

HIPOKALIEMIJSKA METABOLIČKA ALKALOZA: PRIKAZ 6 SLUČAJEVA

HYPOKALEMIC METABOLIC ALKALOSIS – A REPORT OF SIX CASES

KREŠIMIR GALEŠIĆ, IVICA HORVATIĆ, MARIO ILIĆ, MARTIN ČUK,
MATIJA CRNOGORAC, DANICA GALEŠIĆ LJUBANOVIĆ*

Deskriptori: Bartterov sindrom – dijagnoza, genetika, liječenje; Gitelmanov sindrom – dijagnoza, genetika, liječenje; Alkalozna – etiologija, dijagnoza, genetika; Hipokaliemija – etiologija, dijagnoza, genetika; Prirodne greške bubrežnog tubularnog transporta – genetika; Bjelančevine membranskog transporta – genetika; Mutacija; Distalni bubrežni kanalići – patologija; Henleova petlja – metabolizam, patologija; Jukstaglomerulni aparat – patologija; Magnezij – u krvi; Kalcij – u urinu; Hiperaldosteronizam – etiologija

Sažetak. U ovom radu prikazano je 6 bolesnika s hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom kod kojih je postavljena dijagnoza Bartterova ili Gitelmanova sindroma. Oba su sindroma posljedica mutacija gena za prijenosnike uključene u reapsorpciju natrija, klorida i kalija u epitelnim stanicama debelog uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnih zavijenih kanalića. Tipično se ovi sindromi, uz hipokaliemiju i metaboličku alkalozu, očituju hiperreninemičnim hiperaldosteronizmom bez hipertenzije te poliurijom i mišićnom slabošću. Ostale kliničke manifestacije bolesti su varijabilne i ovise o fenotipskoj ekspresiji mutiranih gena. Točna dijagnoza ovih dvaju sindroma moguća je samo na osnovi skupih i rutinski najčešće nedostupnih genetičkih analiza. Rutinske laboratorijske pretrage, vezane ponajprije uz nalaze elektrolita u serumu i urinu, mogu pomoći u prepoznavanju obaju sindroma, njihovu međusobnom razlikovanju i pravodobnom početku liječenja. Najvažniji razlikovni nalazi između Bartterova i Gitelmanova sindroma jesu koncentracija magnezija u serumu i kalcijurija. Za Bartterov sindrom tipična je hiperkalcijurija, dok su za Gitelmanov sindrom tipične hipokalcijurija i hipomagnezija. Pravodobno prepoznavanje i liječenje bolesnika s Bartterovim i Gitelmanovim sindromom važno je jer elektrolitska neravnoteža, karakteristična za ove sindrome, dovodi do povećanog morbiditeta i mortaliteta.

Descriptors: Bartter syndrome – diagnosis, genetics, therapy; Gitelman syndrome – diagnosis, genetics, therapy; Alkalosis – etiology, diagnosis, genetics; Hypokalemia – etiology, diagnosis, genetics; Renal tubular transport, inborn errors – genetics; Membrane transport proteins – genetics; Mutation; Kidney tubules, distal – pathology; Loop of henle – metabolism, pathology; Juxtaglomerular apparatus – pathology; Magnesium – blood; Calcium – urine; Hyperaldosteronism – etiology

Summary. In this article six patients with hypokalemic metabolic alkalosis, classified as Bartter or Gitelman syndrome are presented. Both syndromes result from different gene mutation inducing impaired function of the transporters involved in sodium, chloride and potassium reabsorption in thick ascending limb of the loop of Henle and distal convoluted tubules. These syndromes typically present with hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemic hyperaldosteronism without hypertension, polyuria and muscle weakness. Other clinical characteristics may vary considerably, depending on the gene expression. Correct diagnosis is only possible using expensive and not-routinely available genetic testing. Routine laboratory tests, especially those considering serum and urine electrolytes, can help in recognizing these syndromes and therefore in timely beginning of treatment. The most important distinctive laboratory findings are serum magnesium concentration and urine calcium excretion. In Bartter syndrome typically there is hypercalciuria with or without hypomagnesemia, while in Gitelman syndrome typical findings are hypocalciuria and hypomagnesemia. Recognizing and treating these patients is important due to possible increased morbidity and mortality induced by severe electrolyte imbalance.

Liječ Vjesn 2016;138:260–265

Nasljedne i genske hipokaliemijske metaboličke alkaloze obuhvaćaju spektar poremećaja uzrokovanih mutacijama gena za različite proteinske prijenosnike uključene u reapsorpciju natrija, kalija i klorida u bubrežnim kanalićima.^{1–6} Tradicionalno se ovi bolesnici svrstavaju u dva sindroma: Bartterov i Gitelmanov sindrom. Danas su jasno definirani geni i njihovi izmijenjeni produkti odgovorni za nastanak ovih bolesti i na temelju kojih razlikujemo više podtipova bolesti (tablica 1., slike 1. i 2.).^{2–5} Bartterov sindrom (BS) prvi je put opisan 1962. godine,⁷ a Gitelmanov sindrom (GS) 1966. godine.⁸ BS obuhvaća, ovisno o tome koji je gen mutiran, pet podtipova (tablica 1.). U tipovima I do IV riječ je o autosomno recesivnim bolestima, a tip V je autosomno dominantna nasljedna bolest. BS se jednako često javlja u žena i muškaraca te podjednako u svim rasama s prevalencijom od 1,2 na milijun stanovnika.³ Češća je pojavnost bolesti u obiteljima s konsanguinitetom.¹ GS je autosomno

recesivna nasljedna bolest koja se javlja češće od BS-a, a pretpostavljena prevalencija iznosi 1 : 40.000.⁵ Zajednička klinička obilježja bolesnika s BS-om i GS-om jesu: normalan ili snižen krvni tlak, normalna bubrežna ekskrecijska funkcija u početku bolesti, teška hipokaliemija, metabolička alkalozna, smanjena sposobnost koncentriranja urina te

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (dr. sc. Ivica Horvatić, dr. med.; Matija Crnogorac, dr. med.), **Interni odjel, Opća bolnica Dubrovnik** (Mario Ilić, dr. med.), **Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Martin Čuk, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Danica Galešić Ljubanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Krešimir Galešić, Klinička bolnica Dubrava, Av. G. Suška 6, 10040 Zagreb, e-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno 9. siječnja 2016., prihvaćeno 13. rujna 2016.

Tablica 1. Najčešći oblici nasljednih hipokaliemijskih metaboličkih alkalozia
 Table 1. The most common forms of hereditary hypokalemic metabolic alkaloses

Sindrom Syndrome	Gen Gene	Promijenjeni protein Gene product affected	Klinički tip i najčešća obilježja Clinical type and common characteristics	Tipični nalazi Typical findings	Farmakološki tip Farmacotype	Ostalo Other characteristics
Barterov sindrom tipa I / Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2	Antenatalni BS (aBS) Polihidramnion, poliurija Antenatal BS (aBS) Polyhydramnion, polyuria	Hiperkalciurija, nefrokalciinoza Hypercalciuria, nephrocalcinosis	Furosemidni tip Furosemide type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Barterov sindrom tipa II / Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK	Antenatalni BS (aBS) Polihidramnion, poliurija Antenatal BS (aBS) Polyhydramnion, polyuria	Hiperkalciurija, nefrokalciinoza Hypercalciuria, nephrocalcinosis	Furosemidno- amiloridni tip Furosemide- amiloride type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Barterov sindrom tipa III / Bartter syndrome type III	CLCNKB	CiC-Kb	Klasični BS (cBS) Početak tijekom djetinjstva, klinički najblaži oblik Classic BS (cBS) Onset during childhood, the mildest clinical form	Hipokloremija, hipomagneziemija Hypochloremia, hypomagnesemia	Tiazidno- furosemidni tip Thiazide- furosemide type	Dobar odgovor na liječenje NSAR-om Good response to NSAR therapy
Barterov sindrom tipa IVa / Bartter syndrome type IVa	BSND	Barttin	Antenatalni BS (aBS) + senzoneuralna gluhoća Polihidramnion, poliurija, zastoj u rastu	Hipokloremija, hipomagneziemija Hypochloremia, hypomagnesemia	Furosemidno- tiazidski tip Furosemide- thiazide type	
Barterov sindrom tipa IVb / Bartter syndrome type IVb	CLCNKA + CLCNKB	CiC-Ka + CiC-Kb	Antenatal BS (aBS) + senzoneuralna gluhoća Polihidramnion, poliurija, growth retardation			
Barterov sindrom tipa V / Bartter syndrome type V	L125P	CaSR	Autosomno dominantna nasljedna hipokalcemija Autosomal-dominant hereditary hypocalcaemia	Hipokalcemija, hipomagneziemija, hipokloremija, hiperkalciurija Hypocalcemia, hypomagnesemia, hypochloremia, hypercalciuria		
Gitelmanov sindrom / Gitelman syndrome	SLC12A3	NCCT	Početak tijekom adolescencije, klinički blaži oblik, mišićni grčevi Onset during adolescence, clinically milder form, muscular cramps	Hipomagneziemija, hiperkalciurija, nema nefrokalciinoze Hypomagnesemia, hypercalciuria, no nephrocalcinosis	Tiazidski tip Thiazide type	Slab odgovor na liječenje NSAR-om Poor response to NSAR therapy

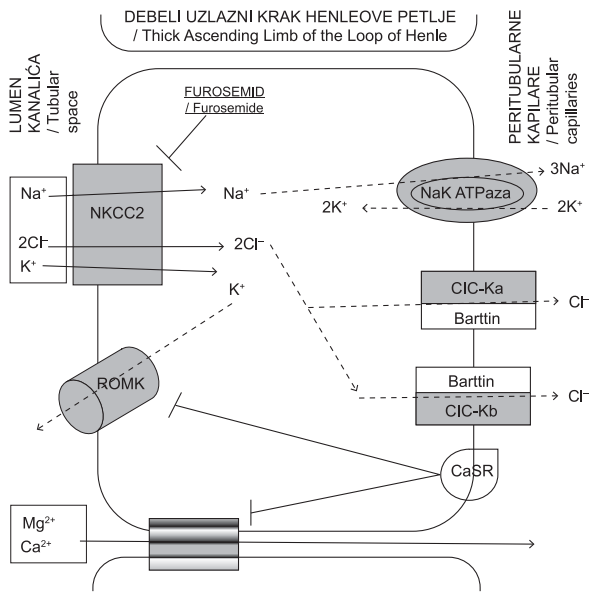
BS – Bartterov sindrom / Bartter syndrom; NKCC2 – natrij-kalij-kloridni kotransporter 2 / sodium-potassium-chloride cotransporter 2; ROMK – kalijski kanal (prema engl. *renal outer medullary potassium channel*) / potassium channel (renal outer medullary potassium channel); CiC-Kb i/and CiC-Ka – kloridni kanal Ka i Kb / chloride channels Ka and Kb; CaSR – kalcijski osjetni receptor / calcium sensing receptor; NCCT – natrij-kloridni kotransporter / sodium-chloride cotransporter; NSAR – nesteroidni antireumatici / non-steroid antirheumatics.

hiperreninemični hiperaldosteronizam.¹⁻⁶ U patogenezi, osim direktnih tubularnih gubitaka soli zbog smanjene reapsorpcije, ulogu ima i sekundarno povećano stvaranje prostaglandina E₂ (PGE₂) u maculi densi i jukstaglomerularnom aparatu.² To je posebno izraženo kod smanjene funkcije NKCC2-prijenosnika koji se nalazi i u maculi densi. Povišena koncentracija PGE₂ uzrokuje povećanje glomerularne filtracije i aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, a zbog direktne inhibicije reapsorpcije NaCl i vode pojačava poliuriju i gubitak tekućine te elektrolita.² Zbog relativno velike varijabilnosti u ostaloj kliničkoj prezentaciji jedino genetičko testiranje daje točno svrstavanje u određeni podtip bolesti. Zbog elektrolitske i acidobazne neravnoteže bolesnici su podložni srčanim aritmijama, sinkopama i nagloj srčanoj smrti. S obzirom na to da je hipokaliemija čest nalaz u kliničkoj praksi, BS i GS su potencijalni diferencijalnodijagnostički problemi o kojima treba voditi računa kod tog stanja. U ovom radu prikazana su klinička i laboratorijska obilježja 6 bolesnika s hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom kod kojih je postavljena dijagnoza BS-a odnosno GS-a.

Metode

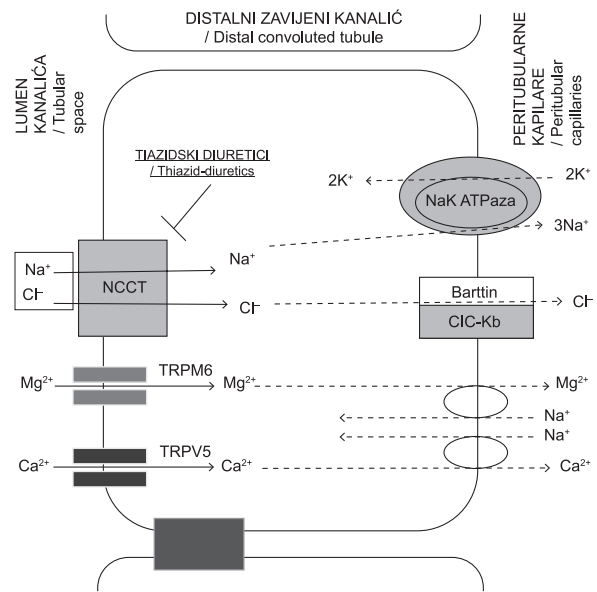
Prikazani su bolesnici liječeni u KB Dubrava (bolesnici br. 1 do 5) i Klinici za dječje bolesti Zagreb (bolesnik br. 6).

Upotrijebljeni su podaci iz anamneze, kliničkog pregleda i uobičajenih laboratorijskih nalaza krvi i urina. U svih bolesnika, osim u bolesnika br. 6, učinjena je i perkutana biopsija bubrega. Indikacija za tu biopsiju bio je nejasan funkcionalni poremećaj bubrega i sumnja na tubulointersticijsku bolest. U svih bolesnika isključeni su ostali uzroci hipokaliemijske metaboličke alkalozie bez hipertenzije: uzimanje diuretika i laksativa, povraćanje, anoreksija, bulimija, kongenitalni kloridni proljev i cistična fibroza. Postojanje mišićne slabosti određeno je nalazom i pregledom neurologa odnosno neuropedijatra u bolesnika br. 6. Postojanje poliurije definirano je diurezom > 3 L/24 sata (u bolesnika br. 6, > 2 L/m²/24 sata). Poliurija je stupnjevana kao blaga (,,+“, 3 – 5 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i 2 – 3 L/m²/24 sata za bolesnika br. 6), umjerena (,,++“, 5 – 10 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i 3 – 5 L/m²/24 sata za bolesnika br. 6) i teška (,,+++“, > 10 L/24 sata za bolesnike br. 1 – 5 i > 5 L/m²/24 sata za bolesnika br. 6). Direktna koncentracija renina u plazmi određena je imunoradiometrijskim testom (IRMA, CISbio, Francuska), a aldosteron u serumu radioimunotestom (RIA, DRG, Njemačka). Ostali laboratorijski nalazi određeni su metodama uobičajenim u rutinskoj kliničkoj praksi. Kao osnovni kriteriji za razvrstavanje prema sindromima (BS ili GS), uz kliničku sliku, upotrijebljeni su koncentracija magnezija u serumu te praćenje kalciurije, bilo u



Slika 1. Shematski prikaz najvažnijih prijenosnih procesa u epitelnoj stanici debelog uzlaznog kraka Henleove petlje (NKCC2 – natrij-kalij-kloridni kotransporter 2; ROMK – kalijski kanal (prema engl. renal outer medullary potassium channel); CIC-Kb i CIC-Ka – kloridni kanal Ka i Kb; CaSR – kalcijski osjetni receptor; Barttin – podjedinica kloridnih kanala)

Figure 1. Main transport processes in epithelial cells of the thick ascending limb of the loop of Henle (NKCC2 – sodium-potassium-chloride cotransporter 2; ROMK – potassium channel (renal outer medullary potassium channel); CIC-Kb and CIC-Ka – chloride channels Ka and Kb; CaSR – calcium sensing receptor; Barttin – chloride channels subunit)



Slika 2. Shematski prikaz najvažnijih prijenosnih procesa u epitelnoj stanici distalnih zavijenih kanalića (CIC-Kb – kloridni kanal Kb; NCCT – natrij-kloridni kotransporter; Barttin – podjedinica kloridnih kanala; TRPM6 – magnezijski kanal; TRPV5 – kalcijski kanal)

Figure 2. Main transport processes in epithelial cells of the distal convoluted tubule (CIC-Kb – chloride channel Kb; NCCT – sodium-chloride cotransporter; Barttin – chloride channels subunit; TRPM6 – magnesium channel; TRPV5 – calcium channel)

Tablica 2. Klinički nalazi u prikazanih bolesnika
Table 2. Clinical data of presented patients

	Bolesnik / Patient					
	1	2	3	4	5	6
Dob (godine)	46	43	42	27	37	0,5
/ Age (years)	46	43	42	27	37	0,5
Spol	M	F	M	F	M	M
/ Gender	M	F	M	F	M	M
Mišićna slabost	+	+	+	+	+	+
/ Muscle weakness	+	+	+	+	+	+
Krvni tlak (mmHg)	120/80	80/60	120/70	110/60	120/75	110/60
/ Blood pressure (mmHg)	120/80	80/60	120/70	110/60	120/75	110/60
Poliurija, polidipsija	+++	++	+	+	+	+++
/ Polyuria, polydipsia	+++	++	+	+	+	+++
Nefrokalcinoza	-	-	+	+	-	-
/ Nephrocalcinosis	-	-	+	+	-	-

M – muški spol / male; F – ženski spol / female; + postojanje obilježja / characteristic present; intenzitet od najslabijeg (+) do najjačeg (+++) / intensity ranging from the weakest (+) to strongest (+++); - izostanak obilježja / characteristic absent

apsolutnom iznosu bilo kao molarni omjer kalcij/kreatinin u mokraći. Normalan ili povećan molarni omjer kalcij/kreatinin u mokraći (normalan omjer iznosi 0,2 – 0,7) uz normalnu koncentraciju magnezija u serumu govori za BS. Sniženi omjer kalcij/kreatinin u mokraći, uz hipomagneziemiju u serumu, govori za GS.^{1,9,10}

Rezultati

Klinička obilježja bolesnika prikazana su u tablici 2. U trenutku postavljanja dijagnoze bolesnici su bili u dobi od 6

mjeseci do 46 godina. Svi su imali niži ili normalan krvni tlak te različite stupnjeve poliurije. Laboratorijski nalazi u bolesnika prikazani su u tablici 3. Svi bolesnici imali su hipokaliemiju, normalne koncentracije natrija i kalcija te snižene kloride u serumu, normalnu bubrežnu ekskrecijsku funkciju (osim granično snižene u bolesnika br. 4) te metaboličku alkalozu. Testirani bolesnici imali su hiperreninemiju i hiperaldosteronizam (u bolesnika br. 6 renin i aldosteron nisu određeni) te smanjenu sposobnost koncentracije urina (u bolesnika br. 5 i 6 nije određena). Bolesnici br. 3 i 5 imali su hipomagneziemiju te niži molarni omjer kalcij/kreatinin u urinu (0,11 i 0,23), što upućuje na GS. Bolesnici br. 1, 2, 4 i 6 imali su normalan ili povećan molarni omjer kalcij/kreatinin u urinu, što je jedan od pokazatelja BS-a. U ovih bolesnika koncentracija magnezija u serumu bila je normalna ili na gornjoj odnosno donjoj granici normale. U većine bolesnika, u kojih je rađena biopsija bubrega, nađena je hiperplazija jukstaglomerularnog aparata (JGA) različita stupnja (slika 3.), osim u bolesnice br. 4 čiji je JGA imao urednu morfologiju. U uzorcima u kojima je JGA bio dostupan za elektronskomikroskopsku analizu u stanicama su nađena brojna neurosekretorna granula (slika 4.).

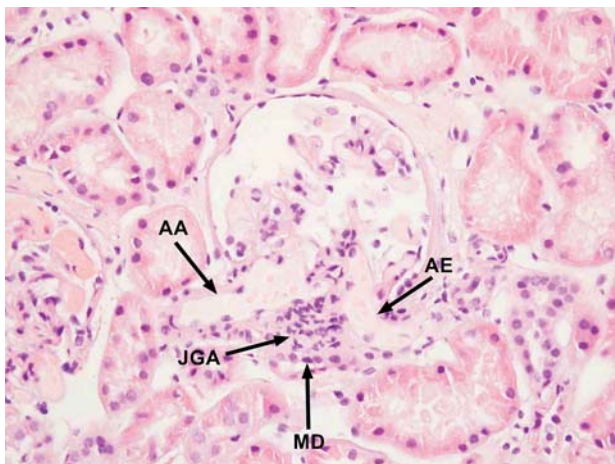
Rasprava

Hipokaliemijska metabolička alkalozia relativno je čest elektrolitski i acidobazni poremećaj koji ima različite uzroke: uzimanje diuretika i laksativa, povraćanje, anoreksija, bulimija, kongenitalni kloridni proljev, cistična fibroza itd. U diferencijalnoj dijagnozi važno je misliti i na BS i GS, nasljedne tubulopatije obilježene hipokaliemijskom metaboličkom alkalozom. BS i GS su genetski dobro definirane bolesti koje pokazuju različitu fenotipsku odnosno kliničku ekspresiju.^{5,6} O toj činjenici treba posebno voditi računa, jer se u dijagnostici BS-a i GS-a uglavnom rabe klinička slika i

Tablica – Table 3. Laboratorijski nalazi u prikazanih bolesnika / Laboratory data of patients

	Normalne vrijednosti Normal values	Bolesnik / Patient					
		1	2	3	4	5	6
Na (S) (mmol/L)	137–146	140	130	143	139	145	137
Na (S) (mmol/L)	137–146	140	130	143	139	145	137
Cl (S) (mmol/L)	97–108	96	81	90	86	96	92
Cl (S) (mmol/L)	97–108	96	81	90	86	96	92
K (S) (mmol/L)	3,9–5,1	2,6	2,0	2,7	1,7	2,9	2,3
K (S) (mmol/L)	3,9–5,1	2,6	2,0	2,7	1,7	2,9	2,3
pH krvi	7,36–7,44	7,45	7,59	7,47	7,55	7,51	7,46
Blood pH	7,36–7,44	7,45	7,59	7,47	7,55	7,51	7,46
HCO ₃ (S) (mmol/L)	23–27	27,7	25,9	30,9	42,4	29,2	30,7
HCO ₃ (S) (mmol/L)	23–27	27,7	25,9	30,9	42,4	29,2	30,7
Ca (S) (mmol/L)	2,14–2,65	2,21	2,2	2,41	2,61	2,49	2,6
Ca (S) (mmol/l)	2,14–2,65	2,21	2,2	2,41	2,61	2,49	2,6
Mg (S) (mmol/L)	0,65–1,05	1,12	1,11	0,35	0,85	0,41	0,57
Mg (S) (mmol/l)	0,65–1,05	1,12	1,11	0,35	0,85	0,41	0,57
Renin (P) (pg/mL)	2,4–21,9	18,11	62,72	18,26	310	51,2	N/O
Renin (P) (pg/ml)	2,4–21,9	18,11	62,72	18,26	310	51,2	N/D
Aldosteron (P) (pmol/L)	42–415	1298	2058	794	502	499	N/O
Aldosterone (P) (pmol/l)	42–415	1298	2058	794	502	499	N/D
EGFR (mL/min)	≥ 90	120	110	125	80	137	122
EGFR (ml/min)	≥90	120	110	125	80	137	122
Osmolalnost (U) (mOsm/kg)	≥ 800	665	640	695	414	N/O	N/O
Osmolality (U) (mOsm/kg)	≥800	665	640	695	414	N/D	N/D
Ca (U) (mmol/dan)/	2,5–7,5	1,93	1,76	0,78	5,87	3,01	10,5
Ca (U) (mmol/day)/	2,5–7,5	1,93	1,76	0,78	5,87	3,01	10,5
Ca/kreatinin (U) mmol/mmol	0,2–0,7	0,51	0,74	0,11	2,05	0,23	0,56
Ca/creatinine (U) mmol/mmol	0,2–0,7	0,51	0,74	0,08	2,05	0,23	0,56

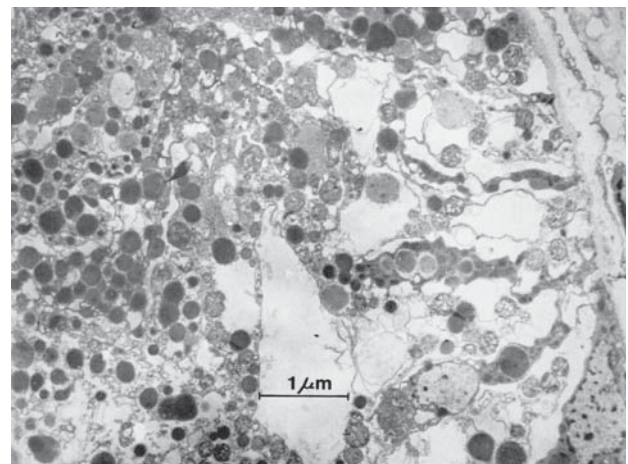
S – serum; P – plazma / plasma; U – urin / urine; Na – natrij / sodium; K – kalij / potassium; Cl – klorid / chloride; HCO₃ – bikarbonat / bicarbonate; Ca – kalcij / calcium; Mg – magnezij / magnesium; EGFR – procijenjena glomerularna filtracija prema jednadžbi CKDEPI (u bolesnika broj 6 prema Schwartzovoj jednadžbi); N/O – nije određeno / estimated glomerular filtration rate according to CKDEPI equation (in patient No. 6 according to Schwartz equation); N/D – not determined.



AA – aferentna arteriola / afferent arteriole; AE – eferentna arteriola / efferent arteriole; MD – macula densa / macula densa; JGA – jukstaglomerularni aparat / juxtaglomerular apparatus

Slika 3. Hiperplazija jukstaglomerularnog aparata (JGA) u bolesnika s Gitelmanovim sindromom (GS) (pacijent br. 5). JGA je proširen i hiper-celularan, sadržava tridesetak stanica. Normalni JGA sadržava prosječno 8 stanica i manje je površine (hemalaun-eozin, 400×)

Figure 3. Hyperplastic juxtaglomerular apparatus (JGA) from a patient with Gitelman's syndrome (GS), (patient #5). JGA is expanded and hypercellular containing thirty cells. The average JGA shows approximately eight cells and is smaller in area. (H&E, ×400)



Slika 4. Bartterov sindrom (BS) (bolesnik br. 2). Nakupina hipergranuliranih stanica u jukstaglomerularnom aparatu (JGA). Stanice sadržavaju brojne citoplazmatske neurosekretorne granule (elektronska mikroskopija, uranil acetat i olovni citrat, 24.500×. Ljubaznošću prof. dr. sc. Mire Šćukanec-Špoljar)

Figure 4. Bartter syndrome (BS) (Patient # 2). A group of hypergranulated cells in juxtaglomerular region. They contain numerous cytoplasmic neurosecretory granules. (Electron microscopy. Uranyl acetate and lead citrate. ×24 500. Thanks to prof. Mira Šćukanec – Špoljar; MD, PhD)

laboratorijski nalazi, s obzirom na to da genetičko testiranje na tipične mutacije nije široko i rutinski dostupno.

BS se klinički očituje u tri tipična sindroma: antenatalni BS (ili neonatalni BS, aBS), klasični BS (cBS) i antenatalni BS sa senzoneuralnom gluhoćom. aBS počinje prije rođenja polihidramnionom. Vrlo brzo nakon rođenja, zbog poliurije i gubitka elektrolita, dolazi do teške dehidracije i simptoma elektrolitskog disbalansa. Ako se na vrijeme ne prepoznaju i ne korigiraju elektrolitski poremećaji, bolest može završiti fatalno. Kasnije, tijekom djetinjstva, česti su zaostajanje u rastu i mišićna slabost te nefrokalcinoza. Genski tipovi BS-a koji se tipično očituju kao aBS jesu tip I (mutacija gena za natrij-kalij-kloridni kotransporter 2 – NKCC2 u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i tip II (mutacija gena za kalijski kanal ROMK u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Razlike između tipa I i tipa II u laboratorijskim nalazima jesu prolazna hiperkaliemija i acidoza nakon rođenja u tipu II. Kasnije dolazi do tipične hipokaliemije i alkalozne.^{2,3,6} Klasični BS (cBS) počinje se očitovati u svojem tipičnom obliku nešto kasnije tijekom djetinjstva, nema polihidramniona, klinička je slika gubitka elektrolita blaža, a također se često javlja zaostajanje u rastu. Ovom kliničkom slikom očituje se genski tip III (mutacija gena za K_b-kloridni kanal CIC-K_b u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i tip V BS-a (mutacija gena za kalijski receptor u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Za razliku od ostalih podtipova BS-a koji se nasljeđuju autosomno recesivno tip V je autosomno dominantna nasljedna bolest.² Osnovna laboratorijska razlika između tipa III i V jest nalaz hipokaliemije i hipoparatiroidizma u tipu V. Razlika prema aBS-u osim u blažoj kliničkoj slici jest i izostanak nefrokalcinoze u cBS-u. Treći klinički oblik BS-a jest aBS sa senzoneuralnom gluhoćom. Na taj način očituju se genski tipovi IVA (mutacija gena za Barttin – podjedinicu kloridnih kanala K_a i K_b u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje) i IVB (mutacija gena za oba kloridna kanala K_a i K_b u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje). Gluhoća nastaje jer mutacija zahvaća i kloridne kanale u pužnici.^{2,3,6} Ostali klinički nalazi su kao u tipa I i II BS-a.

Gitelmanov sindrom uzrokovan je mutacijom gena za natrij-kloridni kotransporter – NCCT u stanicama distalnih kanalića. Klinički se očituje u puno blažem obliku od BS-a. Počinje obično u pubertetu ili nešto kasnije, rijetke su poliurija i dehidracija, kao i zaostajanje u rastu. Tipični razlikovni laboratorijski nalazi između BS-a i GS-a jesu hiperkaliurija u BS-u te hipokaliurija i hipomagneziemija u GS-u. Uz ove tipične kliničke prezentacije određeni broj bolesnika pokazuje vrlo varijabilnu kliničku sliku i laboratorijske nalaze koji odstupaju od tipičnih. U literaturi je opisan veći broj slučajeva pojave BS-a tipa I, II i IV u starijoj životnoj dobi i s blažom kliničkom slikom uz genetički dokazane tipične mutacije.^{11–18} Takvi slučajevi upućuju na to da klinička slika i laboratorijski nalazi nisu uvijek dostatni za pravu dijagnozu, već da je sigurna točna dijagnoza moguća jedino s pomoću genetičke analize. Poseban problem u dijagnostici može biti razlika između cBS-a (tip III BS-a) i GS-a. Razlog tomu leži u činjenici da se kloridni kanali CIC-K_b, čiji je mutirani gen odgovoran za tip III BS-a, nalaze i u stanicama distalnih kanalića (gdje se nalazi prijenosnik NCCT odgovoran za GS). Tako se sve češće govori o miješanom Bartter-Gitelmanovu sindromu.^{9,19–23} U takvih je bolesnika, koji su obično svrstavani u GS, nađena genska mutacija CLCNKB-a za kloridni kanal K_b, tipična za tip III BS-a. Željković i sur. opisali su veliku beduinsku obitelj s mutacijom gena CLCNKB-a za kloridni kanal K_b, u kojih

je klinička slika varirala od tipičnog GS-a na jednoj do tipičnog cBS-a na drugoj strani.²³

U rutinskom kliničkom radu za razlikovanje između BS-a i GS-a najčešće se koristimo laboratorijskim nalazima. Kako je već navedeno, svi bolesnici s BS-om i GS-om imaju hipokaliemiju, metaboličku alkalozu, hiperreninemični hiperaldosteronizam bez hipertenzije, normalnu bubrežnu ekskrecijsku funkciju i smanjenu sposobnost koncentracije mokraće. Osnovni laboratorijski nalazi kojima međusobno razlikujemo GS i BS jesu hiperkaliurija u bolesnika s BS-om te hipokaliurija i hipomagneziemija u bolesnika s GS-om. Hiperkaliurija se, osim u apsolutnom iznosu, može izraziti i kao vrijednost omjera kalcija i kreatinina u mokraći (kalcij/kreatinin). Sniženi molarni omjer kalcij/kreatinin (< 0,2) govori za GS, dok normalni ili povišeni omjer govori za BS.^{1,9,10}

Bolesnici br. 3 i 5 imali su hipomagneziemiju, bolesnik br. 3 imao je snižen, a bolesnik br. 5 granično snižen omjer kalcij/kreatinin u mokraći. Time su ova dva bolesnika imala laboratorijske kriterije za GS. Bolesnici br. 2 i 4 imali su povišeni omjer kalcij/kreatinin u mokraći, a bolesnici br. 1 i 6 imali su normalan navedeni omjer. Bolesnik br. 6 imao je povećanu apsolutnu kaliuriju. S obzirom na te nalaze i kliničku sliku, bolesnici br. 2 i 4 odgovarali bi klasičnom BS-u, bolesnik br. 6 antenatalnom BS-u, dok bolesnik br. 1 možda ima miješani klasični BS/GS. Ostali laboratorijski nalazi tipični za nasljedne hipokaliemijske alkalozne bili su jednaki u svih bolesnika. S obzirom na to da nije rađeno genetičko testiranje, nemamo sigurne potvrde o pojedinim podtipovima BS-a.

U svih bolesnika osim u bolesnika br. 6 rađena je biopsija bubrega te je u svih osim u bolesnice br. 4 nađena hiperplazija jukstaglomerularnog aparata. Takav je nalaz čest u BS-u i GS-u, no nije specifičan za te sindrome i nalazi se i u drugim oblicima sekundarnoga hiperreninemijskog hiperaldosteronizma.

Za potvrdu dijagnoze BS-a i GS-a, kao i njihovo međusobno razlikovanje rabi se i test diuretika. Nakon davanja furosevida (za potvrdu BS-a), odnosno hidroklorotiazida (za potvrdu GS-a) mjeri se povećanje frakcije ekskrecije klorida (FECl). U slučaju BS-a povećanja FECl nema nakon davanja furosevida (ono iznosi < 2,3%), dok u slučaju GS-a povećanja FECl nema nakon davanja hidroklorotiazida.^{24,25}

Prognoza bolesnika s BS-om i GS-om ovisi o stupnju disfunkcije tubularnih prijenosnika. U slučaju tipične kliničke slike aBS-a, bez liječenja znatni su mortalitet i morbiditet. Ako se liječenje započne pravodobno, prognoza je dobra, bez znatnog skraćanja životnog vijeka, a u manjeg postotka bolesnika razvija sporoprogresivno zatajenje bubrega.^{3,6} U bolesnika s atipičnim kliničkim očitovanjem BS-a, kao i u bolesnika s GS-om, prognoza je također dobra, a treba paziti na učinke hipokaliemije zbog mogućih srčanih aritmija.

U liječenju BS-a i GS-a primjenjuju se hrana bogata kalijem i natrijem, nadomjesci kalija te u GS-u i nadomjesci magnezija. Preporučuju se, zbog istodobnog prisutnog deficita klorida, kalijev klorid odnosno magnezijev klorid.³ Od lijekova primjenjuju se inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, i to spironolakton te ACE-inhibitori ili antagonisti angiotenzinskih receptora. S obzirom na njihov antihipertenzivni učinak, primjena je donekle ograničena u bolesnika s hipotenzijom. Također se primjenjuju diuretici koji štete kalij: triamteren i amilorid. S obzirom na prisutnu hiperprostaglandinemiju, korisnima su se pokazali i nesteroidni antireumatici kao što su ibuprofen i naproksen.^{3,6} I

kod njih treba voditi računa o potencijalnim nuspojavama. U bolesnika sa zaostajanjem u rastu primjenjuje se hormon rasta.

Zaključak

U diferencijalnodijagnostičkom razmatranju hipokaliemijskih metaboličkih alkalozia nužno je uzeti u obzir i nasljedne tubulopatije – Bartterov i Gitelmanov sindrom, koje se manifestiraju hipokaliemijom i alkalozom, a ako se ne liječe, rezultiraju znatnim mortalitetom i morbiditetom. Iako su te bolesti i njihovi podtipovi genski dobro definirani, klinička slika i fenotipsko očitovanje mogu jako varirati i tada nam u dijagnostici pomažu nalazi laboratorijske obrade. Na temelju tih nalaza, posebno omjera kalcija i kreatinina u mokraći i koncentracije magnezija u serumu, možemo bolesnike relativno dobro svrstati u pojedini sindrom i njegov podtip te na vrijeme započeti liječenje.

LITERATURA

1. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322:316–32.
2. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1789–802.
3. Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol* 2015;5:55–61.
4. Konrad M, Schlingmann KP. Inherited disorders of renal hypomagnesemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv63–71.
5. Urbanová M, Reiterová J, Stěkrová J, Lněnička P, Ryšavá R. DNA analysis of renal electrolyte transporter genes among patients suffering from Bartter and Gitelman syndromes: summary of mutation screening. *Folia Biol (Praha)* 2011;57:65–73.
6. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004;96:65–78.
7. Bartter FC, Pronove P, Gill JR i sur. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962;33:811–328.
8. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966;7:221–235.
9. Al-Shibli A, Yusuf M, Abounajab I, Willems PJ. Mixed Bartter-Gitelman syndrome: an inbred family with a heterogeneous phenotype expression of a novel variant in the CLCNKB gene. *Springerplus* 2014;3:96–100.
10. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E i sur. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992;120:38–43.
11. Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, Petrij F, Zandbergen AA, Dees A. Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II. *Neth J Med* 2014;72:91–93.
12. Heilberg IP, Tótolí C, Calado JT. Adult presentation of Bartter syndrome type IV with erythrocytosis. *Einstein (São Paulo)*. 2015; pii: S1679–45082015005003013.
13. Simon DB, Vallo A, Rodriguez-Soriano J i sur. A founder CLCNKB mutation causes type III Bartter's syndrome in Spain [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:A2009.
14. Sharma A, Linshaw MA. A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)(2) vitamin D levels. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:572–6.
15. Brochard K, Boyer O, Blanchard A i sur. Phenotype-genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1455–64.
16. Puricelli E, Bettinelli A, Borsari N i sur. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2976–81.
17. Brum S, Rueff J, Santos JR, Calado J. Unusual adult-onset manifestation of an attenuated Bartter's syndrome type IV renal phenotype caused by a mutation in BSND. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:288–9.
18. Bertinelli A, Ciarmatori S, Cesario L i sur. Phenotypic variability in Bartter syndrome type I. *Pediatr Nephrol* 2000;14:940–5.
19. Cruz AJ, Castro A. Gitelman or Bartter type 3 syndrome? A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation. *Br Med J Case Rep* 2013 Jan 22; pii: bcr2012007929.
20. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatr Res* 2000;48:754–8.
21. Israel Z, Raymonde, Ali H i sur. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003;63:24–32.
22. Gorgojo JJ, Donnay S, Jeck N, Konrad M. A Spanish founder mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of atypical Bartter syndrome in adult age. *Horm Res* 2006;65:62–8.
23. Zeljkovic I, Szargel R, Hawash A i sur. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003;63:647–52.
24. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S i sur. A thiazide test for the diagnosis of renal tubular hypokalemic disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:454–60.
25. Köckerling A, Reinalter SC, Seyberth HW. Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* 1996;129:519–28.

