-hypomagnesaemia, is an autosomal recessive disease. It is caused by biallelic mutations in the *SLC12A3* gene encoding a thiazide-sensitive sodium and chloride symporter in the distal renal tubule (NCC). Although the disease is rare, it is the most common hereditary tubulopathy. It also manifests with hypocalcaemia and metabolic alkalosis. The clinical picture is varied and requires differentiation with other internal and neurological diseases. The subject of the study is the case presentation of a 34-year-old woman who experienced the following symptoms: faint without loss of consciousness, chest pain, dyspnoea, palpitations, headache and dizziness, weakness, weight loss, and nocturia. The patient was taking potassium preparations because of the hypokalemia diagnosed during pregnancy. Laboratory tests revealed hypokalemia, hypomagnesaemia, metabolic alkalosis, hypocalcaemia and increased magnesium excretion in urine. The image of the kidneys in the ultrasound was normal. The diagnosis of GS was confirmed by genetic testing. Such diagnostics was also made in a healthy son of a patient who turned out to be an asymptomatic carrier of one of the mutations leading to GS. Symptoms and signs of GS may imitate life-threatening diseases. The patient had to first exclude myocardial infarction and dangerous arrhythmias. After the diagnosis, potassium and magnesium supplementation was applied as a treatment. Furthermore, spironolactone was implemented to reduce renal potassium loss and to reduce alkalosis. The treatment resulted in clinical improvement and normalization of ionic disorders.

(NEPROL. DIAL. POL. 2019, 23, 104-106)

Wstęp

Zespół Gitelmana (GS), znany także jako rodzinna hipokalemia-hipomagnezemia, jest rzadką chorobą kanalików nerkowych dalszych [1]. Oprócz niskich stężeń potasu i magnezu w surowicy charakteryzuje się hipokalciamią oraz zasadowicą metaboliczną [1]. Schorzenie to ma podłoże genetyczne i dziedziczy się autosomalnie recesywnie [2]. Za jego powstanie

odpowiadają inaktywujące bialleliczne mutacje w genie *SLC12A3* kodującym białko transportowe, które odpowiada za wymianę sodu i chlorków (NCC) [2]. Choroba występuje z częstością 1-10:40 000 i jest uważana za najczęstszą dziedziczną tubulopatię [3].

Obraz kliniczny GS jest zróżnicowany. Choroba ta najczęściej wykrywana jest w okresie dojrzewania i u osób dorosłych

Karolina SKALSKA¹
Maciej ZIÓLKOWSKI¹
Grzegorz KADE²
Aleksandra RYMARZ²
Stanisław NIEMCZYK²

¹Studenckie Nefrologiczne Koło Naukowe WUM przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk

Słowa kluczowe:

- zespół Gitelmana
- tubulopatia
- hipokalemia
- arytmia

Key words:

- Gitelman syndrome
- tubulopathy
- hypokalemia
- arrhythmia

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 15.03.2019
Zaakceptowano: 24.04.2019

Adres do korespondencji:

Karolina Skalska
tel: 501 721 278
e-mail: karolina.jolanta.skalska@gmail.com

[1]. Diagnostyczne kryteria GS obejmują następujące odchylenia w badaniach dodatkowych: przewlekłą hipokalię (<3,5 mmol/l) z nieprawidłowym nerkowym wydalaniem potasu, zasadowicę metaboliczną, hipomagnezję (<0,7 mmol/l) z nieprawidłowym nerkowym wydalaniem magnezu, hipokalciamię, wysoką aktywność reninową osocza, frakcjonowane wydalanie chlorków >0,5%, hipotensję lub ciśnienie tętnicze w dolnych granicach normy, prawidłową echogeniczność nerek w badaniu USG [1]. Ostateczne rozpoznanie GS opiera się na badaniu genetycznym, w którym poszukuje się białelicznych inaktywujących mutacji w genie *SLC12A3* [1].

GS wymaga różnicowania z innymi jednostkami o podobnym obrazie klinicznym, przede wszystkim z różnymi typami zespołu Barttera (BS), chorobami związanymi z mutacjami w genie *HNF1B*, zespołem EAST (Epilepsy, Ataxia, Sensorineural-deafness, Tubulopathy) czy też schorzeniami autoimmunologicznymi (np. zespół Sjögrena) [4-7].

Leczenie GS opiera się na suplementacji brakującego potasu i magnezu [1]. W przypadku braku skuteczności takiego działania lub pojawienia się działań niepożądanych należy rozważyć włączenie diuretyków oszczędzających potas (spironolakton, eplerenon, kanrenon, amilorid), leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (indometacyna) [1].

Przypadek będący przedmiotem niniejszej pracy dotyczy 34-letniej kobiety z zespołem Gitelmana potwierdzonym w teście genetycznym, który został wykonany również u jej syna.

Opis przypadku

34-letnia kobieta zgłosiła się na SOR z następującymi objawami: omdlenie bez utraty przytomności, ból w klatce piersiowej od około tygodnia (nie związany z wysiłkiem fizycznym i zmianą pozycji ciała), duszność, kołatanie serca. Występowały również: ból i zawroty głowy, osłabienie i spadek masy ciała o 3 kg w ciągu ostatniego miesiąca, długotrwała nykturia. W czasie ciąży stwierdzono hipokalię i rozpoczęto suplementację potasu (bez rozpoznania przyczyny), którą utrzymano po porodzie. U członków rodziny chorej wyżej wymienione objawy nie występowały. Pacjentka nie była uprzednio leczona internistycznie ani chirurgicznie. Negowała uczulenia, palenie papierosów i alkoholizm.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono czynność serca 80/min., ciśnienie krwi 115/80, SatO₂: 98%. W EKG stwierdzono blok prawej odnogi pęczka Hisa, bez zmian niedokrwiennych. W USG jamy brzusznej obraz nerek był prawidłowy.

W badaniach laboratoryjnych z krwi uwagę zwróciły: obniżony hematokryt (33% L), hipokaliemia (K 2,8 mmol/L), hipomagnezemia (Mg 1,2 mg/dl). W gazometrii krwi żyłnej zaobserwowano podwyższone

pH (7,471) oraz podwyższone stężenie wodorowęglanów (27,5 mmol/L) – rozpoznano zasadowicę metaboliczną nieskompensowaną oddechowo. Stężenie troponiny T wysokiej czułości wynosiło 4,0 ng/L, co pozwoliło wykluczyć zawał mięśnia sercowego. W badaniu moczu stwierdzono pH zasadowe (8,0) w dobowej zbiórce moczu wykryto zwiększone wydalanie sodu (227 mmol/24h), potasu (112 mmol/24h), magnezu (310 mmol/24h) oraz obniżone wapnia (78 mmol/24h).

Charakterystyczne zaburzenia jonowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, zasadowica metaboliczna, hipokalcemia oraz zwiększone wydalanie magnezu z moczem) pozwoliły postawić rozpoznanie zespołu Gitelmana. Celem potwierdzenia wysłano materiał na badanie genetyczne w ramach rejestru PolTube, w którym wykryto: mutację c.533C>T w egzonie 4 genu *SLC12A3* oraz nowo wykrytą mutację c.2660+2dupT w intronie 22 genu *SLC12A3*. Badanie to wykonano również u zdrowego syna pacjentki, który okazał się heterozygotycznym nosicielem mutacji c.2660+2dupT w intronie 22 genu *SLC12A3*.

Jako leczenie chorej zastosowano suplementację potasu i magnezu oraz spironolakton (diuretyk oszczędzający potas), po czym nastąpiła normalizacja zaburzeń jonowych. Zalecono również dietę z umiarkowanym spożyciem soli, kontrolę poziomu elektrolitów (Na, K, Mg, Ca) oraz unikanie leków, które mogą powodować hipokalię i hipomagnezję. Chora pozostaje pod kontrolą, jest w stanie dobrym.

Dyskusja

GS jest jednostką chorobową o różnorodnej manifestacji klinicznej. Obecnie brak jest jednoznacznych schematów postępowania, które mogłyby być wdrażane w GS – leczenie powinno być zindywidualizowane w zależności od konkretnych objawów.

Najczęstsze objawy GS, które mogą pojawiać się u ponad 50% pacjentów, obejmują: łaknienie soli, skurcze i osłabienie siły mięśniowej, zmęczenie, zawroty głowy, nykturię, wzmożone pragnienie, polidypsję, parestezje, kołatanie serca i hipotensję. Rzadziej (u 20-50% pacjentów) choroba manifestuje się omdleniami, poliurią, bólami stawowymi, chondrokalcynozą, wydłużeniem odstępu QT w EKG, stanami gorączkowymi. U mniej niż 20% pacjentów choroba ma wczesny początek (przed 6 rokiem życia) [8]. W tej postaci występować mogą zaburzenia wzrostu, upóźnienie rozwoju i dojrzewania płciowego, objawy neurologiczne, tężyczka, wymioty, zaparcia, mimowolne moczenie [8-10].

Z uwagi na różnorodność objawów, GS wymaga różnicowania z innymi tubulopatiami o podobnym obrazie klinicznym, przede wszystkim z klasycznym zespołem Barttera (cBS), zwłaszcza w przypadku bardzo wczesnego początku, u dzieci poniżej 3. roku życia [8]. Za rozpoznaniem cBS przemawia prawidłowy poziom magnezu w surowicy krwi, a decydujące znaczenie ma badanie genetyczne [1,8,11]. W przypadku, gdy hipomagnezemia i hipokalcemia

towarzyszą nieprawidłowości anatomiczne w budowie nerek i układu moczowego, mnogie torbiele nerek, podwyższenie aktywności transaminaz czy cukrzyca MODY (również u członków rodziny – dziedziczenie autosomalne dominujące), podejrzewa się mutację w genie *HNF1B* [12]. Wśród pozanerkowych objawów towarzyszących tubulopatii mogą się znaleźć również padaczka, ataksja, niedosłuch odbiorczy. Ich współwystępowanie określa się jako zespół EAST (epilepsy, ataxia, sensorineural-deafness, tubulopathy), a jego rozpoznanie stawia się wykrywając mutacje w genie *KCJN10* [13]. Przeciwnie rozpoznaniu GS przemawia również nadużywanie diuretyków i środków przeczyszczających w wywiadzie i stosowanie cisplatin [14,15]. Objawy GS mogą również występować u pacjentów po przeszczepie nerki oraz towarzyszyć chorobom autoimmunologicznym (zespół Sjögrena) [16].

GS może prowadzić do insulinooporności, cukrzycy, hiperaldosteronizmu, niewydolności nerek i chondrokalcynozy [1,17]. Może obniżać jakość życia, mimo często łagodnych i niespecyficznych objawów. Celem przeciwdziałania powikłaniom i wczesnego ich rozpoznania należy okresowo kontrolować stężenia potasu i magnezu w surowicy, glikemię na czczo, ciśnienie tętnicze, kreatyninę w surowicy i eGFR. Ważne jest też unikanie leków, które mogą powodować hipokalię i hipomagnezję. Należą do nich między innymi: antybiotyki z grupy penicylin i aminoglikozydów, diuretyki pętlowe i tiazydowe, środki przeczyszczające czy insulina z glukozą [18,19].

Aby wyrównać zaburzenia elektrolitowe, zmniejszyć objawy i zapobiegać powikłaniom, pacjentom z GS należy wdrożyć suplementację potasu i magnezu [1]. Preferowana postać potasu to KCl z powodu kompensacji utraty chloru z moczem. Magnez najlepiej podawać w postaci soli organicznych (asparagian, cytrynian, mleczan) ze względu na większą biodostępność niż tlenek i wodorotlenek. W przypadku dużej utraty chloru z moczem można rozważyć także chlorek magnezu. Szczególnie istotna jest prewencja chondrokalcynozy (dny rzekomej) za pomocą preparatów magnezu. Najwygodniejszym sposobem suplementacji tych pierwiastków jest podanie doustne (w dawkach podzielonych z posiłkami), ale w przypadku znacznych objawowych niedoborów (np. zaburzenia rytmu serca, objawy neurologiczne) mimo uprzedniego leczenia doustnego lub pojawienia się działań niepożądanych preparatów doustnych (biegunki, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) należy rozważyć ich podanie dożylnie. W terapii GS zastosowanie mają również diuretyki oszczędzające potas (spironolakton, eplerenon, kanrenon, amilorid), leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (indometacyna). Nie bez znaczenia jest dieta bogata w potas oraz umiarkowane spożycie soli kuchennej [1].

U opisanej pacjentki na poziomie szpitalnego oddziału ratunkowego należało w pierwszej kolejności wykluczyć zawał mięśnia sercowego, po czym przystąpiono do dalszej diagnostyki. Wyniki badań chorej spełniły większość kryteriów diagnostycznych dla GS. Dalsze postępowanie obejmuje przede wszystkim doustną suplementację potasu i magnezu. Ponieważ objawy pacjentki nie są szczególnie nasilone (nie występują arytmie zagrażające życiu, porażenia kończyn, niewydolność oddechowa, rabdomioliza, tężyczka), wystarczy suplementacja drogą doustną w warunkach ambulatoryjnych [1]. Wspomagająco w celu zmniejszenia nerkowej utraty potasu zastosowano również spironolakton w małej dawce. Lek ten zwiększa stężenie potasu w surowicy krwi i zmniejsza alkalozę, ale wymaga ostrożnego stosowania ze względu na ryzyko hipotensji i innych działań niepożądanych (hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ostra niewydolność nerek). Rokowanie tej chorej jest dobre.

Ponieważ pacjentka jest w wieku reprodukcyjnym, kolejne ciążę powinny być planowane i konsultowane z wysoce wyspecjalizowanym położnikiem [20]. Nie powinno się wówczas włączać leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny) ze względu na ich możliwe działanie teratogenne [21].

Mutacja genu *SLC12A3* wykryta u syna chorej potwierdziła u niego bezobjawowe nosicielstwo allelu, który może być przekazany potomstwu. Dziedziczenie GS jest autosomalne recesywne, dlatego do wystąpienia objawów choroby wymagana jest jeszcze druga mutacja przekazana przez matkę. W przypadku planowania potomstwa warto zatem objąć diagnostyką genetyczną partnerkę syna pacjentki.

Przedstawiony przypadek chorej pozwala przeanalizować problemy diagnostyczne w tym diagnostykę i obciążenia genetyczne oraz terapeutyczne w rzadkiej, złożonej chorobie nefrologicznej.

Piśmiennictwo

1. **Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E. et al:** Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91: 24-33.
2. **Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE. et al:** Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996; 12: 24-30.
3. **Knoers NV, Levchenko EN:** Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 22-26.
4. **Matsunoshita M, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ. et al:** Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med.* 2016; 18: 180-188
5. **Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P. et al:** Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011; 80: 768-776.
6. **Abdelhadi O, Iancu D, Stanescu H, Kleta R, Bockenhauer D:** EAST syndrome: Clinical, pathophysiological, and genetic aspects of mutations in *KCNJ10*. *Rare Dis.* 2016; 4: e1195043.
7. **Kusuda T, Hosoya T, Mori T, Ihara K, Nishida H. et al:** Acquired Gitelman syndrome in an anti-SSA antibody-positive patient with a *SLC12A3* heterozygous mutation. *Intern. Med.* 2016; 55: 3201-3204.
8. **Devuyst O, Belge H, Konrad M, Jeunemaitre X, Zennaro MC:** Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL: *Pediatric Nephrology Seventh Edition*. Springer, New York 2016: 1201-1271.
9. **Tammaro F, Bettinelli A, Cattarelli D, Cavazza A, Colombo C. et al:** Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 2179-2182.
10. **Nandi M, Pandey G, Sarkar S:** Gitelman syndrome in an infant. *Indian J Nephrol.* 2015; 25: 316.
11. **Fulchiero R, Seo-Mayer P:** Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 121-134.
12. **Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P. et al:** Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* 2011; 80: 768-776.
13. **Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebik AA. et al:** Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and *KCNJ10* mutations. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1960-1970.
14. **Gładziwa U, Schwarz R, Gitter AH, Bijman J, Seyberth H. et al:** Chronic hypokalaemia of adults: Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 1607-1613.
15. **Panichpisal K, Angulo-Pernett F, Selhi S, Nugent KM:** Gitelman-like syndrome after cisplatin therapy: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2006; 7: 10.
16. **Kim YK, Song HC, Kim YS Choi EJ:** Acquired Gitelman syndrome. *Electrolyte Blood Press.* 2009; 7: 5-8.
17. **Ren H, Qin L, Wang W, Ma J, Zhang W. et al:** Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 152-157.
18. **Sung CC, Lin SH:** Drug-induced hypokalaemia: Part 1. *Adverse Drug React Bull.* 2012; 273: 1051-1054.
19. **Sung CC, Lin SH:** Drug-induced hypokalaemia: Part 2. *Adverse Drug React Bull.* 2012; 274: 1055-1058.
20. **Calo LA, Caielli P:** Gitelman's syndrome and pregnancy: new potential pathophysiological influencing factors, therapeutic approach and maternal-fetal outcome. *J Matern Neonatal Med.* 2012; 25: 1511-1513.
21. **Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of child-bearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015; 8: 221-231.