

Gitelmanův syndrom: jak ho poznat a jak jej odlišit od jiných příčin hypokalemie?

Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al.

Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. Kidney International 2017;91:24–33.

Gitelmanův syndrom (GS) je relativně vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které patří mezi tzv. salt-losing nephropathies, tedy tubulopatie s vysokými ztrátami soli do moči. S prevalencí výskytu 1–10/40 000 jedinců patří mezi nejčastější vrozená tubulární onemocnění (častější je výskyt v Asii). Typicky se GS projevuje jako hypokalemická metabolická alkalóza spolu s hypomagnezemií a hypokalcemií. Hypomagnezemie však může u některých jedinců chybět a výskyt hypokalcemie bývá variabilní (od velmi nízkých až skoro k normálním hodnotám exkrece kalcia). Onemocnění je způsobeno inaktivačními mutacemi v genu *SLC12A3*, a pokud postihuje obě alely, dochází k poruše funkce thiazid-senzitivního $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ kotransportéru (NCCT) lokalizovaného v apikální membráně tubulárních buněk distálního stočeného kanálku. Do současné doby bylo identifikováno kolem 350 různých mutací v tomto genu. Většina nemocných jsou heterozygoti, ale u celé řady nemocných s jasnou klinickou manifestací byla nalezena mutace jen na jedné alele.

Gitelmanův syndrom je považován za benigní formu „salt-losing“ nefropatií, které se většinou začnou manifestovat v adolescentním až dospělém věku. Zvýšené ztráty Na^+ a Cl^- způsobují hypovolemii a sekundární aktivaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). V důsledku toho se kompenzatorně zvyšuje reabsorpce Na^+ ve sběrných kanálcích vybalancovaná zvýšenou sekrecí iontů K^+ a H^+ , což je příčinou hypokalemické alkalózy. I přes relativně benigní průběh onemocnění s malými či žádnými symptomy choroby někteří autoři poukazují na to, že GS může vést ke zhoršení kvality života nemocných a také ke zvýšenému výskytu depresí u těchto pacientů.¹

Zvýšená exkrece Mg^{2+} do moči je způsobena snížením jeho reabsorpce v distálním stočeném kanálku kanálem TRPM6, jehož exprese je u pacientů s GS defektní (etiologie není zcela jasná, ale je zde možný spolupodíl mutací v genu pro claudin-16).² Vzhledem k tomu, že se tento kanál nachází i v duodenu, ovlivňuje hypomagnezemií pravděpodobně i snížená resorpce Mg^{2+} ve střevě.

TAB. 1 Klinické manifestace a příznaky u pacientů s Gitelmanovým syndromem

Velmi časté příznaky > 50 % nemocných	Časté příznaky 20–50 % nemocných	Občasný výskyt < 20 % nemocných	Vzácné (kazuistická sdělení)
Touha po soli	Slabost, malátnost	Výskyt onemocnění před šestým rokem života	Záchvaty křečí
Křeče, svalová slabost	Polyurie	Neprospívání	Komorová tachykardie
Únava	Artralgie	Růstová retardace	Rabdomyolýza
Závratě	Chondrokalcinóza	Pozdní nástup puberty	Neostře vidění
Nykturie	Prodloužení intervalu QT	Karpopedální spazmy, tetanie	Sklerochoroidální kalcifikace
Žízeň, polydipsie	Epizody febrilií	Vertigo, ataxie	Pseudotumor cerebri
Parestezie, poruchy citlivosti		Zvracení, zácpa	
Palpitace		Paralýza	
Hypotenze		Enuréza	

TAB. 2 Diagnostická kritéria Gitelmanova syndromu

Kritéria podporující diagnózu GS

- Chronická hypokalemie ($S-K < 3,5 \text{ mmol/l}$) s neadekvátně zvýšenými renálními ztrátami draslíku ($K/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $> 2,0 \text{ mmol/mmol}$)
- Metabolická alkalóza
- Hypomagnezemie ($S-Mg < 0,7 \text{ mmol/l}$) s neadekvátně zvýšenými renálními ztrátami magnezia (frakční exkrece $Mg > 4 \%$)
- Hypokalciurie ($Ca/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $< 0,2 \text{ mmol/mmol}$) u dospělých pacientů
- Vysoká koncentrace reninu v plazmě
- Frakční močová exkrece chloridů $> 0,5 \%$
- Nízký krevní tlak
- Normální nálet z USG ledvin

Faktory či příznaky svědčící proti diagnóze GS

- Léčba thiazidovými diuretiky či laxativy
- Rodinná anamnéza s renálním onemocněním dědicím se autozomálně dominantní formou
- Absence hypokalemie; nekonzistentní hypokalemie při absenci substituční terapie
- Nepřítomnost metabolické alkalózy
- Nízké koncentrace reninu v plazmě
- Nízká koncentrace draslíku v moči ($K/\text{kreatinin}$ ze vzorku moči $< 2,0 \text{ mmol/mmol}$) a normo- či hyperkalciurie
- Hypertenze či zvýšené množství extracelulární tekutiny
- Přítomnost nefrokalcinózy, nefrolitiázy či renálních cyst při USG ledvin
- Anamnéza polyhydramnionu v prenatálním období
- Manifestace před třetím rokem života

Kritéria pro potvrzení diagnózy GS

- Identifikace inaktivační mutace v genu *SLC12A3* na obou alelách

GS – Gitelmanův syndrom; USG – ultrazvukové vyšetření

Protože povědomí o tomto onemocnění je stále poměrně malé a neexistovala shoda na tom, jak toto onemocnění diagnostikovat a pacienty léčit a vyšetřovat, zorganizovala pracovní skupina v rámci iniciativy KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) konferenci expertů zaměřenou na tuto problematiku. Výsledkem je komentovaná publikace, která shrnuje některé kontroverzní body a dává určitá doporučení pro klinickou praxi.

Typické projevy onemocnění a frekvence jejich výskytu jsou popsány v **tab. 1**. Diagnostická kritéria GS pak stručně shrnuje **tab. 2**.

Diferenciální diagnóza GS zahrnuje zejména klasickou formu Bartterova syndromu (BS, typ III). Hlavní odlišení od BS spočívá v nález hypokalciurie, hypomagnezemie ($< 0,65 \text{ mmol/l}$) a hypermagneziurie s frakční exkrecí magnezia $> 4 \%$ u Gitelmanova syndromu. Rozlišení ale vždy musí přinést genetické potvrzení diagnózy. Dříve doporučovaný test s použitím hydrochlorothiazidu se dnes již nedoporučuje z důvodu jeho rizikovosti (možnost prohloubení deficitu iontů a dehydratace). Stejně tak se nedoporučuje provádět renální biopsii u malého počtu nemocných s GS, kteří mají proteinurii (bývá tubulárního charakteru při hypokalemické tubulopatii/nefropatii). Hypokalemická metabolická alkalóza s hypertenzí a zvýšenou kaliurií může být projevem primárního hyperaldosteronismu, Cushingova či Liddleova syndromu, kongenitální adrenální hyperplazie či stenózy renální tepny. Snížení

koncentrace ionizovaného kalcia spolu s hypomagnezemií doprovází časné pooperační období po paratyreoidektomii, kdy ale většinou pozorujeme i hyperfosfatemii. Familiární hypomagnezemie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou bývá způsobena mutací v genu *CLDN16* pro claudin-16 a ovlivňuje již zmíněný kanál TRPM6. Prognóza tohoto onemocnění je ale výrazně horší než u GS, a stav řady nemocných progreduje (zejména kvůli nefrokalcinóze) do stadia terminálního selhání ledvin. Odlišení těchto dvou chorob za situace, kdy není přítomna nefrokalcinóza, je možné prakticky jen geneticky.

Z dalších geneticky podmíněných chorob je možné zmínit mutace v genu *HNF1B*, kódujícím transkripční faktor HNF-1 β (HNF-hepatocyte nuclear factor). Nemocní s mutacemi v tomto genu mohou imponovat jako pacienti s GS kvůli přítomnosti hypomagnezemie, ale další klinické projevy jsou odlišné (přítomnost MODY [maturity-onset type diabetes of the young] diabetu, časné renální postižení s přítomností cyst, autozomálně dominantní typ dědičnosti, různé urogenitální malformace). Stejně tak syndrom EAST (epilepsie, ataxie, senzoricko-neurální hluchota, tubulopatie) může být spojen s některými iontovými změnami podobně jako GS, ale má řadu extrarenálních projevů a je spojen s mutacemi v genu *KCNJ10* (kódujícím kaliový kanál *KCNJ10/Kir-4*). V diferenciální diagnóze je třeba vzít v úvahu i celou řadu dalších chorob, které vedou k tubulointerstickálnímu postižení (TI) a mohou způsobit

iontové změny (např. Sjögrenův syndrom), a některé léky, jež blokují funkčnost kanálu NCCT.

Všichni nemocní splňující klinická a laboratorní kritéria pro GS by měli být geneticky testováni na přítomnost mutace v genu *SLC12A3*. Pokud nebude nalezena mutace (pravděpodobnost 20–30 %), je vhodné ještě doplnit genetickou analýzu o mutace v genu *CLCNKB* a *HNF1B*. Nové genetické techniky typu sekvenování nové generace (new generation sequencing, NGS) dnes již umožňují mnohem rychlejší diagnostiku a nabízejí i vyšetření určitého panelu mutací, které by se ke GS mohly vztahovat.

U pacientů s GS neomezujeme jejich potřebu soli, a naopak je nabádáme, aby solili dle potřeby. V léčbě GS pak je nutné suplementovat především ionty hořčíku, což rovněž vede ke kompenzaci močových ztrát chloridů a zlepšuje i odpověď na podávaný draslík. Z přípravků dáváme přednost chloridu hořečnatému či glycerofosfátu hořečnatému, dále pak organickým solím (aspartátu, citrátu, laktátu),

kteří ale někdy mohou vyvolávat průjem. Celkovou denní dávku 300 mg ($12,2 \text{ mmol Mg}^{2+}$) rozdělujeme do dvou až tří denních porcí podávaných s jídlem. Trvalá suplementace hořčíku upravuje hypomagnezémii a je prevencí tetanie. Tím se rovněž snižuje deficit draslíku v organismu, i když běžně bývá nutné suplementovat i draslík. Podáváme ho zejména ve formě kalium chloridu, což částečně zmírňuje již tak významnou metabolickou alkalózu. Tablety nepodáváme na lačný žaludek, aby nedráždily žaludeční sliznici a byly lépe tolerovány; popřípadě je možné chlorid draselný (KCl) podat ve formě sirupu. Dávku titrujeme dle laboratorních hodnot. Intravenózní suplementace, zejména kalia, bývá nutná v případech poruchy srdečního rytmu, výskytu kvadruplegie, respiračního selhávání či rabdomyolýzy a někdy jako prevence arytmií v perioperačním období. Základem léčby chondrokalcinózy je suplementace magnezia. Při akutních symptomech s bolestmi pak často pomohou nesteroidní antiflogistika či kolchicin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce přináší velmi užitečný přehled o klinických projevech, možnostech diagnostiky a doporučeních pro léčbu nemocných s Gitelmanovým syndromem. Poukazuje také na úskalí, která jsou s diagnostikou a léčbou této choroby spojena.

Z klinické praxe dobře víme, že normalizace iontových změn je často velmi obtížná a že u většiny nemocných se musíme spokojit s kalemii kolem 3 mmol/l a magnezémií kolem 0,6 mmol/l; v řadě případů ale těchto hodnot nedosáhneme a snaha o navýšení suplementace léky vede k jejich horší toleranci s četnými nežádoucími projevy léčby (žaludeční ulcerace, zvracení, průjemy).

V některých studiích je popisován pozitivní vliv léků blokujících osu RAAS, které vedou ke zvýšení koncentrace draslíku (např. podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonistů aldosteronu – spironolaktonu či eplerenonu). Snížení aktivity této osy může mít určitý kardioprotektivní účinek, ale bývá často spojeno s výskytem symptomatické hypotenze, zhoršením únavy a zvýšením ztrát chloridů do moči. U velmi těžkých forem onemocnění lze zkusit podávat i inhibitory cyklooxygenázy 1 (indometacin), které mohou částečně snížit vylučování sodíku, a tím následně i sekreci draslíku. Jejich vliv je však omezený, lépe fungují u neonatálních forem BS (u těch je, na rozdíl od GS, zvýšená močová sekrece prostaglandinu E_2 , kterou indometacin blokuje). Při této léčbě je navíc nutné pečlivě monitorovat případné nežádoucí účinky léku na trávicí ústrojí a také glomerulární filtraci. V nedávno publikované otevřené, randomizované studii se zkříženým uspořádáním se u 30 pacientů s GS srovnával vliv indometacinu (podávaného v jedné denní dávce 75 mg), eplerenonu (150 mg) a amiloridu (20 mg) na hypokalemii v průběhu šestitýdenní léčby.³ Léky byly podávány ke standardní suplementaci kalia a magnezia. Všechny léky vedly ke zvýšení sérové koncentrace kalia o cca

0,3 mmol/l. Zatímco amilorid a eplerenon vedly ke zvýšení odpadů sodíku, a tím k větší volumové depleci, indometacin byl spojen s poklesem glomerulární filtrace a u třetiny pacientů s gastrointestinální intolerancí. Všechny tři léky tedy měly podobný vliv na korekci hypokalemie, ale je nepochybné, že indometacin a další nesteroidní antiflogistika by měly být dlouhodobě podávány s velkou opatrností s ohledem na jejich nežádoucí účinky.

Odlišení od jiných tubulopatií se zvýšenými ztrátami soli (zejména BS) není vždy jednoduché. U malé části nemocných s GS byla prokázána přítomnost mutace v genu *CLCNKB*, který kóduje chloridový kanál CLC-Kb, lokalizovaný jak v distálním stočeném kanálku (těsně vedle kanálu NCCT), tak také ve vzestupné části Henleovy kličky.⁴ To může způsobit, že tito jedinci mají jakýsi „překryvný“ syndrom mezi BS a GS (GS-like fenotyp) s velmi variabilní fenotypovou manifestací (od neonatálního BS na jedné straně ke GS na straně druhé).⁵ Mutace v tomto genu by měly být vyšetřovány u všech nemocných s GS, zejména pak tam, kde nebyla prokázána mutace v genu *SLC12A3*, což potvrzují i naše pozorování.⁶ Je třeba také počítat s tím, že u 15–20 % pacientů s GS nalezneme kauzální mutaci jen na jedné alele, jelikož druhá se nejspíše nachází v regulačních oblastech genu (včetně intronů) anebo v jiných genech.

Projevy GS mohou být iatrogeně navozeny celou řadou léků, ale nejčastěji se s nimi setkáváme při chronickém abúzu diuretik thiazidového typu anebo laxativ (tab. 3). Při podezření na abúzus diuretik (zejména u mladých žen) je vhodné opakované vyšetření moči na stanovení jejich metabolitů. Laboratorně může pomoci zejména koncentrace vylučovaných chloridů; při GS jsou hodnoty chloridů v moči normální, nebo jen mírně zvýšené, zatímco diuretika zvyšují frakční exkreci

chloridů několikanásobně nad normu. Pomoci může i test s intravenózně podaným furosemidem, který v případě GS nezvyšuje natriurezu ani kaliurii, zatímco při abúzu thiazidů se obojí

signifikantně zvýší. Abúzus laxativ většinou bývá doprovázen metabolickou acidózou (ztrátami bikarbonátů stolicí) a poměr K^+ /kreatinin v moči bývá nižší než 1,5.

TAB. 3 Léky, jejichž podávání je nejčastěji provázeno možností rozvoje hypokalemie a hypomagnezemie

Místo účinku	Lékové skupiny a léky
Hypokalemie	
Přesun z extracelulárního kompartmentu do intracelulárního	Betablokátory, inzulin s glukózou Teofylin, kofein Vysoké dávky verapamilu Bikarbonát sodný
Extrarenální ztráty	Laxativa
Renální ztráty	
I Antimikrobiální léky	Nafcilin, ampicilin, penicilin, aminoglykosidy, amfotericin B, foscarnet
I Diuretika	Acetazolamid, kličková diuretika, thiazidy, mannitol
I Mineralokortikoidy	Fludrokortizon
I Antiepileptika	Topiramat
Hypomagnezemie	
Extrarenální	Inhibitory protonové pumpy
Renální	
I Antimikrobiální léky	Aminoglykosidy, pentamidin, amfotericin B, foscarnet, antiretrovirotika (HAART)
I Diuretika	Furosemid, thiazidy
I Onkologické léky	Cisplatina Inhibitory tyrozinkinázy
I Imunosupresiva	Kalcineurinové inhibitory Mykofenolát mofetil Anti-EGF receptory (cetuximab, panitumumab)

EGF – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor); HAART – vysoce účinná antiretrovirální terapie (highly active antiretroviral therapy)

LITERATURA

1. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001;59:710–717.
2. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, et al. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM* 2010;103:741–748.
3. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:468–475.
4. Peters M, Jeck N, Reinalter S, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002;112:183–190.
5. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22.
6. Ryšavá R, Reiterová J, Urbanová M, et al. Gitelmanův syndrom jako častá příčina hypokalemie a hypomagnezemie. *Vnitř Lék* 2016;62(Suppl. 6):6S78–6S83.