

Tubulopatie z utratą soli (zespół Barttera, zespół Gitelmana)

Dorota Drożdż

Klinika Nefrologii Dziecięcej i Nadciśnienia
Tętniczego

Kraków



**Frederic C.
Bartter**

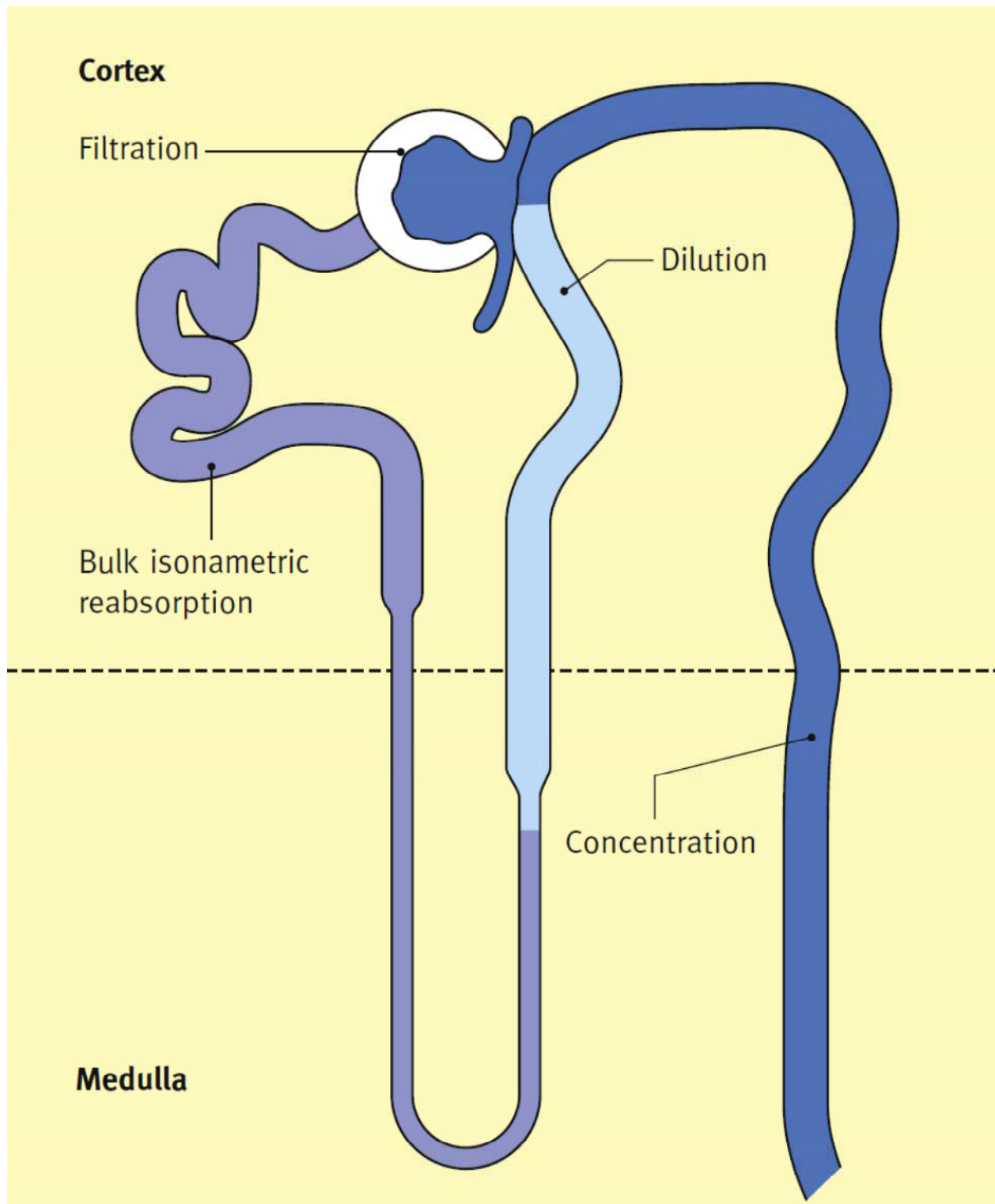
First discovered in 1962 by
Frederic Bartter.

Bartter described this syndrome
in two African-American patients:
a 5 year old boy and a 25 year
old man with a long history of
slow growth, weakness and
fatigue. On high sodium diets,
both patients had normal blood
pressure and high urinary
aldosterone excretion, resulting
in metabolic alkalosis.

Dr Hillel Gitelman



In 1966, he described an unusual presentation in two sisters who had a kidney disease related to significant loss of potassium and magnesium. His research discovered an unusual protein as the cause of this disorder. The protein was cloned by Hill and his colleagues the year that he retired, and was named after him as the Gitelman syndrome.



Nerki osoby dorosłej filtrują 180 l osocza na dobę, a produkcja moczu wynosi 1,5 litra.

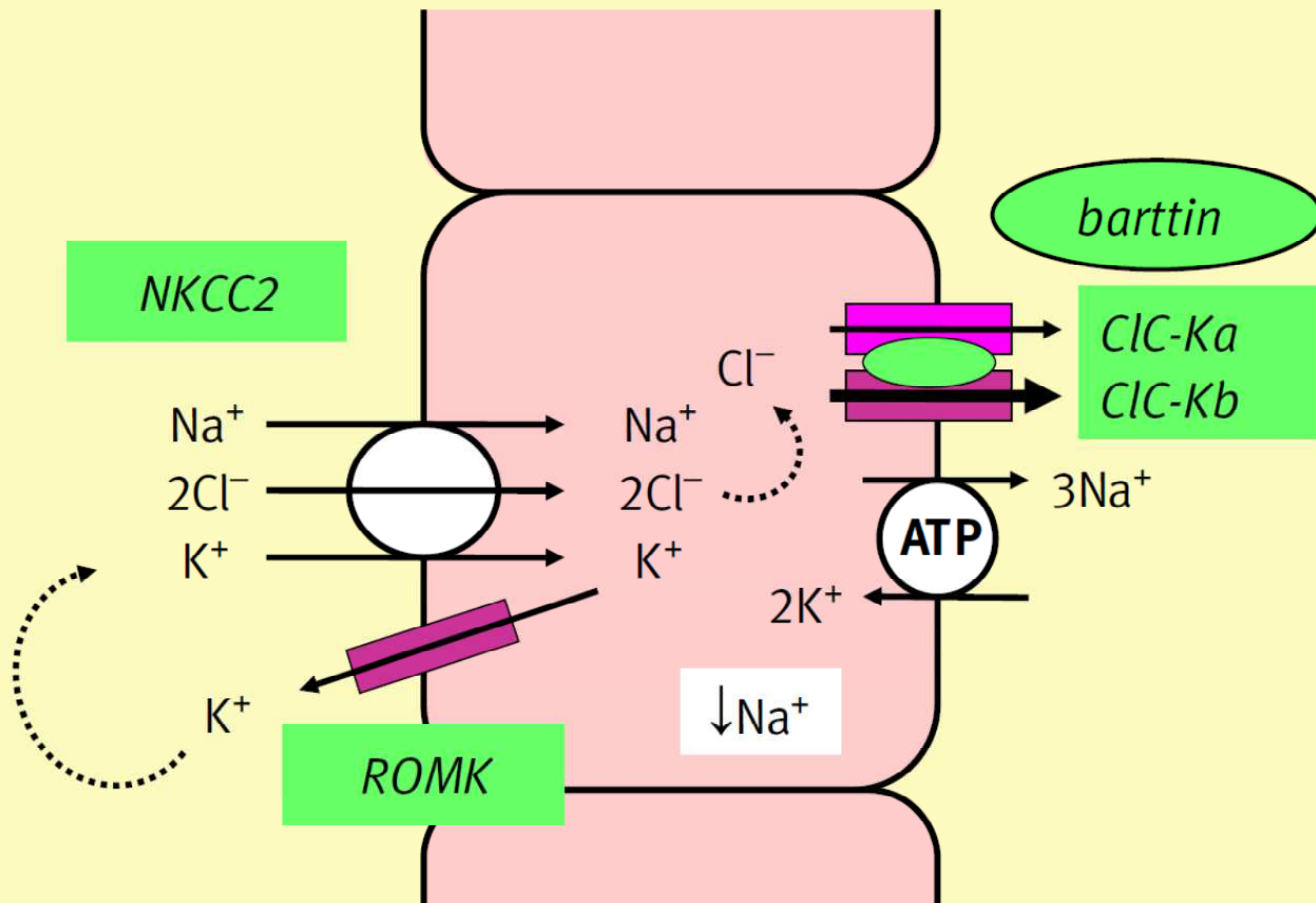
Objętość płynu zewnątrzkomórkowego jest wymieniana 10 razy na dobę. W cewce proksymalnej i pętli Henlego jest reabsorbowana przeważająca część wody i elektrolitów. Cewka dystalna strojenie.

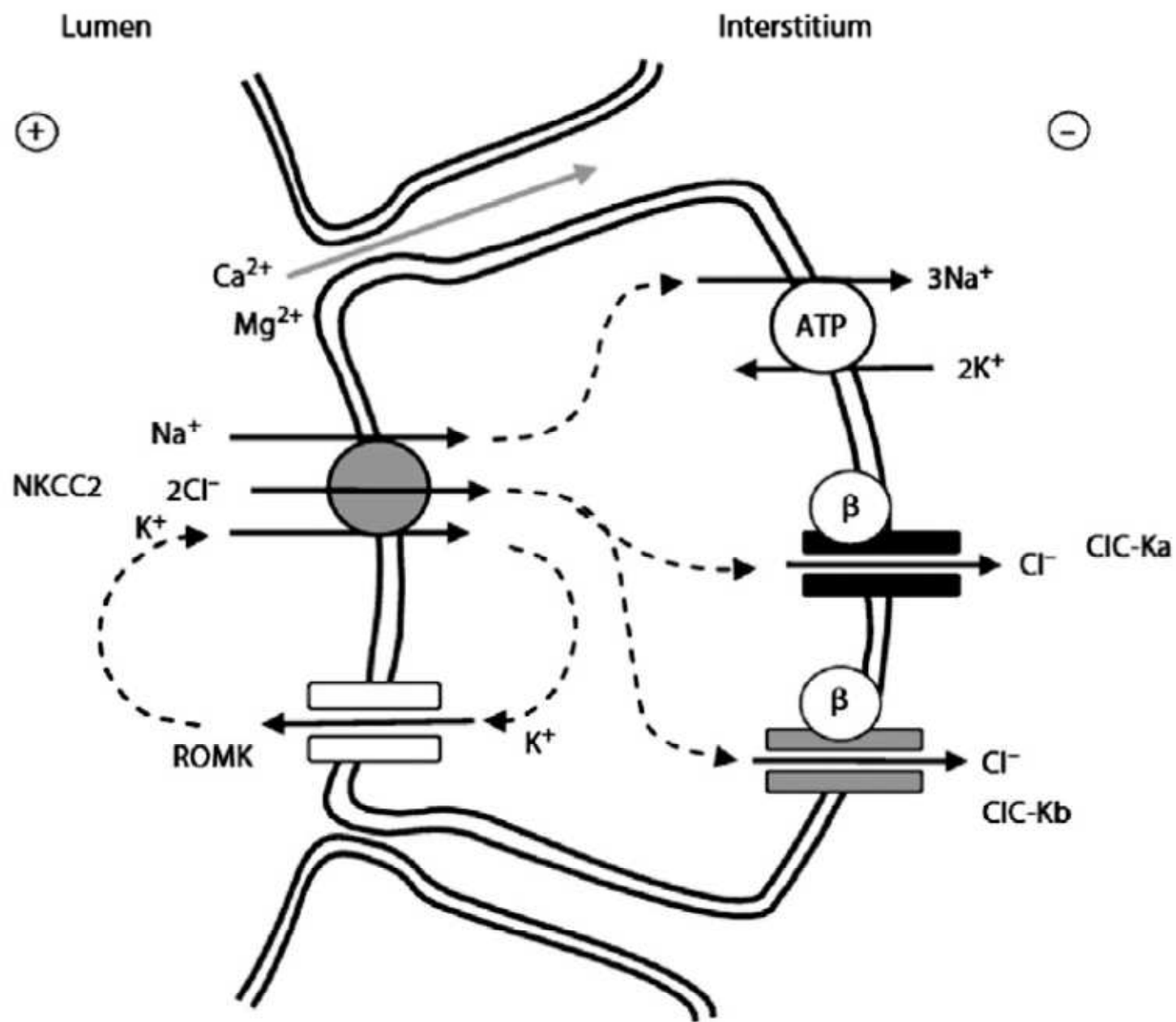
Reabsorpcja substancji następuje przez komórki cewek lub biernie przez połączenia ściste między komórkami. Polaryzacja komórek cewek.

LOOP OF HENLE –THICK ASCENDING LIMB

Tubular lumen

Peri-capillary space





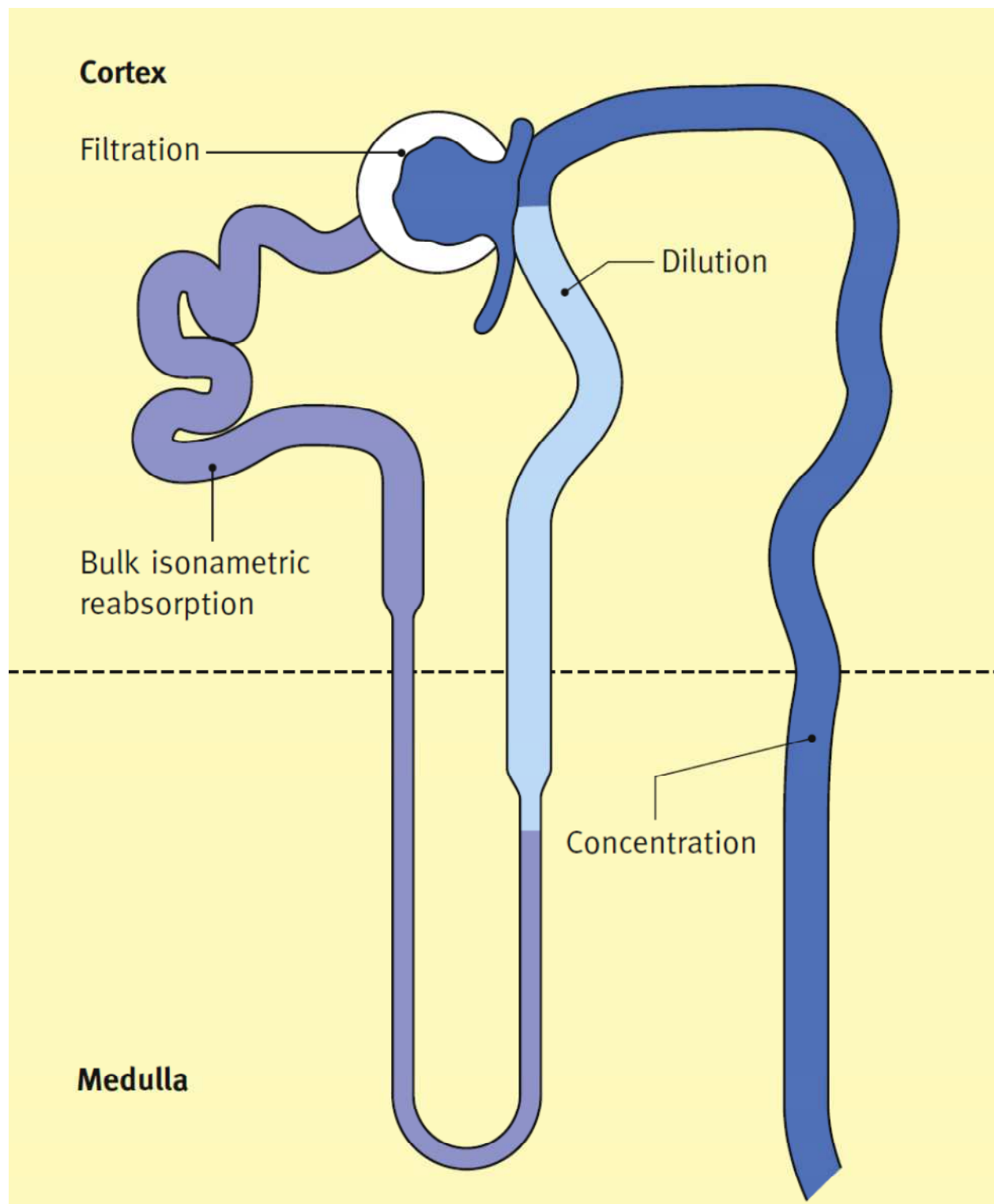
Zespół Barttera

Okołonoworodkowy zespół Barttera manifestuje się już w życiu płodowym masywną poliurią, nadmiarem wód płodowych i jest powodem przedwczesnego porodu około 32 tygodnia ciąży.

Objawy: Zaburzenia w postaci poliurii, izostenurii, utraty soli i hipokaliemicznej zasadowicy metabolicznej stanowią zagrożenie życia noworodka. Stwierdza się w dalszej obserwacji biegunkę, wymioty, osteopenię, brak przyrostu masy ciała i zaburzenie wzrastania.

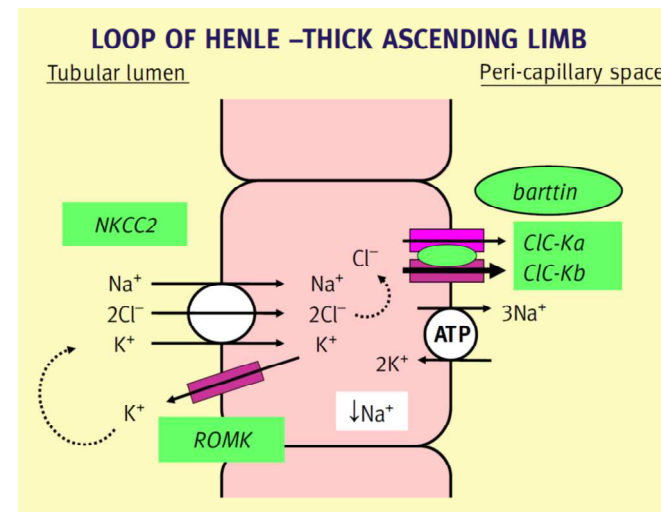
Utrata płynów stymuluje produkcję prostaglandyny E2.

Zwiększony ładunek jonów chlorkowych w moczu nasila wydalanie wapnia. **Hiperkalciuria** prowadzi do odkładania się wapnia w piramidach nerkowych w postaci **nefrokalcynozy** już w pierwszych miesiącach życia.



W części grubej pętli Henlego (TAL) jest reabsorbowane ok. 25 - 30% sodu. Ten segment nefronu jest nieprzepuszczalny dla wody. Zaburzenia reabsorpcji sodu w TAL skutkuje utratą soli i znacznie zaburza zdolność zagęszczania moczu.

Zespół Barttera



Typ I- Nadmierna utrata z moczem Na, K i Cl spowodowana jest dysfunkcją kotransportera sodowo-potasowo-chlorowego **NKCC2** (gen SLC12A1) zlokalizowanego na błonie szczytowej komórki cewki w części grubej wstępującego ramienia pętli Henlego. NKCC2 jest odpowiedzialny za reabsorpcję sodu, potasu i chloru.

Przypadek 1

W wywiadzie wielowodzie (7-krotnie upusty płynu owodniowego), w poprzedniej ciąży również wielowodzie, dziecko urodzone w 25 tyg. ciąży zmarło w 1-wszym tygodniu życia)

Dziewczynka ur. 29 Hbd, wymioty, brak przyrostu masy ciała, drgawki, objawy tężyczki, nefrokalcynoza

Na 145,7 mmol/l K 2,69 mmol/l

Kreatynina 14,1 umol/l

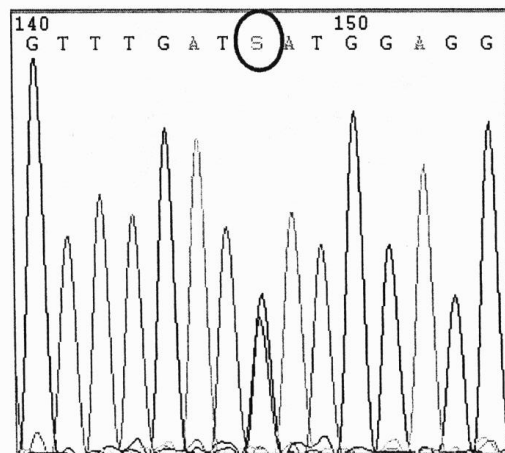
pH 7,528 HCO₃ 29.5 mmol/l

ARO 19,3 ng/ml/h Aldosteron 1364,3 pg/ml

Pt #1

[REDACTED] (Krakow)

***SLC12A1* gene (NKCC2)**



a heterozygous c.2755G>C in exon 21
[p.Asp(GAT)919His(CAT)]
A novel missense mutation

???

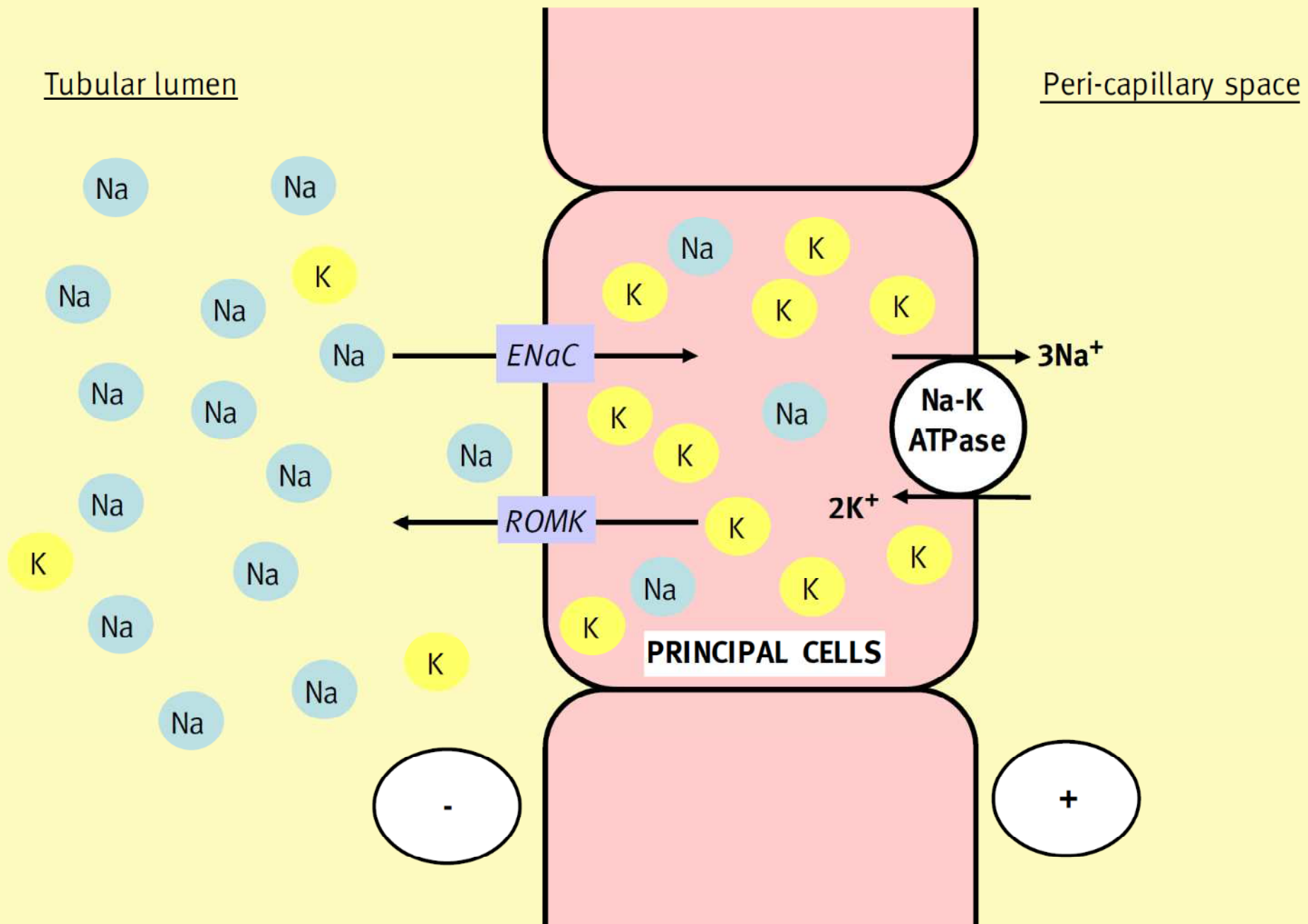
Probably another hidden
mutation, which can not be
detected by traditional
Sanger sequencing method

Zespół Barttera

Typ II- dysfunkcja kanału potasowego **ROMK** (gen KCNJ1), odpowiedzialnego za sekrecję potasu z komórki cewek do moczu, zlokalizowanego na błonie szczytowej komórki cewki w części grubej wstępującego ramienia pętli Henlego,

W pierwszych tygodniach życia obserwuje się u tych pacjentów przemijającą hiperkaliemię wynikającą z rozmieszczenia ROMK również w korowych cewkach zbiorczych i zaburzeniu sekrecji potasu do moczu. Stan ten ulega wyrównaniu w kolejnych tygodniach życia przez aktywację innych dróg transportu potasu.

CORTICAL COLLECTING TUBULE



Zespół Barttera

Klasyczny zespół Barttera (**Typ III**) jest związany z mutacją kanału chlorkowego **ClC-Kb** (gen CLCNKB)

Nagromadzenie chloru w komórce cewki zmniejsza reabsorbcję Na, K i Cl z moczu powodując **hipochloremię**, hipokaliemię.

Utrata soli i wody stymuluje wtórny przerost aparatu przykłębuszkowego z nadmierną produkcją reniny i aktywacją RAAS.

Zwiększa się też reabsorbcja dystalna sodu przez nabłonkowe kanały sodowe ENaC, wyrównywana wydalaniem potasu i wodoru do moczu co nasila hipokaliemię i zasadowicę metaboliczną.

Przewlekła utrata płynów, hipochloremia oraz wysokie stężenie angiotensyny II stymulują produkcję prostaglandyny E2 (PGE2). PGE2 nasila aktywację RAAS oraz zahamowuje działanie wazopresyny, co przyczynia się do nasilenia objawów choroby.

Przypadek 2

Chłopiec z fenyloketonurią i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Diagnoza z. Barttera w wieku 8 m-cy.

Na 132 mmol/l K 1,9 mmol/l Cl 86 mmol/l

pH 7,594 HCO₃ 44,4 mmol/l BE +19,9

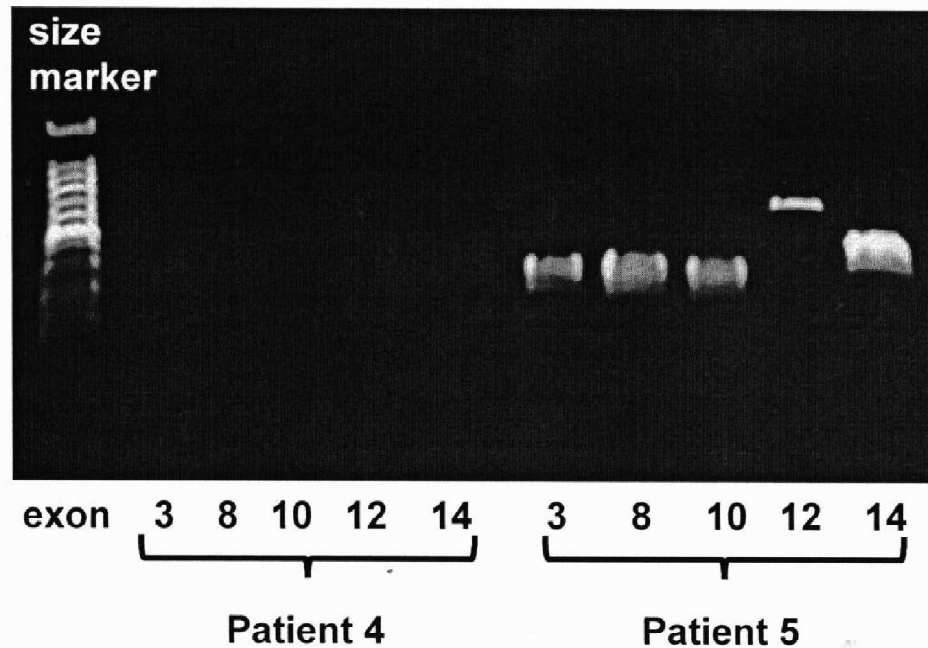
Kreatynina 27,4 umol/l

Ca 2.49 Mg 0,89 PO₄ 1.21 mmol/l

ARO 29,46 ng/ml/h Aldosteron 764,3 pg/ml

Pt #4

[REDACTED] (Krakow)
***CLCNKB* gene (CIC-Kb)**



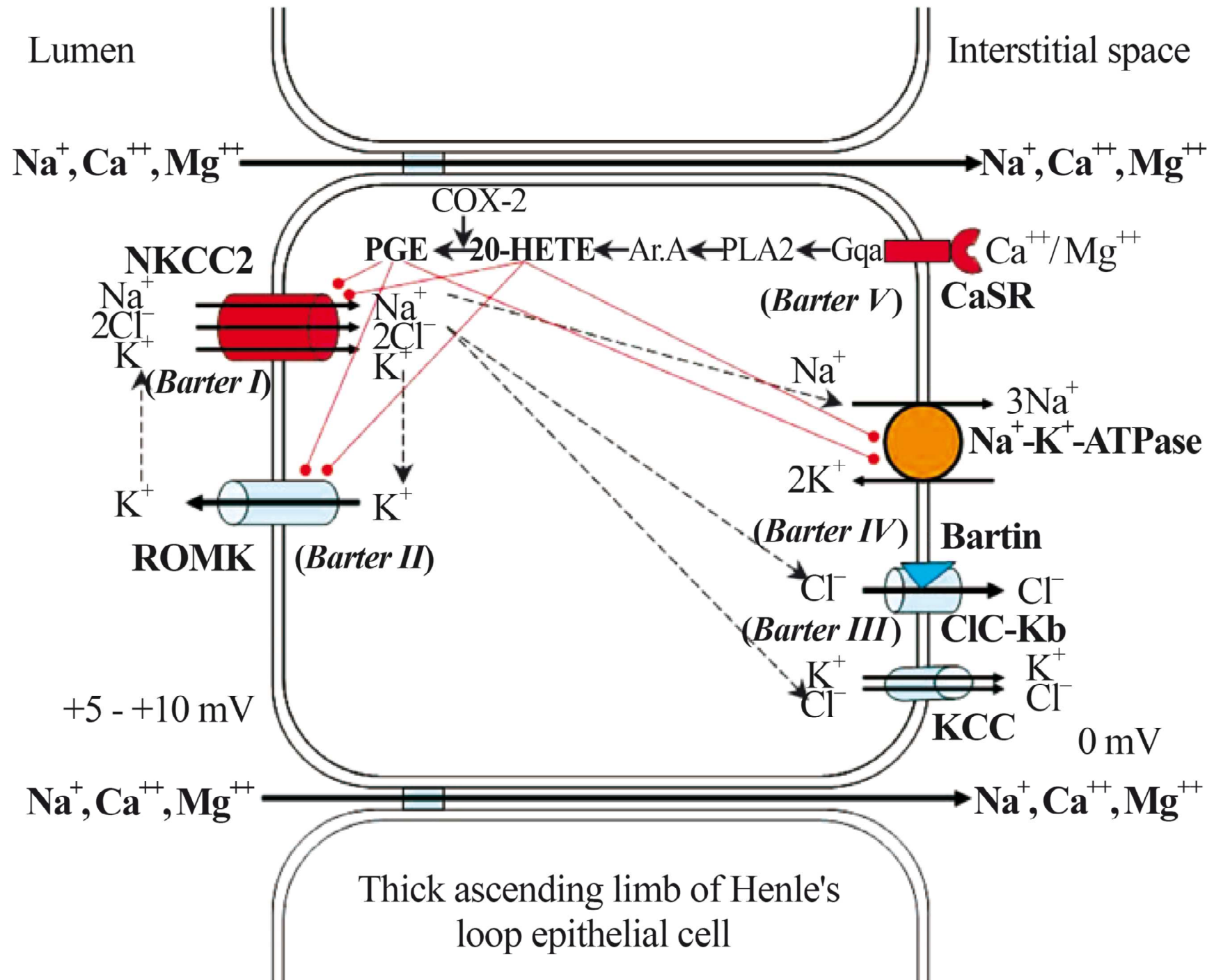
a total homozygous deletion of the *CLCNKB* gene (?), suggested by failure of PCR

Zespół Barttera

Typ IV- Mutacja **bartyny** (gen BSND),
podjednostki beta która współtworzy kanały
chlorkowe CIC-Kb i CIC-Ka

powoduje wczesne noworodkowe występowanie
zespołu Barttera.

Tej postaci towarzyszy **głuchota** związana z
dysfunkcją transportu chloru w uchu
wewnętrznym.



Zespół Barttera - leczenie

- Inhibitor syntetazy prostaglandyn (NLPZ) od 4 tyg. życia np. Indometacyna 0,5-2,5 mg/kg/d
- suplementacja chlorku potasu 1-3 mmol/kg/d
- stosowanie diuretyków oszczędzających potas np. spironolakton 1-1,5 mg/kg/d
- ewentualnie: suplementacja chlorku sodu, magnezu, prawidłowe nawadnianie, żywienie dojelitowe.

Zespół Gitelmana

to jedna z częstszych tubulopatii (1:40 000) o dobrym rokowaniu. Przyczyną choroby jest dysfunkcja tiazido-wrażliwego **kotransportera NaCl (NCCT)** w dystalnym kanaliku krętym nefronu (gen *SLC12A3*), odpowiedzialnego za reabsorbcję sodu i chloru.

Utrata soli z moczem prowadzi do stymulacji RAAS z nadprodukcją aldosteronu i zwiększonym wydalaniem potasu oraz wodoru w cewkach zbiorczych.

Niskie stężenie Cl^- w komórkach dystalnego kanalika krętego otwiera kanały wapniowe (TRPV5) w błonie luminalnej powodując **zwiększoną reabsorbcję wapnia**. Z kolei **zmniejszeniu ulega reabsorbcja magnezu** przez kanały TRPM6 w komórkach cewki, co prowadzi do utraty magnezu.

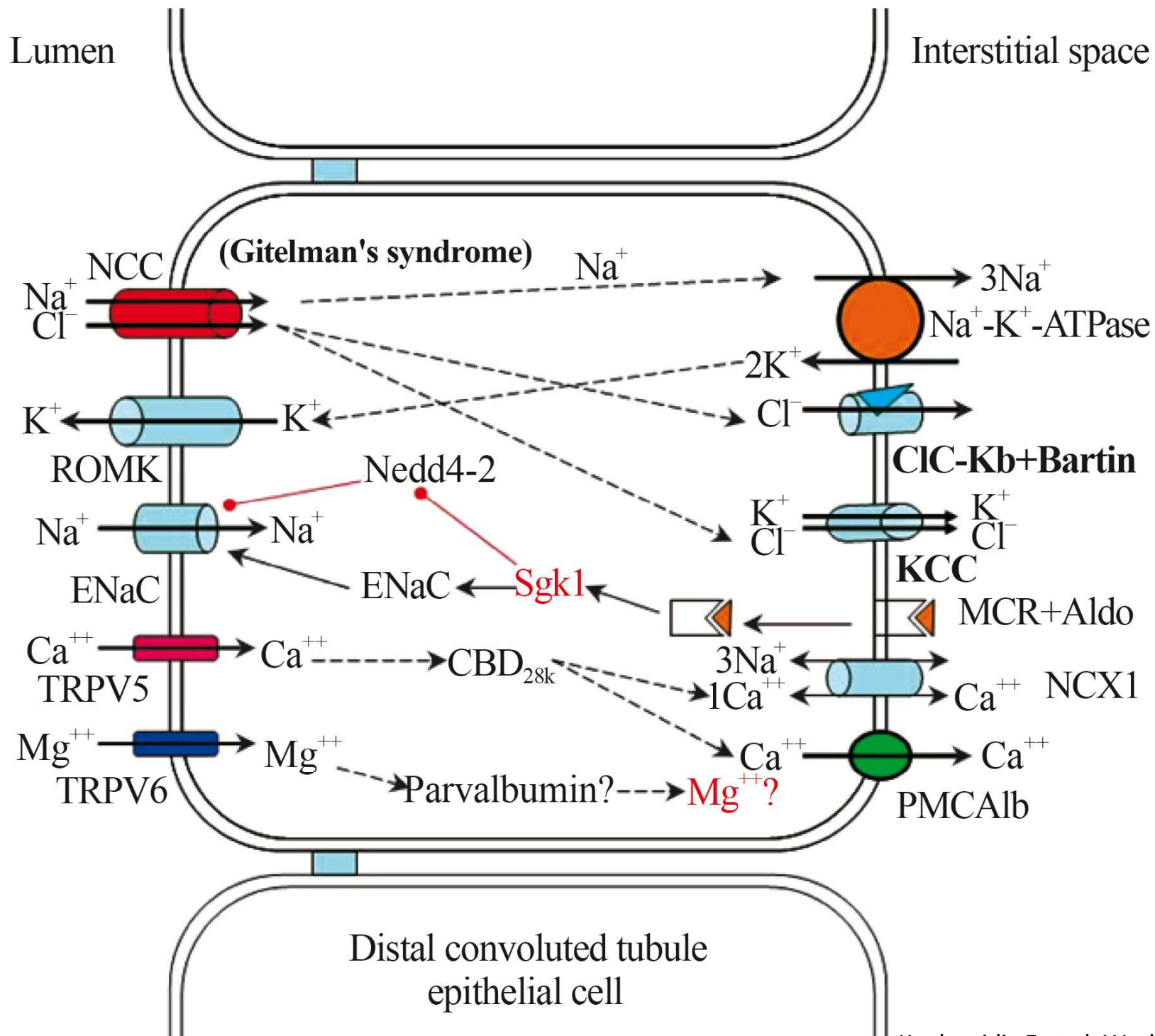


Table. Classification of Bartter's and Gitelman's syndromes

Types	Channel	Genes	Chromosome	Heredity
Bartter I	NKCC2	<i>SLC12A1</i>	15q21.1	Autosomal recessive
Bartter II	ROMK	<i>KCNJ1</i>	11q24.3	Autosomal recessive
Bartter III (classic Bartter)	ClC-Kb	<i>CLCNKB</i>	1p36.13	Autosomal recessive
Bartter IV	Barttin	<i>BSND</i> (<i>CLCNKA</i> / <i>CLCNKB</i>)	1p (1q32.3)	Autosomal recessive
Bartter V	CaSR	<i>CASR</i>	3q13	Autosomal dominant
Gitelman	NCC	<i>SLC12A3</i>	16q13	Autosomal recessive

NKCC2: sodium/potassium/2 chloride cotransporter-2; ROMK: renal outer medullary potassium; ClC-Kb:chloride channel Kb; CaSR: calcium sensing receptor; NCC: sodium/chloride cotransporter; *SLC12A1*: solute carrier family 12 member 1 gene; *KCNJ1*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 1 gene; *CLCNKA*: chloride-channel, voltage-sensitive Ka gene; *CLCNKB*: chloride-channel, voltage-sensitive Kb gene; *BSND*: Barttin CLCNK-type chloride channel accessory beta subunit gene; *CASR*: calcium-sensing receptor gene; *SLC12A3*: solute carrier family 12 member 3 gene.

Zespół Gitelmana

W badaniach lab.: hipokaliemia, zasadowica metaboliczna, hipomagnezemia, hipokalicuria, podwyższenie aktywności reniny i stężenia aldosteronu.

Objawy: osłabienia mięśni, skurcze mięśniowe, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, nadmierne pragnienie, zaparcia, niskie ciśnienie tętnicze krwi; często parestezje twarzy; rzadziej wymioty i gorączka.

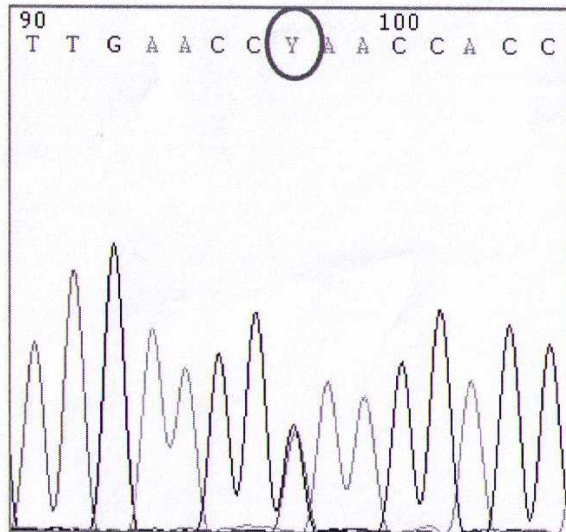
U 50 % pacjentów obserwuje się wydłużenie QT i zaburzenia rytmu serca.

Pt #3

(Krakow)

SLC12A3 gene (NCCT)

3'>5' complementary sequences



**a heterozygous c.2221G>A in exon 18
[p.Gly(GGG)741Arg(AGG)]**

Previously reported by

- 1. Simon et al. Nat Genet 1996;12:24-30**
- 2. De Jong et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:1442-8.**

???

**Probably another hidden
mutation, which can not be
detected by traditional
Sanger sequencing method**

**Hipokaliemia od 6-go r.ż. (wymioty,
poliuria)**

Mg 0,48 mmol/l K 2,59 mmol/l

Zespół Gitelmana - leczenie

- przewlekła suplementacja doustna magnezu 10-20 mg/kg/d w 3-4 dawkach (cytrynian, asparaginian, chlorek, mleczan); w stanach ostrych siarczan magnezu dożylnie
- suplementacja potasu (KCl)
- ewentualnie dodatkowo diuretyki oszczędzające potas: amilorid, spironolakton z koniecznością monitorowania obniżeń ciśnienia tętniczego
- dieta z dużą zawartością sodu i potasu

Tubulopatie z utratą soli – obraz kliniczny

	NKCC2	ROMK	Barttin	CIC-Kb	NCCT
wielowodzie	+++	+++	+++	+	–
Wiek 1-wszej manifestacji	Około-noworodkowy	Około-noworodkowy	Około-noworodkowy	0-5 lat	> 5lat
Główne objawy	Poliuria hipochloremia	Poliuria hipochloremia	Poliuria hipochloremia	Hipokaliemia hipochloremia	Hipokaliemia hipomagnezemia
	Zasadowica Hipokaliemia	Zasadowica Hiper-potem hipokaliemia	Zasadowica Hipokaliemia	Zasadowica brak apetytu	Zasadowica hipokalciuria
	nefrokalcynoza	nefrokalcynoza	głuchota		niedobór wzrostu

Podsumowanie

Tubulopatie z utratą soli stanowią różnorodną grupę chorób i prowadzą do wtórnych zaburzeń stężeń elektrolitów oraz zmniejszenia przestrzeni wodnej zewnątrzkomórkowej.

W obrazie klinicznym dominuje hipokaliemia, hipochloremia i zasadowica metaboliczna oraz odwodnienie.

Postęp badań genetycznych umożliwił poznanie patomechanizmów zaburzeń i diagnostykę poszczególnych zespołów.

Dziękuję za uwagę

Countercurrent multiplication system

