

 University of  
Zurich

Journée MARHEA - AIRG  
Paris, le 14 mai 2011





## Le syndrome de Gitelman chez l'adulte

O. Devuyst, MD, PhD

Mr. Eric J., 27 ans

→ Bilan: hypokaliémie – hypomagnésémie  
Découverte à l'âge de 12 ans (épisodes de tétanie)

Histoire personnelle:

- Asthme, obésité durant enfance
- Croissance et scolarité normales
- Examens médecine scolaire: normaux; jamais de R/-

Histoire familiale:

- Mère en bonne santé (53 ans)
- Père en bonne santé (57 ans)
- 1 soeur: hypokaliémie et hypomagnésémie (pas de suivi)

Mr. Eric J., 27 ans

Anamnèse systématique:

- Technicien informatique, bon état général
- Sensation de soif, nycturie 3x
- Episodes de paresthésies & dysesthésies (visage et mains)
- Crampes (mollet), avidité pour le sel

Examen clinique:

- 84 kgs – 185 cm
- Hydratation OK
- TA: 100/78 mmHg (d) – 100/80 mm Hg (c)
- Abdomen, cardio-pulmonaire: OK

Mr. Eric J., 27 ans

Analyses sanguines:

- Urée 18 mg/dL, créatinine 0.95 mg/dL
- Na<sup>+</sup> 138 mEq/L, Cl<sup>-</sup> 93 mEq/L
- K<sup>+</sup> 2.17 mEq/L, Mg<sup>2+</sup> 1.2 mEq/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 33 mEq/L
- Calcium 9.4 mg/dL, phosphore: 2.9 mg/dL

Uries:

- 24h collection (2300 ml, creat 1.6 gr)
- Na<sup>+</sup> 292 mEq/24h
- K<sup>+</sup> 75 mEq/24h
- Ca<sup>2+</sup> < 20 mg/24h

Association:

Hypokaliémie, hypomagnésémie, alcalose

Perte inappropriée de potassium

Hypocalciurie

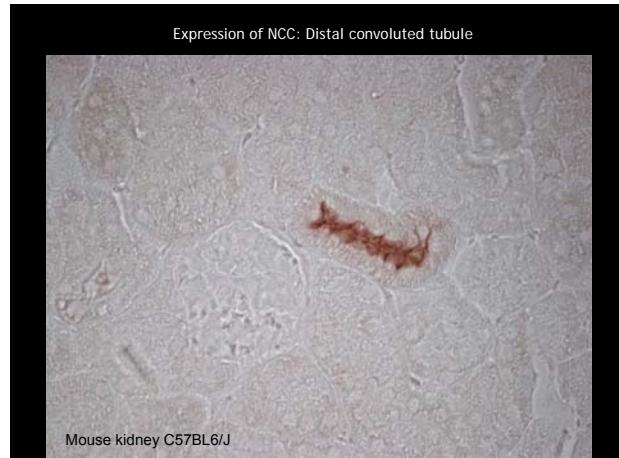
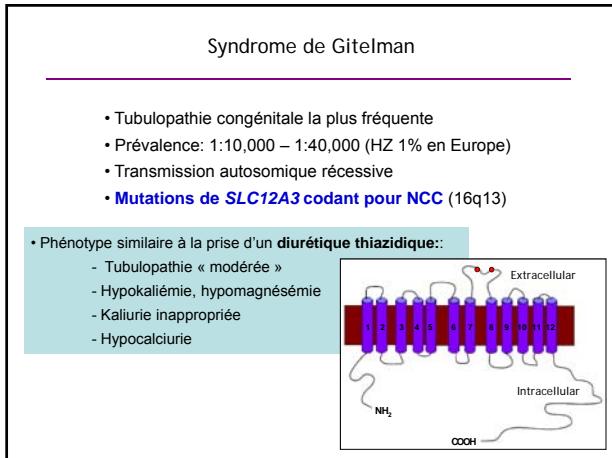
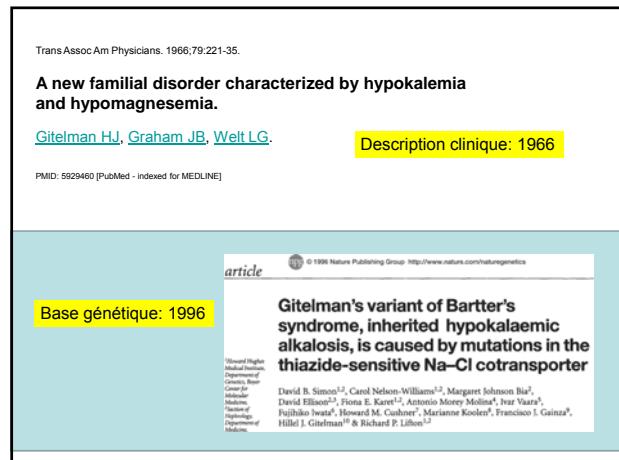
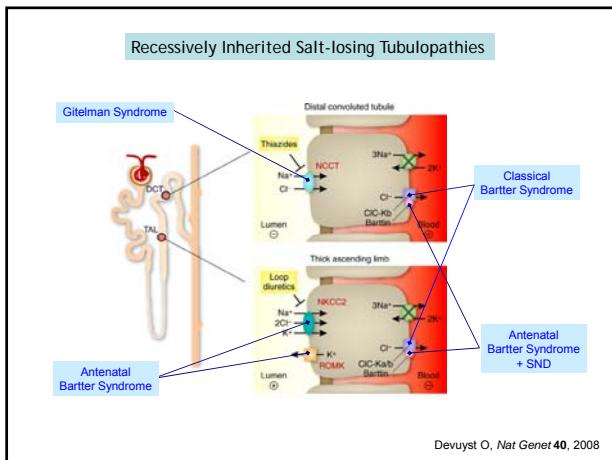
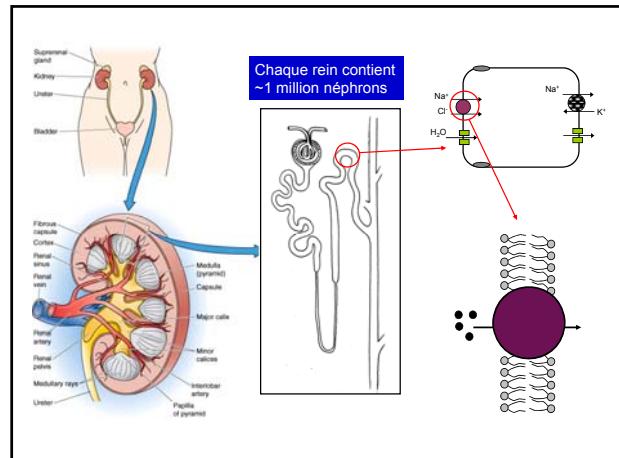
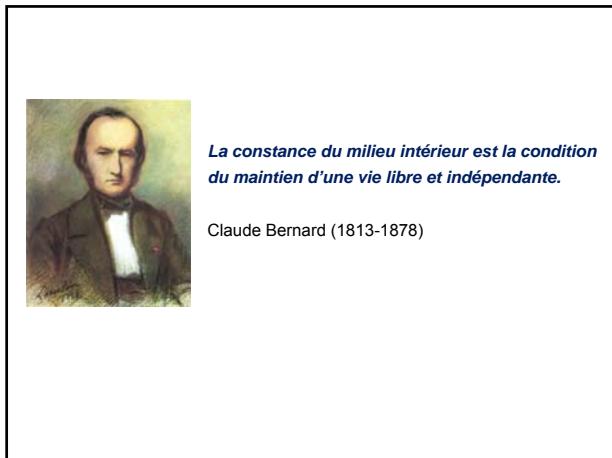
Signes cliniques - avidité pour le sel

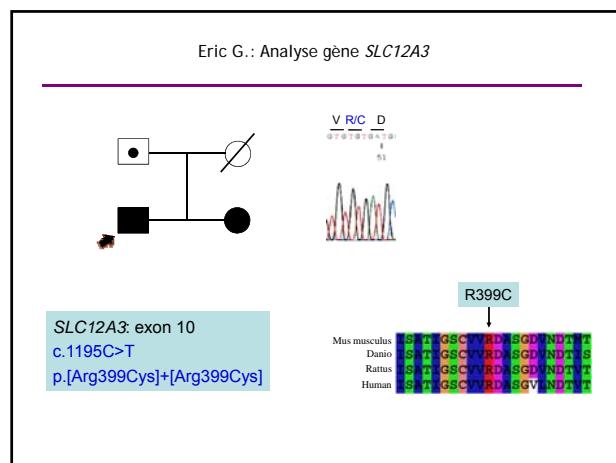
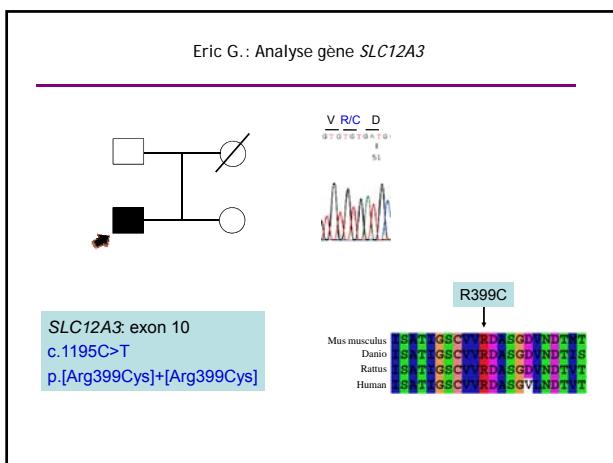
→ Tubulopathie distale: syndrome de Gitelman

Composition de l'urine

Substance	Quantité (quotidienne)		
	Filtré	Excéré	% réabsorption
Eau (L)	180	1.5	99
Na <sup>+</sup> (mEq)	25.200	150	99
K <sup>+</sup> (mEq)	720	100	86
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq)	4.320	< 2	> 99.9
Glucose (mmol)	800	< 0.5	> 99.9

**Le rein réabsorbe 180 L d'eau et 600 gr de sel par jour**





« Par rapport au syndrome de Bartter,  
le syndrome de Gitelman est une tubulopathie peu sévère,  
souvent découverte fortuitement, chez des femmes d'âge moyen »

Syndrome de Gitelman: Clinique

Most common (>50% of patients)	Prominent (20 to 50% of patients)	Occasional (Less than 20%)	Rare (Case reports)
Salt craving	Fainting	Seizure	
Cramps, muscle weakness, pain	Polyuria	Ventricular tachycardia	
Fatigue	Arthralgia	Rhabdomyolysis	
Dizziness	Chondrocalcinosis	Vertigo, ataxia	
Nocturia	Prolonged corrected QT interval	Blurred vision	
Thirst, polydipsia	Febrile episodes	Carpopedal spasm, tetany	Pseudotumor cerebri
		Vomiting	Sclerochoroidal calcifications
		Constipation	
		Enuresis	
		Paralysis	

Clinical Heterogeneity in 25 Gitelman Patients with *SLC12A3* Mutations

Mild group (n=16)	Severe group (n=9)
● <i>Classical presentation</i>	● <i>Criteria of severity</i> ( $\geq 2$ )
Recurrent hypokalemia	Early onset <12y
Hypomagnesemia	Growth retardation
Metabolic alkalosis	Invalidating neuromuscular symptoms
Inappropriate kaliuresis	Cardiac arrest - prolonged QT
Normotension	Chondrocalcinosis
Normal renal function	
● Age at presentation: $31 \pm 3$ y	● Age at presentation: $10 \pm 0.7$ y
● 13 females / 3 males	● 1 female / 8 males

Riveira et al. J Am Soc Nephrol, 2007

Syndrome de Gitelman: maladie rare

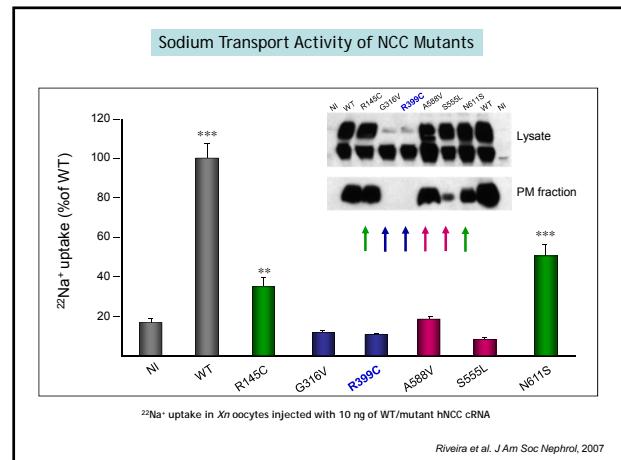
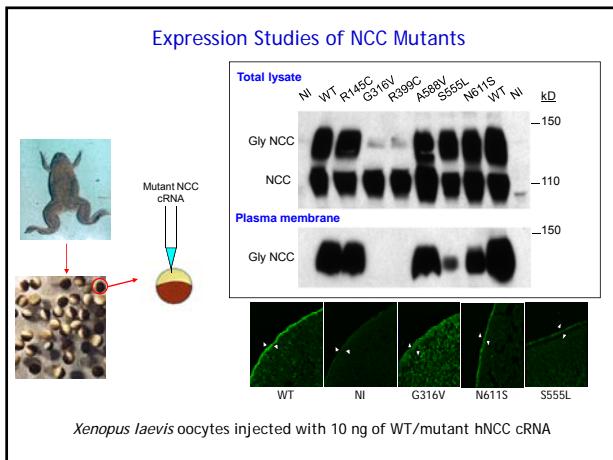
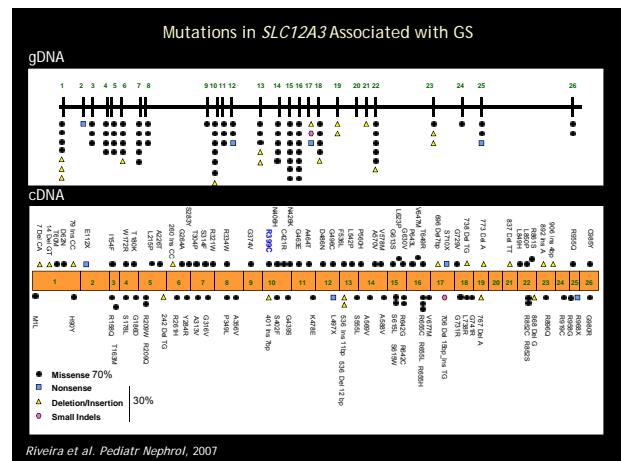
Présentation atypique et multidisciplinaire :  
Néphrologie, endocrinologie, urologie, ...

### Syndrome de Gitelman: Diagnostic

- Signes cliniques
- Signes biologiques: simple analyse de sang et d'urine
- Analyse génétique: confirmation

**Diagnostic différentiel:**

- Syndrome de Bartter classique (Type III)
- Perdes isolées de magnésium d'origine rénale
- Acquis: diurétiques, laxatifs, vomissements, auto-immunité



### Syndrome de Gitelman: Traitement

- Suppléments en magnésium et potassium
- MgCl<sub>2</sub>: 4-5 mg/kg/jour en 3 prise (! Diarrées)
- KCl: Kaléroid 1000 ou Chloropotassuril (13 mEq, 2-3x/jour)
- Aldactone ou amiloride – petite dose
- Régime libre en sel; riche en potassium

**! Coût du traitement, prise à vie: danger de l'hypokaliémie chronique**



## Pronostic ?

### Syndrome de Gitelman: Pronostic et suivi

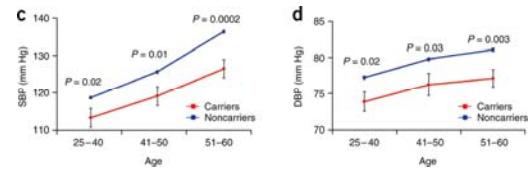
- Avis général: pas de conséquences sur la fonction rénale
- Attention:
  - nombre de patients diagnostiqués augmente
  - patients âgés
  - complications rares
  - hypokaliémie chronique, syndrome métabolique

#### Suivi (néphrologie): 1-2/an, évolution plaintes, biologie

- Electrocardiogramme
- Avis ophtalmo
- Radiographie /échographie articulations

Et les porteurs hétérozygotes ?  
(1 personne sur 100 porte une mutation)

Les mutations rares de NCC contribuent à diminuer la tension artérielle



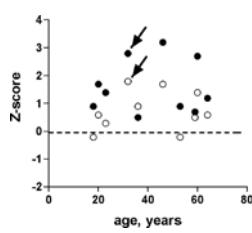
FHS Cohort: carriers (31-43) vs. Non-carriers (2,094 – 2,753)

Réduction de l'hypertension artérielle chez les porteurs: -60%

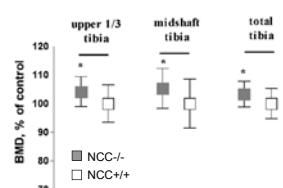
Ji et al. *Nat Genet.* 2008

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH  
Volume 20, Number 8, 2005  
Published online on December 27, 2004; doi: 10.1359/JBMR.041238  
© 2005 American Society for Bone and Mineral Research

Inactivation of the *Na-Cl Co-Transporter (NCC)* Gene Is Associated With High BMD Through Both Renal and Bone Mechanisms: Analysis of Patients With Gitelman Syndrome and *Ncc* Null Mice



BMD in 10 patients with genetically proven Gitelman syndrome. Lumbar and femoral densities are expressed as z scores. Z score value higher than zero means increased BMD vs. normal subjects matched for age and sex.



Augmentation de la densité osseuse chez les patients et les souris Gitelman

### Syndrome de Gitelman: Résumé

- Tubulopathie rare, transmise de façon récessive
- Perte de sel modérée, compliquée par perte de magnésium
- Symptômes assez vagues: crampes, envie de sel, fatigue, hypotension... ! complications possibles: articulations, rythme cardiaque ! cas plus sévères, y compris chez l'enfant
- Diagnostic: clinique et biologique; génétique
- Traitement: suppléments de magnésium et potassium; prise de sel
- Suivi médical 1 à 2 x/an: clinique et biologique

Anne-Laure J. 12 yo



- Jumelle dizygote
- Age 8 : retard de croissance sévère
- Age 12 : contrôle biologique

- Hypokaliémie, hypomagnésémie
  - Perte de K<sup>+</sup> dans l'urine
  - Alcalose métabolique
  - Avidité pour le sel
- Syndrome de Gitelman  
→ Traitement bien suivi  
→ Evolution favorable, croissance  
→ Transition enfant - adulte

*Merci pour votre attention !*