

# Gitelmans syndrom – en differensialdiagnose ved hypokalemi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Gitelmans syndrom er en uvanlig årsak til hypokalemi. Den forårsakes av en mutasjon i genet for den tiazidfølsomme natrium-klor-kanalen i det distale nefronet.

**Materiale og metode.** Vi presenterer to søskenpar med genetisk verifisert Gitelmans syndrom og gjennomgår hovedtrekk i litteraturen om temaet.

**Resultater og fortolkning.** Gitelmans syndrom er en uvanlig årsak til hypokalemi, men man bør tenke på tilstanden ved uforklarlig hypokalemi og hypomagnesemi. Samtidig er det ofte lave verdier av kalsium i urinen. Genetisk analyse gir endelig diagnose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Anders Hovland

[anders.hovland@nordlandssykehuset.no](mailto:anders.hovland@nordlandssykehuset.no)

### Eyvind Bjørnbæk

Medisinsk avdeling  
Nordlandssykehuset HF  
8092 Bodø

### Trond P. Leren

Avdeling for medisinsk genetik  
Rikshospitalet

Gitelman og medarbeidere rapporterte om en autosomt recessiv sykdom med lave verdier av kalium og magnesium i blodet i 1966 (1). Bartter hadde fire år tidligere beskrevet en tilstand med hyperaldosteronisme og hypokalemisk alkalose (2). Diagnose- ne er tidligere brukt om hverandre. De har flere fellestrekk, som hypokalemi, metabolsk alkalose, sekundær hyperaldosteronisme og normalt blodtrykk. Ved Gitelmans syndrom har man i tillegg lave verdier av kalsium i urinen, i motsetning til ved Bartters syndrom, der det er normale eller høye verdier (3). Ved Gitelmans syndrom er mag-

nesiumverdiene i blod alltid lave, mens de oftest er normale ved Bartters syndrom.

## Patofysiologi og kliniske funn

I 1996 påviste man at Gitelmans syndrom var forårsaket av en defekt i en tiazidfølsom natrium-klor (Na-Cl)-kotransportkanal i nefronets distale tubuli (4, 5) (fig 1). Genet som koder for denne kotransportkanalen, er lokalisert til kromosom 16, og det er påvist en rekke mutasjoner som forårsaker funksjonstap i Na-Cl-kotransportkanalen (6). De fleste mutasjonene er missensemutasjoner (4), og pasientene er vanligvis blandet heterozygote, noe som innebærer at de har to forskjellige mutante alleler (4). Det er således bare et mindretall av pasientene som er ekte homozygote.

Funksjonstapet i kotransportkanalen forårsaker elektrolyttforstyrrelser i form av hypokalemi og metabolsk alkalose, lik dem man ser ved kronisk bruk av tiaziddiuretika. Lav intracellulær kloridkonsentrasjon fører til økt kalsiumabsorpsjon i de distale tubuli og med det hypokalsiuri. Årsaken til hypomagnesemi ved tilstanden er mindre godt kartlagt, men kan være redusert reabsorpsjon av magnesium på grunn av hypokalemi (7) eller økt passasje av magnesium mot lumen forårsaket av spenningsforskjell (8).

Gitelmans syndrom kan oppdages tilfeldig ved undersøkelse av elektrolytter. Pasientene kan også ha symptomer som muskelkramper eller parestesier, oftest i forbindelse med feber, diaré eller oppkast (ytterligere magnesiumtap). Det foreligger få data om prevalens av tilstanden. Tidligere studier fra Sverige angir en prevalens på 1,2 tilfeller per million (9). Gitelmans syndrom er vanligere enn Bartters syndrom (10).

Prognosen ved Gitelmans syndrom ser ut til å være god, selv om det foreligger enkelte rapporter om rbdomyolyse og nyresvikt (11). Bartters syndrom erkjennes tidlig i livet med hydramnion, prematuritet, veksthemming og nefrokalsinose.

Behandlingen av Gitelmans syndrom er magnesium- og kaliumtilskudd samt kaliumsparende diuretika, som også har magnesiumsparende effekt (12). Ut fra den samme studien ser spironolaktone ut til å være mer effektivt enn amilorid (12). Oftest klarer man ikke å korrigere elektrolyttverdiene fullstendig ved behandlingen. Behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) for å hemme prostaglandinsyntesen er benyttet ved Bartters

syndrom, men har ingen plass ved Gitelmans syndrom. ACE-hemmere benyttes også kun ved Bartters syndrom (13).

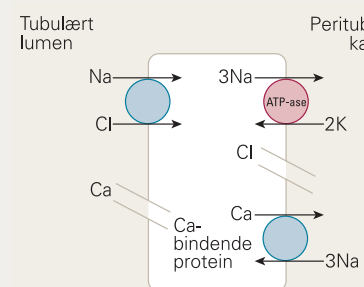
## Genetikk og gentest

Genet for den tiazidfølsomme Na-Cl-kotransportøren er på 55 kb og består av 26 eksoner som koder for et protein på 1 021 aminosyrer (4). For å lete etter mutasjoner i genet ble hvert av de 26 eksonene amplifisert med polymerasekjedereaksjon med flankerende primere som alle lå minst 30 bp ute i intronene. Standard DNA-sekvenseringsreaksjoner med bruk av versjon 3.1 av Big dye terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) ble analysert på en 3 100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA).

**Pasient 1.** 23 år gammel kvinne. Hun hadde merket prikking i hender og på lepper fra 19-årsalderen, og av og til ufrivillig fleksjon av tomlene. Tabell 1 viser laboratorieprøver. Det ble utført gentest som bekreftet at pasienten hadde Gitelmans syndrom, og at hun var homozygot for mutasjonen G439S i ekson 10. Denne mutasjonen er tidligere påvist av andre (14). Hun får behandling i form av kaliumtilskudd, magnesiumtilskudd og kaliumsparende diuretikum (spironolaktone).

**Pasient 2.** Søster til pasient 1. Hun var 18 år gammel på diagnostidspunktet. Fra 14-årsalderen merket hun nummenhet i armer og bein samt av og til parestesier i hele kroppen. Tabell 1 viser liknende elektrolyttverdier som hos søsteren. Gentest viste den samme muta-

Figur 1



Skjematisert fremstilling av den tiazidfølsomme Na-Cl-kanalen i det distale nefronet (5)

**Tabell 1** Resultat av klinisk-kjemiske analyser før behandlingsstart

Analyse (referanseområde/enhet)	Pasient 1	Pasient 2	Pasient 3	Pasient 4
Serum-kalium (3,5–5,0 mmol/l)	2,7	2,9	2,5	3,1
Serum-magnesium (0,70–1,05 mmol/l)	0,48	0,57	0,46	0,43
Urin-kalsium (2,0–8,0 mmol/døgn)	< 0,5	< 0,5	3,7	0,8
Plasma-pH (7,37–7,45)	7,45	7,45	7,43	7,41
Plasma-bikarbonat (22–27 mmol/l)	30	26	29	29
Blodtrykk (mm Hg)	100/80	108/72	110/84	92/60

sjonen som hos søsteren, og det ble startet tilsvarende substitusjonsbehandling. Søstrenes foreldre er ikke beslektet.

**Pasient 3.** 32 år gammel mann. Han hadde hatt perioder med slapphet samt episoder med kramper i bøyemusklene i hendene fra 15-årsalderen. Man mistenkte Bartters syndrom og startet med ACE-hemmer og NSAID-behandling i tillegg til kalium- og magnesiumtilskudd. Laboratorieprøvene fremgår av tabell 1. Pasienten har ikke hypokalsiuri som de andre. Dette funnet ble reproduisert etter seponering av ACE-hemmer og NSAID-preparat. I ettertid har det fremkommet opplysninger om at pasienten drikker over 1 liter melk per dag. Gentest av pasienten bekreftet Gitelmans syndrom. Han var blandet heterozygot for mutasjonen G729V i ekson 18 og G439S i ekson 10. Den førstnevnte mutasjonen er ikke tidligere funnet hos pasienter med Gitelmans syndrom, etter det vi kan se.

**Pasient 4.** Bror til pasient 3. Mann, 30 år. Han hadde hatt tilfeller med prikking i hender samt følelse av intermitterende nedsatt kraft i underekstremitetene siden 15-årsalderen. Det ble påvist hypokalemi (tab 1), og på mistanke om Gitelmans syndrom ble det startet substitusjonsbehandling med kalium og magnesium. Genetisk prøve viste de samme mutasjonene som broren (pasient 3).

### Diskusjon

Alle våre fire pasienter hadde uttalt hypomagnesemi og hypokalemi, og tre av dem hadde markert hypokalsiuri. Gitelmans syndrom bør overveies ved denne konstellasjonen av biokjemiske prøver. Årsaken til at den ene pasienten ikke hadde lavt nivå av kalsium i urinen, kan kanskje forklares av stort melkeinntak. I tillegg kan måling av kalsium i urin

være beheftet med usikkerhet (15). Våre pasienter var alle normotensive, noe som skiller tilstanden fra ulike typer sekundær hypertensjon. I et materiale bestående av 118 pasienter med genetisk verifisert Gitelmans syndrom var gjennomsnittsverdien for s-kalium 2,61 mmol/l og gjennomsnittsverdien for s-magnesium 0,49 mmol/l, og 83 % av pasientene lå under 50-percentilen for alderskorrigert blodtrykk (16). Dette er i overensstemmelse med våre funn. Våre pasienter hadde symptomer som slapphet, muskelsvakhet, parestesier og muskelkramper. En systematisk gjennomgang av symptompresentasjonen ved Gitelmans syndrom angir muskelkramper hos 84 %, muskelsvakhet og -verk hos 70 % og slapphet hos 82 % (17).

Ved hypokalemi og hypomagnesemi bør man, så langt som mulig, utelukke andre årsaker til elektrolyttmønsteret, som spiseforstyrrelser med oppkast samt diuretika- eller laksantiamisbruk. I tillegg til grundig anamnese vil måling av klorid i urinen kunne være med på å skille disse tilstandene (18). Endelig diagnose av Gitelmans syndrom stilles ved gentest. Det er klare fordeler ved genetisk verifisering – pasient og lege får en endelig avklaring på hvilken tilstand som foreligger. Således kan man unngå at pasienter med Gitelmans syndrom feilaktig får diagnosen tiazidmisbruk eller bulimi. Det foreligger også prognostiske implikasjoner i og med at Gitelmans syndrom er en mer godartet tilstand enn Bartters syndrom. Videre vil det ha behandlingmessige konsekvenser. Pasienter med Gitelmans syndrom får magnesium- og kaliumsubstitusjonsbehandling samt ev. kaliumsparende diuretika. De skal i tillegg informeres om tilstander som kan senke nivået av elektrolytter ytterligere, som oppkast, diaré og feber. Ikke-steroid anti-inflammatoriske midler og ACE-hemmere er kun aktuelt ved Bartters syndrom.

### Litteratur

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 2182–6.
2. Bartter FC, Pronove P, Gill JR jr., MacCaldre RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 1962; 33: 811–28.
3. Bettinelli A, Bianchetti MG, Giardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypocalcemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 20: 38–43.

4. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24–30.
5. Rose BD, red. Bartter's and Gitelman's syndromes. Wellesley, MA: UpToDate, 2003.
6. Kunchapparty S, Palcso M, Berkman J, Velazquez H, Desir GV, Bernstein P et al. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelman's syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: F643–9.
7. Schurman SJ, Shoemaker LR. Bartter and Gitelman syndromes. *Adv Pediatr* 2000; 47: 223–48.
8. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartters' and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F616–25.
9. Rudin A. Bartters' syndrome: a review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1988; 224: 165–71.
10. Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH, Bijman J, Seyberth H, Beck F et al. Chronic hypokalaemia of adults: Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1607–13.
11. Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, Yasunaga C, Sakemi T, Nakamoto M. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol* 1998; 50: 330–2.
12. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with anti-aldosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127–35.
13. Hene RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, vd Stolpe A, Verhoef GE, Boer P. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 200–5.
14. Mastroianni N, Bettinelli A, Bianchetti M, Colussi G, De Fusco M, Sereni F et al. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1019–26.
15. Bianchetti MG, Edefonti A, Bettinelli A. The biochemical diagnosis of Gitelman disease and the definition of «hypocalciuria». *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 409–11.
16. Simon DB, Cruz DN, Lu Y, Lifton RP. Genotype-phenotype correlations of NCCT mutations and Gitelmans' syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 111A.
17. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001; 59: 710–7.
18. Reinmann D, Gross P. Chronic, diagnosis-resistant hypokalemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2957–61.

### Hovedbudskap

- Kombinert hypokalemi og hypomagnesemi kan være forårsaket av Gitelmans syndrom
- Genetisk testing kan verifisere diagnosen. Det er påvist en rekke ulike mutasjoner som forårsaker funksjonstap i Na-Cl-kotransportkanalen