

# Generaliserede kramper som debutsymptom ved Gitelmans syndrom

Reservelæge Carolina Hvelplund,  
overlæge Eva Mosfeldt Jeppesen,  
overlæge Henrik B. Mortensen &  
overlæge Peter Christiansen

Glostrup Hospital, Børneafdeling L, og  
Rigshospitalet, Afdeling GR

## Resume

Gitelmans syndrom er et sjældent autosomt recessivt syndrom, som præsenterer sig ved hypocalcæmi, hypomagnesiæmi og hypokalæmisk metabolisk alkalose. I sygehistorien beskrives en sjældent debutform af tilstanden med generaliserede kramper, og hvor man samtidig finder hypokalæmi, hypomagnesiæmi og metabolisk alkalose. Patienten fik påvist en homozygot deletion af CLCNKB, Clc-Kb-genet. Patienten blev behandlet med højdosis kalium og -magnesium med god effekt.

Gitelmans syndrom (GS) er et sjældent syndrom, der skyldes mutationer i kloridkanalgenet [1] *SLC12A3*, nærmere betegnet i den thiazidfølsomme NaCl-kotransportør i de distale tubuli af Henleys slynge. Genet er lokaliseret på kromosom 16q3. Det består af 55kb, der er fordelt på 26 exoner, og det koder for et protein på 1.021 aminosyrer. Et nyligt studie fra Israel [2] rapporterede, at mutationer i det basale kloridkanalgen (Clc-Kb) CLCNKB ligeledes kan fremkalde fenotyper, som overlapper med enten antenatal Bartters syndrom eller GS. Arvegangen er autosomal, recessiv. Bartters syndrom (BS) er associeret med CLCNKB-genforandringer, og kan inddeles i tre grupper: BS type I: mutationer i gener, som koder for Na-K-2Cl-kotransporter (NKCC2), BS type II: mutationer i kaliumkanal (ROMK), og BS type III: mutationer i kloridkanal (Clc-Kb), som kaldes for det klassiske Bartter syndrom. Tilstandene fremtræder heterogene og med overlapninger. Man taler også om et Gitelman-lignende Bartter syndrom med mindre sværhedsgrad og manglende nefrocalcinose. BS er en svær sygdom, som kan debutere i fosterlivet med hydramnion eller neonatalt med præmaturitet, væksthæmning og nefrocalcinose. GS er en mild variant af BS, som er karakteriseret ved et fredeligt forløb og sen debutalder. Patienterne er enten homozygote eller hyppigere *compound*-heterozygote, dvs. med forskellige mutationer på hver sin allel [3]. Et tidligere studie fra Sverige angiver en årlig incidens på 1,2/1.000.000 og en prævalens på 19/1.000.000, hvilket svarer til en heterozygotfrekvens på ca. 0,9% [4]. GS diagnosticeres ofte først i ungdommen eller i den tidlige voksenalder, som regel ved en tilfældigt påvist paraklinisk ubalance,

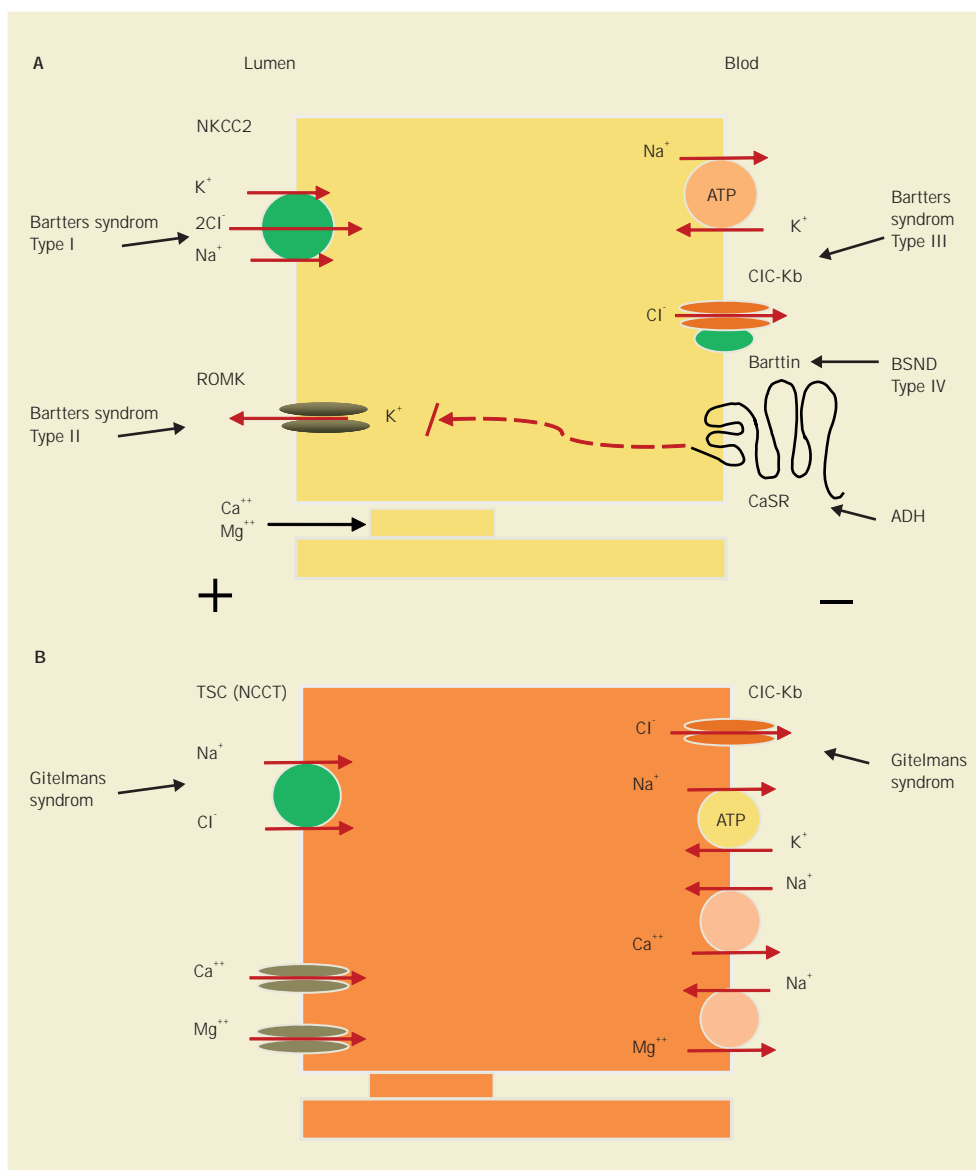
som minder om langvarig thiazidbehandling, dvs. hypokalæmi eller hypomagnesiæmi, metabolisk alkalose og hypocalciuri. GS viser sig sædvanligvis ved nedsat muskelkraft, paræstesier, abdominalsmerter og opkastninger. I nedenstående sygehistorie beskrives en sjældent debutform af tilstanden.

## Sygehistorie

En 14 år gammel pige blev henvist til afdelingen under diagnosen GS/BS. Patienten var flygtning fra Rwanda og var kommet alene til landet. Der forelå ingen oplysninger om familiær disposition til nyresygdom, misbrug af diuretika eller laksantia. Patienten blev indlagt på en lokal børneafdeling efter et afebrilt generaliseret tonisk-klonisk krampeanfald, der varede 3-4 minutter. Ved indlæggelsen fandt man hypokalæmi 2,5 mmol/l (3,3-4,6 mmol/l) og hypomagnesiæmi 0,52 mmol/l (0,7-1,0 mmol/l). Calcium var normalt, Chvosteks og Trousseaus tegn var negative. Elektrokardiogram og elektroencefalogram var normale. Man mistænkte GS/BS, og derfor blev patienten overflyttet til et universitetssygehus til yderligere diagnostik og behandling. Patienten fremstod træt og initialt muskelsvag. Hun fulgte sin egen vækstkurve og var i normal ernæringstilstand med en vægt på 42 kg, højde 152 cm, pubertetsudviklingen bedømtes til Tannerstadium III-IV, endnu ikke menarke, blodtryk 113/73 dvs. normalt og alderssvarende. Der blev påvist metabolisk alkalose med en pH på 7,52 (7,37-7,45), standardbikarbonat 35 mmol/l (21-28 mmol/l) og *base excess* 12 (0-3) mmol/l. I døgnurinopsamling fandt man forhøjet plasma-renin-aktivitet 220 mIE/l (6-60 mIE), forhøjet aldosteron 4,12 nmol/24 timer (0,07-1,55 nmol/l), hyperkaliuri 193 mmol (50-130 mmol), hypernatriuri 167 mmol (50-150 mmol) og hypocalciuri 1,13 mmol/24 timer (2-7 mmol). Urincalcium/kreatinin mmol/mmol-ratio 0,36 (< 0,1). En 24-timers urinanalyse for prostaglandin E2 var normal. Parathyroideahormon, kreatinin og karbamid var normale. Patienten var under udredningen klinisk velbefindende, men en klinisk asymptomatisk nefrocalcinose kan ej udelukkes, da patienten ikke fik foretaget en ultralyd skanning af nyrer og urinveje. Denne undersøgelse kunne ikke efterrekvireres, da patienten kort efter opholdet i afdelingen udvandrede til Canada for at blive familiesammenført med sin far og dennes nye familie. Mutationsundersøgelse i samarbejde med John F. Kennedy Institutet og Marburg Universitäts-Kinderklinik i Tyskland bekræftede en homozygot deletion af CLCNKB-genet, hvilket er foreneligt med en fænotype, som overlapper med enten Bartters syndrom type III eller GS. Pigen blev behandlet

**Figur 1.** Transportmekanismer i det tykke ascenderende ben af Henleys slynge (A) og de distale tubuli (B). Varianter af Bartters syndrom, der er resultatet af transportdefekter, er fremstillet i figuren. BSND = Bartter syndrom med døvhed; ADH = autosomal dominant hypocalciæmi; NKCC2 = luminal loopdiuretiskfølsom natrium-kalium-2-klorid-kotransporter; ROMK = luminal kaliumkanal (*Rat Outer Medulla K-kanal*); CIC-Kb = basal kloridkanal; Barttin =  $\beta$ -underenhed af CIC-Ka/CIC-Kb; CaSR = basal calciumfølsom receptor; TSC (NCCT) = luminal thiazidfølsom natrium-klorid-kotransporter.

Figuren er gengivet med tilladelse fra læge I. Zelikovic, Pediatric Nephrology Unit, Rambam Medical Center, Haifa Israel.



med højdosiskalium og -magnesium i form af kaliumklorid-tabletter 750 mg 5×3 dagligt, Mablettabletter 350 mg 1×3 dagligt hvorved serum-kalium og serum-magnesium normaliseredes.

### Diskussion

GS kan vejledende adskilles fra BS ved påvisning af lav urincalciumudskillelse. Mmol/mmol-forholdet for urincalcium/kreatinin var marginalt forhøjet 0,36 ( $\leq 0,1$ ). Der er ved tidligere definitioner af GS anvendt et urincalcium/kreatininforhold  $< 0,2$  [1]. Forfatterne mener, at den lavere kreatininudskillelse specielt hos en pige, der ikke har fået menarche, kan spille en rolle for det øgede urincalcium/kreatininforhold. Når man ser på urincalcium alene, er den reduceret. Grundet patientens milde forløb med sen debu-

talder var konklusionen, at patienten havde en fenotype som overlappede med GS. GS er et sjældent syndrom, som oftest diagnosticeres i adolescensen på grund af tilfældigt opdaget hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalciuri hos en normotensiv person i skolealderen. Muskeltræthed og muskelkramper kan undertiden ses. Det kan i sjældne tilfælde debutere som en akut tilstand, og lidelsen bør have i mente ved generaliserede krampeanfald, hvor man samtidig finder hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og metabolisk alkalose. En præcis diagnose af GS/BS kræver mutationsanalyse af SLC12A3- og CLCNKB-genet, der kan formidles via John F. Kennedy Institutet. Prognosen for Gitelman syndrom er god med livslang behandling med magnesium- og kaliumtilskud samt evt. kaliumbesparende diuretika.

**Summary**

Carolina Hvelplund, Eva Mosfeldt Jeppesen, Henrik B.Mortensen & Peter Christiansen:

**Generalized seizures as onset of Gitelman's syndrome**

Ugeskr Læger 2009;171(10):818

Gitelman's syndrome is a rare autosomal recessive syndrome presenting with hypocalciuria, hypomagnesemia and hypokalemic metabolic alkalosis. This case reports a patient admitted with generalized seizures with the above-mentioned biochemical abnormalities, thus representing a rare onset of Gitelman's syndrome which - to our knowledge - has not been described previously. The patient had a homozygote deletion of the CLC-KB gene, CLCNKB. The case was successfully treated by correcting hypokalemia and hypomagnesemia with supplemental potassium and magnesium.

---

Korrespondance: *Carolina Hvelplund*, Børneafdeling L, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. Email: [Hvelplund@dadlnet.dk](mailto:Hvelplund@dadlnet.dk)

Antaget: 23. april 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på en større litteraturnemgang. En komplet litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

**Litteratur**

1. Jeck N, Konrad M, Peters M et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatr Res* 2000;48:754-8.
2. Zelikovic I. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003;63:24-32.
3. Bettinelli A. Simultaneous mutations in the CLCNKB and SLC12A3 genes in two siblings with phenotypic heterogeneity in classic Bartter Syndrome. *Pediatr Res* 2005;58:1269-73.
4. Würzler KH, Mosekilde L. Gitelmans syndrom – En overset sygdom med kronisk hypomagnesiæmi og hypokaliæmi hos voksne. *Ugeskr Læger* 2003;165:1123.
5. Bettinelli A, Bianchetti MG, Giardin E et al. 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.