

NEFROLOGO IN CORSA

Crisi comiziali, vertigini, instabilità posturale, cefalea, vomito: manifestazioni neurologiche in un caso di Sindrome di Gitelman



Mirco Delsere¹, Vincenzo Campogiani², Vincenzo Carletti³, Stefania Mancini³, Nadia Piccinini³, Paolo Castelli⁴, Franco Soprani⁵

(1) U.O. Medicina Postacuzie – Lungodegenza, Ospedale Tolentino (MC) – ASUR Marche – A.V. 3 Macerata

(2) Serv. Nefrologia – Dialisi, Ospedale Tolentino (MC) – ASUR Marche – A.V. 3 Macerata

(3) U.O. Medicina Postacuzie – Lungodegenza, Ospedale Tolentino (MC)

(4) Serv. Nefrologia – Dialisi, Ospedale Tolentino (MC)

(5) U.O. Nefrologia – Dialisi, Ospedale Civile Macerata (MC)

Corrispondenza a:

Mirco Delsere; U.O. Medicina Postacuzie – Lungodegenza, Ospedale Tolentino (MC) – ASUR Marche – A.V. 3 Macerata; Tel: +39 073 3900200 Fax: +39 073 3900203 Mail: mirco.delsere@sanita.marche.it

Vincenzo Campogiani; Tel: +39 3336184114 Mail: vincenzo.campogiani@virgilio.it

Abstract

Presentiamo il caso clinico di una pz ricoverata per ripetute crisi comiziali di recente insorgenza, associate ad altre manifestazioni prevalentemente neurologiche (episodi vertiginosi/instabilità posturale, vomito, cefalea) che sono risultate resistenti alla terapia anticomiziale e sintomatica prescritte.

Con le diverse indagini, valutazione specialistiche e di imaging eseguite non è stato possibile identificare una chiara etiopatogenesi specifica del quadro clinico, in particolare di natura neurologica mentre concomitavano alterazioni laboratoristiche compatibili con S. di Gitelman.

La correzione degli squilibri elettrolitici connessi alla tubulopatia (in particolare ipopotassiemia ed ipomagnesiemia) è coincisa con la graduale risoluzione del quadro clinico e la sospensione della terapia anticomiziale.

Parole chiave: epilessia, Gitelman, manifestazioni neurologiche, terapia anticomiziale

Epilepsy, vertigo, dizziness, headache, emesis as neurological manifestation in a Gitelman's Syndrome case

We report the case of a woman presenting the recent onset of multiple seizure and epilepsy episodes combined with other neurological symptoms (e.g. vertigo, dizziness, vomiting, headache). She was resistant to antiepileptic and symptomatic therapy, having been first admitted to the neurology ward and subsequently to the general medicine ward.

In this case, several patient assessments and imaging exams were not conclusive evidence of specific etiopathogenesis, or definitive neurological illness; however, the patient showed laboratory indexes compatible with Gitelman's Syndrome.

The correction of the electrolytic imbalances of tubulopathy (including low magnesium and potassium levels) led to the progressive improvement of clinical manifestations and the eventual interruption of the antiepileptic therapy.

Key words: antiepileptic therapy, Gitelman's, neurological symptoms, seizure

Caso clinico

L.E., donna di 73 anni, affetta da leucoencefalopatia multifocale vascolare con recente TIA e TVP viene ricoverata per ripetute crisi comiziali.

All'ingresso la paziente risultava in terapia con levetiracetam 500 mg x 2/die, lansoprazolo 30 mg/die, potassio cloruro 600 mg/die, canrenone 100 mg/die, bisoprololo 1.25 mg/die, fondaparinux 7.5 mg/die.

L'anamnesi della paziente risulta inoltre positiva per pregressa TEA carotidea dx, ipertensione arteriosa, diabete (attualmente in sola dietoterapia), abitudine tabagica attiva, poliplectomia colica endoscopica, ernia hiatale, cisti renale sx.

L'obiettività evidenziava parametri vitali nella norma (PA 120/70 mmHg, FC 68 bpm, saturazione periferica in aria ambiente 95%), assenza di febbre.

Di rilievo, tra gli esami di laboratorio eseguiti, è stato riscontrato alcalosi metabolica (EGA in aria ambiente: pH 7.476, pO₂ 97, pCO₂ 33, HCO₃ 25.5), ipomagnesiemia (0.2 meq/l; VN > 1.5), ipopotassiemia (K⁺ 2.9 meq/l; VN > 3.4) con iperpotassiuria (Potassiuria 24h: 160 meq; VN 25-125), ipermagnesiuria (magnesiuria 24 h: 69.4 meq; VN 6-10), ipocalciuria (13.8 mg/24h; VN 100-300 mg/24h).

I restanti esami di laboratorio eseguiti hanno mostrato (indicati tra parentesi il range di normalità del laboratorio di riferimento): emocromo ai limiti (Hb 11 g/dl, RBC 3500000, WBC 6900 con formula nella norma, PLT 194.000), VES 92 mm/h (VN < 15), PCR 20.8 mg/l (VN < 5), protidemia tot. 5.4 g/dl (VN > 6.6), albumina 2.92 g/dl (VN > 3.5), a2 globuline 14.1 % (VN < 11.8); es. urine: assenza di proteine, lieve microematuria (1+); nella norma: azotemia, creatinina, calciemia, sodiemia, fosforemia, funzionalità epatica, markers oncologici, ANA, ENA, ANCA.

Le valutazioni specialistiche e gli esami strumentali eseguiti (TAC SNC senza MdC, visita neurologica, ECG, PET, RX torace, RMN encefalo, Rx rachide C, rachicentesi, EGDS, colonoscopia, EEG, Eco addome) non hanno evidenziato nessuna chiara causa del quadro clinico di ordine gastroenterologico e/o neurologico.

Il decorso clinico ha mostrato inizialmente inappetenza, frequenti episodi di vomito (relati e non ai pasti) con difficoltà nell'assunzione degli alimenti, instabilità posturale, vertigini, episodi cefalagici; la sintomatologia è stata più accentuata nei primi gg ed è risultata scarsamente responsiva alla tp praticata (levosulpiride 25 mg 1 fl e.v. x 2/die, metoclopramide cp 10 mg 1 x 2/die, betaistina cp 8 mg 1 x 3/die) aggiunta a quella già precedentemente in atto.

Alla luce del quadro clinico-laboratoristico è stata posta diagnosi di sindrome di Gitelman; la paziente è stata trattata con supplementazione di Mg⁺⁺ e K⁺ con netto miglioramento dell'astenia, delle condizioni generali e la scomparsa di vomito e vertigini entro pochi giorni.

La terapia indicata in dimissione è stata: magnesio pidolato (1 bust 2.25 g x 2/die); potassio aspartato 450 mg/magnesio aspartato 450 mg (1 bust x 2/die); ranitidina 300 mg/die, car-

dioaspirin 100 mg/die, bisoprololo 1.25 mg/die, fondaparinux 7.5 mg/die, levetiracetam cp 500 mg ½ cp/die + 1 cp/die (a scalare fino a sospensione).

Al controllo ad un mese dalla dimissione la paziente presentava ulteriore netto miglioramento del quadro clinico e neurologico con assenza di vomito, di crisi comiziali e vertigini con normalità della potassiemia (4.6 mE/l; VN 3.4-5.1) e della magnesiemia (1.6 mE/l; VN 1.5-2.1).

Discussione

Sindr. Gitelman (GS)

È una salt-losing tubulopathy descritta originalmente da Gitelman, Graham e Welt nel 1966, un disordine autosomico recessivo caratterizzato da ipocalciuria, ipomagnesiemia, iperaldosteronismo secondario con conseguenti ipokaliemia ed alcalosi metabolica [1] (full text) [2] (full text) [3] (full text) [4] [5] (full text); nella maggioranza dei casi la calcemia sierica è normale, [4] l'iposodiemia non è un aspetto caratteristico della GS, [5] (full text) mentre la normomagnesiemia è considerata atipica nella GS [6].

La prevalenza è stimata in 25/milione con circa 1% della popolazione caucasica portatrice eterozigote [1] (full text) [4].

Nella maggioranza dei casi di GS il disordine è causato da una mutazione del gene SLC12A3 (sono conosciute più di 170 mutazioni) che codifica per un trasportatore di membrana NaCl tiazidico-reattivo (NCCT) espresso specificamente sulla membrana apicale delle cellule della prima parte del tubulo convoluto distale [1] (full text) [2] (full text) [3] (full text) [4] [5] (full text).

In una minoranza dei pz con fenotipo per la GS è stata individuata una mutazione del gene CLCNKB che codifica per un canale del cloro renale ClC-Kb localizzato sulla membrana basolaterale del segmento ascendente spesso dell'ansa di Henle [1] (full text).

Le mutazioni funzionali di entrambi questi geni, SLC12A3 e CLCNKB, conducono ad un ridotto riassorbimento del NaCl nel tubulo convoluto distale con conseguente modesta contrazione del volume ematico, attivazione secondaria del sistema renina-angiotensina-aldosterone con incremento dell'attività reninica e dell'aldosterone. Quest'ultimo determina un maggior riassorbimento di Na nel dotto collettore corticale attraverso il canale epiteliale del Na (ENaC) che scambia Na con K e ioni idrogeno determinando così ipokaliemia ed alcalosi metabolica [1] (full text).

L'ipocalciuria è determinata dalla contrazione del volume plasmatico con conseguente aumentato riassorbimento passivo del Ca⁺⁺ nel tubulo prossimale [1] (full text) [7] (full text) e la perdita di Mg è dovuta ad una downregulation del canale epiteliale TRPM6 nel tubulo convoluto distale [1] (full text) [5] (full text).

La causa dell'ipocalcemia nella GS è dovuta all'alterata sintesi/secrezione del PTH ed alla resistenza al PTH e vit. D indotte dall'ipomagnesiemia [4].

Il quadro sintomatologico è proteiforme ed ampiamente variabile, anche all'interno di una stessa famiglia [2] (full text); alcuni Autori riportano inoltre una manifestazione fenotipica più severa nei maschi [2] (full text).

La GS spesso è asintomatica, specie fino alla tarda adolescenza o all'età adulta; [3] (full text) [8] (full text) le manifestazioni cliniche possono essere varie, anche atipiche; le più comuni sono nicturia, poliuria (solitamente lieve), [1] (full text) parestesia, [3] (full text) [8] (full

text) debolezza muscolare, [1] (full text) [2] (full text) [8] (full text) crampi muscolari, tetania (solitamente dovuta ad ipomagnesemia), [4] vomito, vertigini, atassia, instabilità, [1] (full text) [8] (full text) visione offuscata, raddoppiamenti, [3] (full text) [9] (full text) salt craving (preferenza per cibi salati); [1] (full text) [2] (full text) [8] (full text) eccezionalmente presenti disturbi cardiaci (frequente un modesto allungamento QT, nella maggior parte dei casi non associato ad aritmie ventricolari, che nel complesso sono comunque rare e favorite dalla deplezione di K e Mg); condrocalcosi delle ginocchia (in tarda età, conseguenza dell'ipomagnesemia); generalmente la pressione arteriosa si mantiene su livelli medio-bassi ma non è eccezionale lo sviluppo di ipertensione arteriosa (specie in maschi ed in pz di età avanzata) [2] (full text).

La GS dovrebbe essere sospettata in caso di tubulopatie ipokaliemiche che non rientrino in altre entità sindromiche [8] (full text). La diagnosi di GS è basata sulle manifestazioni cliniche ed anomalie laboratoristiche [1] (full text) [7] (full text) [10] ed andrebbe confermata con la ricerca della mutazione genetica [11].

È stato proposto recentemente come sistema diagnostico complementare/alternativo la ricerca negli esosomi urinari (nanovesicole rilasciate dalle cellule epiteliali del tratto urinario) del cotrasportatore di membrana NCCT che rappresenta l'espressione del gene SL-C12A3 [11].

Data la considerevole sovrapposizione fenotipica, la diagnosi differenziale si pone con la sindrome di Bartter classica [2] (full text), anch'essa causata da una perdita tubolare di Na^+ e Cl^- .

La sindr. di Bartter (BS) si differenzia laboratoristicamente per la presenza di ipercalciuria [1] (full text) [10] [2] (full text) [3] (full text) e frequente nefrocalcosi della midollare renale [7] (full text); per l'assenza di importante ipomagnesemia (presente nella BS solo nel 20-30%) [4]; clinicamente crampi muscolari e condrocalcosi non sono presenti nella BS (mentre sono comuni nella GS) [4] e, contrariamente alla BS, nella GS è estremamente rara l'IRC progressiva [3] (full text).

L'ipocalciuria veniva precedentemente utilizzata per distinguere la sindrome Bartter (BS) dalla GS ma alcuni autori segnalano come non ci siano sempre bassi valori di calcio urinario in quest'ultima [2] (full text). L'ipocalciuria nella GS è ritenuta essere il risultato di una up-regolazione compensatoria del riassorbimento di calcio nel tubulo prossimale, quindi una conseguenza dell'alterata funzione di NCCT piuttosto che un suo difetto primitivo [2] (full text).

Dato che alla base della tubulopatia c'è un'alterata funzione dei trasportatori ionici di membrana geneticamente determinata, il difetto funzionale non può essere modificato [7] (full text) quindi la terapia rimane essenzialmente sintomatica, volta a migliorare le manifestazioni muscolari e neurologiche [1] (full text) ed incentrata sulla supplementazione di K^+ , Mg^{++} evitando la deplezione sodica che potrebbe peggiorare l'iperaldosteronismo secondario [7] (full text) [12].

Analogamente e per lo stesso motivo l'impiego di diuretici risparmiatori di potassio deve essere limitato per cui è ragionevole non trattare pz stabili ed asintomatici che presentino ipokaliemia ed ipomagnesemia borderline [7] (full text).

Non hanno attualmente una chiara indicazione terapeutica l'indometacina, gli inibitori della COX2 e lo spironolattone [10] [12].

La prognosi generalmente è buona, ad eccezione dei rari casi con concomitante insufficienza renale [1] (full text) [7] (full text) [10] [3] (full text).

Bibliografia

- [1] Knoers NV, Levtchenko EN Gitelman syndrome. Orphanet journal of rare diseases 2008 Jul 30;3:22 (full text)
- [2] Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE et al. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2013 Jun;28(6):1533-42 (full text)
- [3] Lee JH, Lee J, Han JS et al. Gitelman's syndrome with vomiting manifested by severe metabolic alkalosis and progressive renal insufficiency. The Tohoku journal of experimental medicine 2013;231(3):165-9 (full text)
- [4] Desai M, Kumar Kolla P, Venkata Pakki Reddy PL. Calcium Unresponsive Hypocalcemic Tetany: Gitelman Syndrome with Hypocalcemia. Case Reports in Medicine, Volume 2013, Article ID 197374, 3 pages
- [5] Guedes-Marques M, Silva C, Ferreira E et al. Gitelman syndrome with hiponatremia, a rare presentation. Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia 2014;34(2):266-8 (full text)
- [6] Jiang L, Chen C, Yuan T et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium. American journal of nephrology 2014;39(4):357-66
- [7] Knobel U, Modarres G, Schneemann M et al. Gitelman's syndrome with persistent hypokalemia - don't forget licorice, alcohol, lemon juice, iced tea and salt depletion: a case report. Journal of medical case reports 2011 Jul 14;5:312 (full text)
- [8] Bouchireb K, Boyer O, Mansour-Hendili L et al. Fanconi syndrome and severe polyuria: an uncommon clinicobiological presentation of a Gitelman syndrome. BMC pediatrics 2014 Aug 11;14:201 (full text)
- [9] Luzardo L, Silvariño R, Boggia J et al. [Severe hypokalemic rhabdomyolysis. Report of six cases]. Revista medica de Chile 2014 May;142(5):651-5 (full text)
- [10] Gross P, Heduschka P. Inherited disorders of sodium and water handling. In: Floege J, Johnson R, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology, 4th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2010; 577-8
- [11] Corbetta S, Raimondo F, Tedeschi S et al. Urinary exosomes in the diagnosis of Gitelman and Bartter syndromes. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2015 Apr;30(4):621-30
- [12] Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M et al. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2015 Feb;26(2):468-75