

Dekle s hipokaliemijo in metabolno alkalozo: prikaz primera

Girl with hypokalemia and metabolic alkalosis: a case report

Ksenja Marguč Kirn,¹ Magdalena Avbelj Stefaniya,² Rina R. Rus³

¹ Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

³ Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Rina Rus, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
e-mail: rina.rus@guest.arnes.si

Ključne besede:

hipokaliemija, metabolna alkalozo, Gitelmanov sindrom, Bartterjev sindrom

Key words:

hypokalemia, metabolic alkalosis, Gitelman syndrome, Bartter syndrome

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013; 82: 273–6

Izvleček

Izhodišča: Hipokaliemija z metabolno alkalozo pri normotenzivnem bolniku je najpogostejša posledica ponavljajočega bruhanja ali zlorabe diuretikov, redkeje pa tubulopatije, kot sta npr. Bartterjev (BS) in Gitelmanov sindrom (GS).

Prikaz primera: Prikazujemo primer 17-letnega dekleta, ki je bilo v preteklosti večkrat pregledano zaradi ponavljajočih se kolapsov, ob tem je navajalo tudi krče v rokah. Ob akutni stresni situaciji z odsotnostjo teka smo pri dekletu ugotovili značilne elektrolitske motnje za tubulopatije in tako klinično ter genetsko potrdili GS. Za vzdrževanje primerne elektrolitskega ravnovesja potrebuje poleg ustreznega dietnega režima stalno nadomeščanje s kalijevimi in magnezijevimi pripravki.

Zaključki: Pri normotenzivnih bolnikih s hipokaliemijo ter metabolno alkalozo moramo v diferencialni diagnozi pomisliti tudi na tubulopatijo, kamor sodi GS. Opredelitev diagnoze GS v našem primeru prispeva k terapevtskim odločitvam, ki omogočajo urejeno elektrolitsko stanje. S tem preprečujemo možne življenjsko nevarne zaplete, kot so npr. motnje srčnega ritma.

Abstract

Background: In cases of normotensive patients, hypokalemia with metabolic alkalosis is most frequently caused by repeated vomiting or diuretics abuse, and rarely by tubulopathies, e.g., Bartter or Gitelman syndrome (GS).

Case report: An adolescent girl who was repeatedly examined due to collapses and cramps in the hands. A characteristic set of metabolic abnormalities for tubulopathies was discovered in an acute stress situation with inappetence. Proper diet and supplementation with potassium and magnesium was needed for maintaining electrolyte balance of the patient.

Conclusions: In cases of unexplained hypokalemia and metabolic alkalosis associated with a normal or low blood pressure a tubulopathy, e.g., Gitelman syndrome, must be excluded. The identification and recognition of correct diagnosis is extremely important since a proper treatment can reduce the risk of life-threatening events, e.g. arrhythmias.

Uvod

Hipokaliemija, ki jo opredeljujemo kot vrednost kalija pod 3,6 mmol/L, je najverjetneje najpogostejša elektrolitska motnja, ki jo srečujemo v klinični praksi. Po nekaterih podatkih jo najdemo pri 20 % hospitaliziranih bolnikov.¹ Vzroki za hipokaliemijo so znižan vnos kalija, premik kalija v celice, povečane izgube iz prebavil in ledvic ter povečano izločanje z znojem.²

Hipokaliemija je pogosto posledica metabolne alkaloze. Nepojasnjena hipokaliemija z metabolno alkalozo pri bolniku z normalnim krvnim tlakom se najpogostejše pojavlja kot posledica ponavljajočega se bruhanja (anoreksija in bulimija), pri zlorabi diuretikov ter pri tubulopatijah, kot sta Bartterjev sindrom (BS) in Gitelmanov sindrom (GS).³

Pri ugotavljanju vzroka hipokaliemije in metabolne alkaloze nam je v pomoč določitev klorovih ionov v urinu. Kadar je eks-

Prispelo: 8. avg. 2012,
Sprejeto: 9. nov. 2012

krecija klora v urinu nad 20 mEq/L, gre najverjetneje za jemanje ali zlorabo diuretikov ali pa tubulopatijo.⁴ Tubulopatije so redke avtosomno-recesivno dedne bolezni, ki jih povzroča mutacija v genih, ki kodirajo specifične tubulne prenašalce. GS povzročajo mutacije v genu *SLC12A3*, ki kodira na tiazid občutljivega kotransporterja NaCl (NCCT) v distalnem zavitem ledvičnem tubulu, kjer se ponovno absorbirajo številni ioni, najpomembnejši med njimi pa so natrij, kalcij in magnezij.⁵⁻⁷

Prikaz primera

17-letno dekle je bilo napoteno na pregled v urgentno ambulantno Pediatrične klinike zaradi suma na anoreksijo in dehidracijo. Do 12. leta je bila povsem zdrava, takrat pa je prvič kolabirala. Občasno je navajala krče v rokah. V starosti 15 let je bila pregledana v bolnišnici zaradi udarca v glavo, ob tem je tudi dvakrat kolabirala. V starosti 16 let so jo zaradi epizode nezvesti pregledali v urgentni ambulantni. Osnovne krvne preiskave, elektrokardiogram in vrednosti TSH so bile v mejah normale, vrednost kalija pa ni bila zabeležena. Zaključili so, da je pri dekletu najverjetneje šlo za vazovagalno sinkopo.

Tokratne težave so se začele ob akutni stresni situaciji v starosti 17 let. Ob tem je prenehala jesti, pila je zelo malo. Zaradi vrtoglavice, slabosti, tiščanja v epigastriju in za prsnico ter občutka mehkih nog so jo pregledali v urgentni ambulantni. Zaničala je simptome v smislu polidipsije in poliurije, krče ter parestezije. Bruhala ni, zaničala pa je tudi uživanje zdravil, vključno z diuretiki. Navajala je, da rada uživa slano hrano. Družinska anamneza je bila negativna glede ledvičnih bolezni, elektrolitskih motenj ali simptomatike tubulopatij. Pri pregledu, razen astenične konstitucije, slabše hidracije in bledice ter bolj suhe kože, ni bilo odstopov od normale. Telesna teža je bila 46,7 kg (5.–10. percentil), višina 165 cm (50.–75. percentil) in BMI 17 kg/m² (pod 5. percentilom). Krvni tlak je bil normalen. V laboratorijskih izvidih je izstopala nizka vrednost kalija (2,62 mmol/L). Dekle je prejela elektrolitsko mešanico z dodatkom kalija parenteralno. Zaradi domneve, da gre pri

dekletu za premajhen vnos kalija s hrano ob dolgotrajnejši neješčnosti, je bila odpuščena domov z navodili, naj uživa hrano, bogato s kalijem. Ker je kljub primernemu vnosu kalija še vedno vztrajala hipokaliemija (2,6 mmol/L), je ponovno prišla na Pediatrično kliniko. Med hospitalizacijo smo pri dekletu poleg hipokaliemije ugotovili tudi mejno znižano vrednost magnezija v serumu (0,60 mmol/L), prisotna pa je bila tudi metabolna alkalozna (pH 7,44–7,48, prebitek baz (BE) 6 mmol/L, bikarbonat (HCO₃) 30,6 mmol/L) ob normalnem krvnem tlaku. V urinu je bilo povišano izločanje kalija in magnezija (frakcijska ekskrecija magnezija 6,6 %, frakcijska ekskrecija kalija 25,9 %) ter znižano izločanje kalcija (0,08 mg/kg/dan). Izločanje klora v urinu, izvid EKG in UZ trebuha so bili normalni.

Zaradi vztrajajoče hipokaliemije ter hipomagnezije smo uvedli redno nadomeščanje s pripravki magnezija (Magnesol, magnezijev citrat, Krka) 1 tbl po 150 mg na dan in kalija (Kalinor, kalijev citrat in kalijev hidrogenkarbonat, Abbott) 2–3 tbl po 1,56 g kalija na dan. Kljub nadomeščanju kalija je hipokaliemija (kalij do 3,2 mmol/L) vztrajala, zato smo uvedli spironolakton 100 mg 1-krat na dan, ter KCl retard (600 mg kalijevega klorid s podaljšanim sproščanjem, Astellas Pharma), 2 tableti na dan, ob čemer se je serumska vrednost kalija povzpela na spodnjo mejo normale (3,58 mmol/L). S temi zdravili se je znižala potreba po nadomeščanju kalija. Serumske vrednosti magnezija so bile ves čas na spodnji meji normale (0,58–0,61 mmol/L). Dekle občasno še navaja utrujenost in krče v podplatih.

Ker z anamnestičnimi podatki nismo opredelili pridobljenih vzrokov elektrolitskih motenj pri dekletu, smo posumili na prirojeno tubulopatijo. Na DNA, izolirani iz levkocitov periferne krvi, je bila opravljena molekularno-genetska preiskava gena *SLC12A3*, katerega mutacije povzročajo GS. Z omenjeno preiskavo smo ugotovili, da je dekle nosilka dveh mutacij v genu *SLC12A3*. Prva mutacija je doslej še neopisana heterozigotna velika delecija celotnih 4. in 5. eksona, ki nosita zapis za 79 aminokislin (p.V169_Q247del). Z veliko verjetnostjo lahko sklepamo, da je protein s tako obsežno

delecijo nefunkcionalen. Druga mutacija je heterozigotna drugačno smiselna substitucija, ki povzroči menjavo aminokisline glicin v arginin (p.G741R), za katero je vzročna povezanost z GS znana.⁵ Da je naša bolnica sestavljen heterozigot za obe opisani mutaciji, kar pomeni, da sta okvarjeni obe kopiji gena, bi lahko dokončno potrdili le z opredelitvijo obeh mutacij pri starših, katerih dndni zapis za analizo ni bil na voljo.

Razpravljanje

Predstavljamo bolnico, pri kateri smo klinično in genetsko opredelili GS, redko tubulopatijo s prevalenco 1:40.000.⁸⁻⁹ GS ali kongenitalna hipokalemična hipomagneze-mična hipokalcijuriya z metabolno alkalozo je sicer poznana kot benigna ali blaga oblika BS. Najpogostejši simptomi pri bolnikih z GS so utrujenost, vrtoglavica, želja po slani hrani ter mišično-skeletni simptomi kot npr. krči, mišična šibkost in parestizije obraza,¹⁰⁻¹¹ katerih večino smo opazovali tudi pri naši bolnici. Zaradi nespecifičnosti simptomatike se bolezen, čeprav prirojena, običajno prepozna šele v adolescenci ali v zgodnji odrasli dobi. Opredelitev bolezni in ustrezno zdravljenje je kljub načeloma blažjemu poteku za posameznike izrednega pomena, saj so v literaturi opisani posamezni primeri nevarnih motenj srčnega ritma tudi s smrtnim izidom in smrti ploda pri materah z nezdravljenim GS.¹²⁻¹³

GS je sicer avtosomno recesivna bolezen, vendar se pojavljajo poročila o posameznikih s simptomi, ki so nosilci heterozigotne mutacije na genu *SLC12A3*.¹⁴ Pri njih se lahko pojavljajo občasne elektrolitske motnje ter imajo v povprečju nižji krvni tlak kot ostala populacija. Prevalenca heterozigotnih nosilcev se ocenjuje na približno 1 % populacije kavkaške rase.⁸⁻⁹

Zaradi prirojene okvare na tiazid občutljivega kotransporterja NaCl (NCCT) je motena reabsorpcija NaCl v distalnem zvitnem tubulu. Tako pride v zbiralca več natrija, kar vodi v znižanje žilne prostornine. Ta aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, zato se poveča aktivnost renina in raven aldosterona, kar vodi v povečano reabsorpcijo natrija v kortikalnih zbiralcih.

Zaradi vzdrževanja homeostaze se ob tem poveča izločanje kalijevega in vodikovega iona, kar vodi v hipokaliemijo in metabolično alkalozo.^{7,8,11} Hipokalcijuriya pri GS je posledica povečane reabsorpcije kalcija v proksimalnem tubulu, kjer kalcijev tok sledi reabsorpciji natrija.¹⁵ Hipokalcijuriya je tako posredni učinek hipovolemije zaradi motenega delovanja NCCT. Mehanizem nastanka hipermagneziurije in s tem hipomagnezemije je še slabo pojasnjen, najverjetneje je posledica slabše ekspresije epitelijskega magnezijevega kanalčka TRPM6 ter slabšega vstopa magnezija iz tubulne svetline v celico.¹⁶

Biokemični parametri pri naši bolnici ob sprejemu so bili v skladu z diagnozo GS, vendar podobno stanje veliko pogostejše v klinični praksi najdemo pri kroničnem bruhanju ali pretirani rabi oz. zlorabi diuretikov. Biokemični test, ki nam je lahko v pomoč pri ločevanju vzrokov za hipokaliemijo z metabolno alkalozo, je meritev koncentracije klorida v urinu. Znano je namreč, da so pri bolnikih s kroničnim bruhanjem vrednosti klorida v urinu nižje tako zaradi hipovolemije kot tudi zaradi hipokloremije. Pri GS pa so za razliko od kroničnega bruhanja vrednosti klorida v urinu značilno višje (višje kot 40 meq/L).¹⁷ Vrednost klorida v urinu nam je v pomoč tudi takrat, kadar sumimo na pretirano uporabo ali zlorabo diuretikov. Med delovanjem diuretikov je vrednost klorida v urinu običajno višja in se ob izzvenevanju učinka diuretika zniža. Pri teh bolnikih tako lahko opazamo variabilnost vrednosti med spremljanjem.

Podobno vendar resnejšo klinično sliko povzročajo mutacije na genih, ki kodirajo specifične prenašalce v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke, ki so vzrok BS.^{14,18,19} BS je zelo redka in genetsko heterogena bolezen, ki se pojavlja s prevalenco 1:1.000.000.²⁰ Najbolj se klinično in laboratorijsko prekriva z značilnostmi GS tip 3 BS, kar lahko razločimo le s pomočjo genetskih preiskav.

Zdravljenje GS je simptomatsko. Vsem bolnikom svetujemo dieto z visokim vnosom kalija in magnezija. Večinoma bolniki kljub navedenemu načinu zdravljenja potrebujejo dodatek kalija in magnezija oralno, a

kljub temu ne dosežemo normalnih koncentracij kalija in magnezija v serumu.²¹⁻²² V primeru simptomatske hipokaliemije lahko bolnikom uvedemo diuretik, ki varčuje s kalijem npr. spironolakton ali amilorid. Spiro-nolakton se je v manjši študiji izkazal za bolj učinkovitega kot amilorid.²³

Zaključek

Namen našega prispevka je opozoriti, da je pri bolnikih z normalnim tlakom s hipokaliemijo, hipomagneziemijo in metabolno alkalozo ob izključitvi kroničnega bruhanja in jemanja diuretikov potrebno pomisliti tudi na tubulopatijo, kamor sodi GS. V prispevku smo tako opisali primer mladostnice, pri kateri smo ob akutni stresni situaciji ugotovili značilno elektrolitno neravnovesje in genetsko opredelili prirojeno tubulopatijo GS. S postavitvijo sicer redke diagnoze, ustreznim kliničnim spremljanjem in zdravljenjem jo lahko obvarujemo nevarnih zapletov, ki utegnejo slediti elektrolitskim motnjam.

Literatura

1. Paice BJ, Paterson KR, Onyanaga-Omara F, Donnelly T, Gray JM, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62: 187-91.
2. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-8.
3. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Okamura D, Soriano JR. Hypokalemia. In: Zahilovic I, Eisenstein I, eds. *Practical algorithms in Pediatric Nephrology*. 1st ed. Basel: Karger; 2008. p. 80.
5. 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.
6. Lemmink HH, Knoers N, Karolyi L, VanDijk H, Niaudet P, Antignac C et al. Novel mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54: 720-30.
7. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K, Hayashi M, Sanuta T. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 65-70.
8. Van Knoers N, Levchenko E. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3. Dosegljivo na: <http://www.ajrd.com/content/3/1/22>
9. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-35.
10. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhard A, Tonshoff B, Klaus GG et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 2002; 112: 183-90.
11. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton MJ, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001; 59: 710-7.
12. Ducarme G, Davitian C, Uzan M, Belenfant X, Poncelet C. Pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report and review of literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 2007; 36: 310-3.
13. Lakhi N, Jones J, Govind A. Fetal demise despite normalisation of serum potassium in Gitelman syndrome. Case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 301-2.
14. Ji W, Foo JN, O Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, et al. Rare independent mutation in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40: 592-9.
15. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340: 1177-87.
16. Nijenhuis T, Vallon V, Van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalcemia and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1651-8.
17. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations. *Am J Med* 1979; 66: 361-3.
18. Seyberth HW, Schlingmann K. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1789-802.
19. Phillips RD, Ahmad IK, Waller SJ, Meisner P, Karet FE. A serum potassium level above 10 mmol/l in a patient predisposed to hypokalemia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 6: 340-5.
20. 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.
21. Umami V, Oktavia D, Kunmartini S, Wibisana D, Siregar P. Diagnosis and clinical approach in Gitelman's syndrome. *Acta Med Indones* 2011; 43: 53-8.
22. Tremont OT, Chan JC. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012; 81: 25-30.
23. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-35.