

GITELMANŮV SYNDROM

MUDr. Ladislav Slováček^{1,2}, doc. MUDr. Jan Čáp, CSc.², MUDr. Věra Čeevová²

¹Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie a endokrinologie FN a LF UK, Hradec Králové

Autoři v kazuistice prezentují pacientku se vzácně se vyskytujícím Gitelmanovým syndromem, upozorňují na možnosti diagnostiky a zejména pak léčby tohoto onemocnění.

Interní Med. 2006; 1: 33–35

Úvod

Pojem dědičné tubulopatie zahrnuje rozdílné poruchy renálního transportu elektrolytů. Tyto poruchy jsou shrnuty pod názvem Bartterův respektive Gitelmanův syndrom (6, 7, 9, 14, 15, 17, 22). Obě varianty jsou autozomálně recesivně dědičné a mají podobné charakteristické klinické projevy. Bartterův syndrom je klasifikován do 3 genetických skupin (3, 8, 18): 1. mutace genu kódujícího renální furosemid-senzitivní Na⁺/K⁺/2Cl⁻ kontransportér (NKCC2, SLC12A1), 2. mutace genu kódujícího ATP-senzitivní kanál K (ROMK, KCNJ1), 3. delece / mutace genu kódujícího renální chloridový kanál (ClC-Kb, CLCNKB), též označovaný jako tzv. klasický Bartterův syndrom (17).

Klasický Bartterův syndrom se klinicky vyznačuje výskytem hypotenze, laboratorně normální hladinou magnézia, metabolickou hypokalemickou alkalózou se ztrátou solí a zejména pak hyper-/normokaliurií. Nefrokalcinóza je velmi vzácná (její výskyt je však zaznamenán u neonatální formy Bartterova syndromu) (9, 17, 20, 22). Variantou Bartterova syndromu v širším slova smyslu je Gitelmanův syndrom, který byl prvně popsán v r. 1966 Hillelem Gitelmanem (5, 17, 22). Tento typ dědičného renálního tubulárního defektu vzniká na podkladě mutace genu (SLC12A3) pro thiazid-senzitivní Na⁺/Cl⁻ kontransportér (NCTT) distálního ledvinového tubulu (1, 4, 5, 10, 11, 16, 17, 19, 24).

Vlastní pozorování

Osmatřicetiletá žena

Anamnesticky

Rodinná anamnéza: bezvýznamná. **Osobní anamnéza:** v r. 1995 cholecystektomie pro cholecystolithiázu, laktační psychóza po porodu v r. 1989 a v r. 1996. Od r. 1996 byla léčena pro nízkou hladinu draslíku a hořčíku, podrobně interně vyšetřena, příčina neobjasněna. **Alergická anamnéza:** negativní. **Gynekologická anamnéza:** 2 těhotenství, 2 porody (v r. 1989 a 1996), po každém porodu laktační psychóza. Hormonální antikoncepci neužívá. **Farmakologická anamnéza:** dlouhodobě užívá Amiclaran tbl 1-0-0, Verospiron tbl á 100 mg 1-1/2-1, Kalnormin tbl á 1 gr 3-2-2, Magnesium 250 mg

tbl effervescenc 1-0-0, Neurol tbl á 0,25 mg 1-0-1, Hypnogen tbl 0-0-0-1. **Návyky:** abúzus nikotinizmu, alkoholu či léků neguje. **Pracovní a sociální anamnéza:** dělnice, vdaná.

Nynější onemocnění

V r. 1996, v 6. měsíci těhotenství, v rámci těhotenské dispenzarizace byla zjištěna nízká hladina draslíku a hořčíku s klinickými projevy charakteru pozvolna progredující celkové únavy, slabosti a malátnosti, epizod svalové slabosti – úbytku svalové síly a křečí, sporadicky bušení srdce. Byla vyšetřena spádovým internistou, příčina nebyla objasněna. V léčbě byl doporučen Kalnormin 7 g denně, Magnesium effervescenc 250 mg denně, Amiclaran 1 tbl denně a Verospiron 250 mg denně. Kontrolní hladiny kalia při této léčbě (dle dodané dokumentace) byly v rozpětí 2,9–3,2 mmol/l, hladiny magnézia 0,56–0,60 mmol/l. V r. 1997 prodělala diagnostický pobyt na nefrologickém oddělení, etiologie hypokalemie a hypomagnesemie neobjasněna, byla ponechána stávající medicíně, předána zpět do péče spádovému internistovi. V dubnu r. 2005 na žádost pacientky byl doporučen spádovým internistou diagnostický pobyt na endokrinologickém oddělení interní kliniky s cílem vyloučit/potvrdit sekundární hyperaldosteronismus při dědičné tubulopatii charakteru Gitelmanova syndromu.

Objektivní fyzikální nález

Opakovaně krevní tlak 90/60, jizva po cholecystektomii – klidná, pevná. Ostatní interní fyzikální nález v normě.

Vyšetření

Vstupní laboratorní a pomocná vyšetření

Výsledky biochemického vyšetření séra kalium 3,2 mmol/l, magnézium 0,59 mmol/l, ostatní parametry v normě. **Výsledky biochemického vyšetření moče** v normě. **Močový sediment:** v normě. **Odpady minerálů a dusíkatých katabolitů v moči/24 hod.:** kalium 32 mmol/l, chloridy 119 mmol/l, fosfor 5,2 mmol/l, urea 73 mmol/l, ostatní parametry v normě. **Výsledky hematologického vyšetření:** FW 28/50, parametry krevního obrazu a základního

koagulačního profilu v normě. **Výsledky RIA vyšetření:** renin 0,86 nmol/l, aldosteron 14,48 nmol/l, aldosteron/renin 16,84 nmol/l. **Kapilární krevní plyny:** pH 7,445, pCO₂ 6,52, pO₂ 5,4, SO₂ 73,6, ABE 8,0, SBC 31,1. **EKG vyšetření:** normální křivka.

Výsledky dalších laboratorních a pomocných vyšetření jsou uvedeny v průběhu hospitalizace.

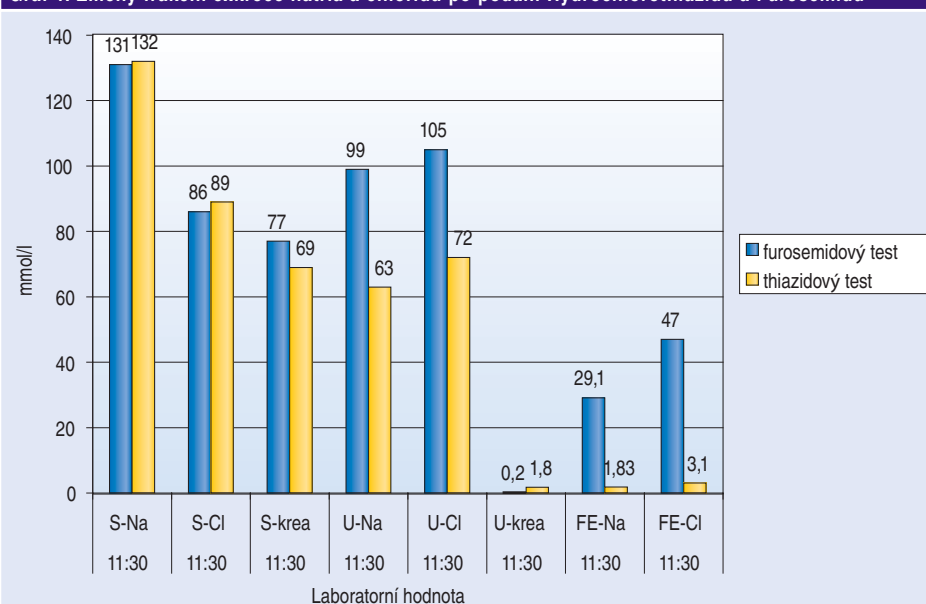
Průběh hospitalizace

Osmatřicetiletá pacientka s 9letou anamnézou hypokalemie a hypomagnesemie nejasné etiologie s klinickými projevy charakteru pozvolna progredující celkové únavy, slabosti a malátnosti, epizod svalové slabosti – úbytku svalové síly a křečí, sporadicky bušení srdce, iniciálně vyšetřená spádovým internistou a o rok později na pražském nefrologickém oddělení, byla přijata k diagnostickému pobytu na oddělení endokrinologie a klinické onkologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové s cílem vyloučit/potvrdit sekundární hyperaldosteronismus při dědičné tubulopatii charakteru Gitelmanova syndromu. Za hospitalizace vysazena kalium šetřící diuretika, následně provedeny dva diagnostické testy ve 2 po sobě jdoucích dnech, tj. 1. den thiazidový a 2. den furosemidový test, k posouzení změn frakční exkrece natria a chloridů.

Thiazidový test spočíval v perorálním podání 100 mg Hydrochlorothiazidu 1 hodinu po předchozí intenzivní perorální (2 litry tekutin během 30 minut) a parenterální hydrataci (1 litr tekutin během 60 minut) s opakovanými – ve 30minutových intervalech – laboratorními odběry sérového a urinálního natria, chloridů a kreatininu (tabulka 1).

Furosemidový test spočíval v parenterálním podání 10 mg Furosemidu 1 hodinu po předchozí intenzivní perorální (2 litry tekutin během 30 minut) a parenterální hydrataci (1 litr tekutin během 60 minut) s opakovanými – ve 30minutových intervalech – laboratorními odběry sérového a urinálního natria, chloridů a kreatininu (tabulka 2). Z kalkulace frakční exkrece natria a chloridů po podání Hydrochlorothiazidu a Furosemidu je zřejmá nízká frakční exkrece natria a chloridů po podání Hydrochlorothiazidu, naopak vysoká frakční exkrece natria a chloridů po podání Furosemidu (přehledněji graf 1).

Graf 1. Změny frakční exkrece natria a chloridů po podání Hydrochlorothiazidu a Furosemidu



Vysvětlivky ke grafu 1. S-Na: hodnota sérového natria, S-Cl: hodnota sérových chloridů, S-krea: hodnota sérového kreatininu, U-Na: hodnota urinního natria, U-Cl: hodnota urinních chloridů, U-krea: hodnota urinního kreatininu, FE-Na: hodnota frakční exkrece natria, FE-Cl: hodnota frakční exkrece chloridů.

Tabulka 1. Thiazidový test

Čas odběru	S-Na	S-Cl	S-kreatinin	U-Na	U-Cl	U-kreatinin	FE-Na	FE-Cl
10:00	138	93	66	141	195			
10:30	131	88	66	155	181			
11:00	131	89	68	28	32			
11:30	132	89	69	63	72	1,8	1,83	3,1

Vysvětlivky k tabulce 1. S-Na: hodnota sérového natria, S-Cl: hodnota sérových chloridů, S-kreatinin: hodnota sérového kreatininu, U-Na: hodnota urinního natria, U-Cl: hodnota urinních chloridů, U-kreatinin: hodnota urinního kreatininu, FE-Na: hodnota frakční exkrece natria, FE-Cl: hodnota frakční exkrece chloridů.

Poznámka k tabulce 1. Deficit urinního kreatininu, tudíž i kalkulovaných hodnot frakční exkrece natria a chloridů v čase 10:00 – 11:00 hod. byla způsobena chybou odečítající biochemické laboratoře, která zaměnila kreatinin za ureu.

Tabulka 2. Furosemidový test

Čas odběru	S-Na	S-Cl	S-kreatinin	U-Na	U-Cl	U-kreatinin	FE-Na	FE-Cl
10:00	137	93	78	193	209	7,8	1,41	2,25
10:30	132	92	69	206	204	6,7	1,61	2,28
11:00	131	88	71	91	92	2,6	1,90	2,85
11:30	131	86	77	99	105	0,2	29,1	47,0

Vysvětlivky k tabulce 2. S-Na: hodnota sérového natria, S-Cl: hodnota sérových chloridů, S-kreatinin: hodnota sérového kreatininu, U-Na: hodnota urinního natria, U-Cl: hodnota urinních chloridů, U-kreatinin: hodnota urinního kreatininu, FE-Na: hodnota frakční exkrece natria, FE-Cl: hodnota frakční exkrece chloridů.

Z dosavadních výsledků je zřejmé, že se jedná o tubulární renální defekt, nejspíše charakteru Gitelmanova syndromu. Diagnózu tohoto syndromu podporuje chronická hypokalemie a hypomagnezémie i přes intenzivní suplementaci obou minerálů, průkaz hypokalcie, metabolická hypokalemická alkalóza, sekundární hyperaldosteronismus a nízká frakční exkrece natria a chloridů po podání Hydrochlorothiazidu. K definitivnímu potvrzení diagnózy Gitelmanova syndromu bylo provedeno se souhlasem pacientky genetické vyšetření s průkazem 3 heterozygotních mutací

v genu kódujícího thiazid – senzitivní Na^+/Cl^- kotransporter (SLC12A3) distálního ledvinného tubulu: 1. heterozygotní mutace c. 1315 G>A, p. Gly439Ser, 2. heterozygotní mutace c. 1664 C>T, p. SER555Leu, 3. heterozygotní mutace c. 2711 G>A, p. Arg904Glu.

V terapii byl doporučen Amiclaran 2x1 tbl denně, Verospiron 50mg denně, Kalnormin 7g denně a Magnesium tbl effervescenc 500–750mg denně dle tolerance. Dispenzarizace pacientky cestou endokrinologické poradny II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Diskuze a závěr

Gitelmanův syndrom je onemocnění vzácné svým výskytem, tj. cca 1:50 000 obyvatel. Klinicky se manifestuje v časně dospělosti. Pohlavní rozdíly nebyly zaznamenány (6, 10, 14, 17). Mezi **charakteristické laboratorní a klinické projevy** tohoto typu renálního tubulárního defektu patří projevy hypomagnezémie, hypokalémie, metabolické hypokalemické alkalózy, chondrokalcinózy, normotenze/hypotenze, epizody svalové slabosti až křečí, pozvolna progredující celková únava a slabost, palpitace, tremor a fascikulace, v neposlední řadě je popisován výskyt chronické dermatitidy respektive dermatózy blíže neurčené etiologie (1, 6, 7, 11, 17, 19). **Diagnostika** Gitelmanova syndromu se opírá o anamnestická data, klinický obraz, laboratorně opakovaný záchyt hypokalemie, hypomagnezémie, metabolické hypokalemické alkalózy, hypokalcie, chondrokalcinózy, sekundární hyperaldosteronismus, nízkou frakční exkreci natria a chloridů po podání Hydrochlorothiazidu a v neposlední řadě průkaz mutace genu kódujícího thiazid-senzitivní Na^+/Cl^- kotransporter (SLC12A3) distálního ledvinného tubulu (1, 4, 11, 17). Je nutno podotknout, že i v České republice je možné provádět genetické vyšetření mutace na Bartterův i Gitelmanův syndrom, které nabízí v rámci řešení grantového projektu pracoviště 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. **Léčba** Gitelmanova syndromu je ryze symptomatická, tj. suplementace kaliem, magnéziem (v maximální tolerované dávce, jelikož normalizace hladiny magnézia je klíčovým krokem k dosažení normokalémie), kalium šetřící diuretika, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, inhibitory prostaglandin syntetázy (1, 4, 14, 17, 21, 22). **Prognóza** Gitelmanova syndromu je velmi dobrá vzhledem k tomu, že se jedná o chronické benigní onemocnění, vyžadující však celoživotní nefrologickou či endokrinologickou dispenzarizaci (1, 6, 12, 14, 21, 23).

V případě naší pacientky lze konstatovat, že vyšetřovací program i léčba tubulárního renálního defektu charakteru Gitelmanova syndromu odpovídá dostupným českým i zahraničním literárním pramenům. Obzvláště zajímavý je fakt, že naše pacientka je nositelkou třech heterozygotních mutací v genu SLC12A3. Tyto nalezené mutace již byly dříve popsány v publikacích zabývajících se mutačním screenem nemocných s Gitelmanovým syndromem (2, 11, 13). Kazuistika podává přehled o problematice tubulárních renálních defektů, konkrétněji pak o problematice vzácně se vyskytujícího Gitelmanova syndromu.

MUDr. Ladislav Slovák

Katedra válečného vnitřního lékařství
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové 1
e-mail: Ladislav.Slovacek@seznam.cz

Literatura

1. Berkman J, Reilly RF, Ellison DH. Mechanisms of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter dysfunction in Gitelmann syndrome (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1291.
2. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Yale Gitelmanns and Bartters Syndrome Collaborative Study Group: Gitelmanns syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; 59 (2): 710–717.
3. Daniluk U, Kaczmarek M, Wasilewska J, Matuszewska E, Semeniuk J, Sidor K, Krasnow A. Bartters syndrome. *Pol Merkuriusz Lek.* 2004; 16 (95): 484–489.
4. Ellison DH. The Thiazide-Sensitive Na-Cl Cotransporter and Human Disease: Reemergence of an Old Player. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 538–540.
5. Garcia Nieto V, Cantabrana A, Muller D, Claverie-Martin F. Chondrocalcinosis and hypomagnesemia in a patient with a new mutation in the gene of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nefrologia* 2003; 23 (6): 504–509.
6. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1966; 79: 221–235.
7. Hansen KW, Mosekilde L. Gitelman syndrome. An overlooked disease with chronic hypomagnesemia and hypokalemia in adults. *Ugeskr Laeger.* 2003; 165 (11): 1123–1127.
8. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel K, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter – Gitelman phenotype. *Pediatr. Res.* 2000; 48: 754–758.
9. Kolb I, Dimitrov Y, Caillard S, Hannedouche T. Tubular hypokalemia of genetic origin. *Nephrologie* 1999; 20 (6): 329–333.
10. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartters and Gitelmanns syndrome. *Kidney Int* 1998; 54: 1396–1410.
11. Lemmink HH, Knoers NV, Karolyi L, van Dijk H, Niaudet P, Antignac C et al. Novel mutations in thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal. *Kidney Int.* 1998; 54 (3): 720–730.
12. Lin SH, Cheng HL, Hsu YJ, Halperin ML. Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43 (2): 304–312.
13. Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, Colussi G, De Fusco M, Sereni F, Ballabio A, Casari G. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome. *Am J Hum Genet.* 1996; 59 (5): 1019–1026.
14. Meij I, Knoers N. Gitelman syndrome. *Orphanet encyclopedia*, 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-gitelman.pdf>
15. Němečková J. Gitelmanův syndrom. *Čes.-slov. Pediat.* 2003; 58 (9): 560–562.
16. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca (2+) reabsorption and reduced Mg (2+) channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005; 115 (6): 1651–1658.
17. Reiterová J, Ryšavá R, Merta M. Bartterův a Gitelmanův syndrom – příčiny vrozené hypokalemické metabolické alkalózy. *Aktuality v nefrologii* 2004; 10 (3).
18. Sabath E, Meade P, Berkman J, de los Heros P, Moreno E, Bobadilla NA, Vazquez N, Ellison DH, Gamba G. Pathophysiology of functional mutations of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 287 (2): 195–203.
19. Shih-Hua L, Shiang JCH, Huang CHCH, Yang SS, et al. Phenotype and Genotype Analysis in Chinese Patients with Gitelmanns Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (5): 2500–2507.
20. Schepkens H, Lameire N. Gitelmanns syndrome: an overlooked cause of chronic hypokalemia and hypomagnesemia in adults. *Acta Clin Belg.* 2001; 56 (4): 248–254.
21. Schurman SJ, Shoemaker LR. Bartter and Gitelman syndromes. *Adv Pediatr.* 2000; 47: 223–248.
22. Táborský P, Schuck O. Gitelmanův syndrom – možná příčina hypokalémie. *Prakt. Lék.* 2000; 80 (1): 21–23.
23. Vantighem MC, Douillard C, Binaut R, Provot F. Bartters syndromes. *Ann Endocrinol (Paris).* 1999; 60 (6): 465–472.
24. Yang CL, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK4 downregulates thiazide-sensitive NaCl transport (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 75A.