

Синдроми на Bartter и Gitelman

(продължение от бр. 2)

Роля на простагландините

Бъбречната продукция на простагландин E2 (PGE2) често е изразено повишена при типове на синдрома на Bartter, характеризиращи се с тежки симптоми и изявяващи се по време на пренаталното развитие или веднага след раждането (тип I, II, IV и IVb).^{51, 52} Повишената бъбречна продукция на простагландин E2 води до нарушение на постъпването на натриев хлорид в клетките на macula densa в края на дебелия сегмент на възходящото рамо на примката на Хенле, което повишава експресията на циклооксигеназа 2.⁵¹ Нивото на PGE2 също се повишава от бримкови диуретици, които произвеждат ефекти, подобни на тези, наблюдавани при синдрома на Bartter.⁵³

PGE2 директно стимулира освобождаването на ренин от юкстагломерулните клетки^{51, 54, 55} и води до развитие на електролитни нарушения, наблюдавани при синдрома на Bartter. Това е от клинично значение, тъй като инхибиторите на простагландиновия синтез (нестероидни противовъзпалителни медикаменти) могат да повлияят много от клиничните и лабораторните нарушения при синдром на Bartter с изключение на нарушението на натриевата реабсорбция.¹⁰

Простагландиновата екскреция е нормална и инхибиторите на простагландиновия синтез имат малка полза при синдрома на Gitelman.⁵⁶ Тази разлика отразява разликата в нивото на простагландините в урината в отговор на терапия с диуретици. Бримковите диуретици (подобно на синдрома на Bartter) повишават уринарната екскреция на простагландините,⁵⁷ поне отчасти чрез повишение на простагландиновата синтеза в дебелия сегмент на възходящото рамо на примката на Хенле.^{58, 59} За разлика от това, тиазидните диуретици (подобно на синдрома на Gitelman) повишават съвсем слабо или не оказват ефект върху простагландиновата екскреция.⁵⁷

Клинични изяви при хетерозиготи

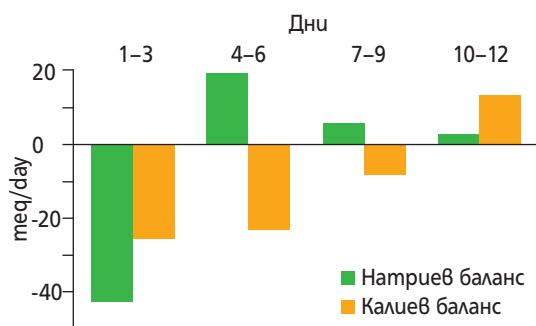
И синдромът на Bartter, и синдромът на Gitelman са автозомни рецесивни болести.³⁻⁵

Смята се, че поне 1% от хората в общата популация са хетерозиготи по отношение на тези мутации.⁶ Съществуват ограничени данни относно клиничните изяви на синдромите при хетерозиготи, но са направени следните наблюдения:

- В животински модел на синдрома на Bartter при мишки с хетерозиготна мутация на Na-K-2Cl (NKCC2) котранспортер не се наблюдават нарушения на артериалното налягане и водната хомеостаза.⁶⁰ Нормалният фенотип вероятно се дължи на посттранскрипционна компенсация на дефекта, която води до нормализиране на концентрацията на NKCC2 котранспортер и подобно клетъчно разпределение, като наблюдаваното при мишки от дивия тип. Тези данни показват, че хетерозиготните носители на мутация на котранспортера, чувствителен към бримкови диуретици, е малко вероятно да проявят значими клинични аномалии, въпреки че е възможно да имат леки нарушения.

- Проучване с 65 пациенти с генетични хипокалиемични нефропатии, включващо седем пациенти с хипокалциурия, хетерозиготи по мутации в тиазид-чувствителния Na-Cl котранспортер (NCCT),⁶¹ показва, че изявите на синдрома на Gitelman или се дължат на хетерозиготно състояние по отношение на мутациите на NCCT, или се дължат на неустановени вторични мутации.

- Хетерозиготите и хомозиготите със синдром на Gitelman имат повишена натриева екскреция в сравнение със здрави лица, което вероятно се дължи на повишен прием на сол.⁴² Въпреки че синдромите на Gitelman и Bartter са заболявания, свързани със загуба на сол, началното понижено на обема води до хормонална адаптация (повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и понижено освобождаване на натриуретични пептиди), което възстановява баланса между приема и екскрецията на сол и предотвратява допълнителната солева загуба. Подобни процеси настъпват и при терапия с тиазидни диуретици за лечение на хипертонията. Загубата на сол е преходна и се постига стабил-



Фиг. 3. Хомеостаза при терапия с тиазиден диуретик. Промени в натриевия и калиевия баланс (прием спрямо екскреция) след приложение на 100 mg хидрохлоротиазид при 3 здрави лица. Негативният натриев баланс се възстановява след три дни, а негативният калиев баланс – след 6 дни, след което настъпва ново равновесие, при което приемът и екскрецията са приблизително еднакви. По Maronde, RF, Milgrom, M, Vlachakis, ND, Chan, L, JAMA 1983; 249:237.

но състояние (с възстановяване на баланса между натриевия прием и екскреция) при по-нисък обем на екстрацелуларната течност (фиг. 3).

● Хетерозиготите са с по-нисък риск за развитие на хипертония. В проучването Framingham Heart Study средното артериално налягане на хетерозиготите с мутации на Gitelman и Bartter по време на проследяването е с 6.3/3.4 mmHg по-ниско в сравнение с лицата без мутации. Освен това, рискът за развитие на хипертония на 60-годишна възраст е сигнификантно по-нисък при хетерозиготи (относителен риск 0.41, 95% CI 0.29–0.77).⁶

Диагноза

Диагнозата на синдромите на Bartter и Gitelman се прави на базата на изключването при пациенти с необяснима хипокалиемия и метаболитна алкалоза и нормално или ниско артериално налягане, при които са изключени други, по-често срещани етиологични причини. Диагнозата се поставя на базата на внимателна анамнеза, физикално изследване, измерване на концентрацията на хлоридните йони в урината и диурезата. Други изследвания, като генетични тестове и измерване на промяната на фракционната екскреция на хлоридите в отговор на бримкови и тиазидни диуретици, не се изпълняват рутинно.

При пациенти със съмнение за синдром на Bartter или Gitelman калциевата екскреция с урината може да подпомогне диференцирането на двата синдрома. Както вече бе споменато, уринарната калциева екскреция е около горните ни-

ва на нормата или по-висока при пациенти със синдром на Bartter и под нормата при пациенти със синдром на Gitelman. Уринарната калциева екскреция може да бъде определена в 24-часова урина или въз основа на отношението калций/креатинин в спесимен урина.

Обхватът на нормалните стойности при тези измервания е широк и може да варира с възрастта и телесното тегло. Освен това, отношението калций/креатинин при даден индивид може да зависи от осмолалитета на урината и от концентрацията на магнезиевите йони в урината и серума.⁶² При здрави хора горната граница на нормата за 24-часова екскреция на калций с урината е около 275 mg (6.9 mmol) при жени и 300 mg (7.5 mmol) при мъже. Горната граница на нормата на отношението калций/креатинин при здрави възрастни лица е около 200 mg/g креатинин (565 mmol/mol).

Няма точна дефиниция за хипокалиурията при синдрома на Gitelman. Едно проучване при деца показва, че отношението калций/креатинин в урината е под 44 mg/g (124 mmol/mol) при тези пациенти.⁶³ Няма такива данни за възрастни пациенти, но уринарна калциева екскреция под 75–100 mg се смята за ниска и следователно възможна проява на синдрома на Gitelman.

Диференциална диагноза

Други причини за необяснима хипокалиемия и метаболитна алкалоза, асоциирани с нормално или ниско артериално налягане, трябва да бъдат изключени преди поставяне на диагнозата синдром на Bartter или Gitelman. Най-честите заболявания, които имат подобна изява и трябва да бъдат изключени, са повръщането и терапията с диуретици, като комбинацията от тези две състояния също не е рядка. Клиничните показатели често сочат едно от тези нарушения.

Първичният алдостеронизъм, друга честа причина за хипокалиемия и метаболитна алкалоза, обикновено не се взема предвид в диференциално-диагностично отношение, тъй като засяга предимно пациенти с хипертония и ниска ренинова активност, за разлика от повишението й при синдромите на Bartter и Gitelman, при повръщане и при диуретична терапия.

Повръщане

И физикалното изследване, и нивото на хлоридите в урината разграничават самоиндуци-

раното повръщане от синдромите на Bartter и Gitelman.^{64, 65} Пациенти, които хронично повръщат, често развиват характерни физикални белези, като белези по дорзалната повърхност на ръката (от контакта ѝ със зъбите), зъбни ерозии от експозицията на киселия стомашен сок и паротит.⁶⁵ Липсата на тези признаци обаче не изключва хронично повръщане.

Най-полезният лабораторен тест е измерването на концентрацията на хлоридите в урината, която обикновено е под 25 meq/L при пациентите с хронично повръщане поради хиповолемията и хипохлоремията (табл. 2). Обратно, концентрацията на хлориди в урината типично е по-висока (обикновено над 40 meq/L) при пациенти със синдроми на Bartter и Gitelman, при които хлоридната екскреция е равна на приема на хлориди с храната, основно от готварската сол.⁶⁴

Хлоридите в урината се измерват, тъй като натриевата концентрация в урината не е точен индикатор за обемния статус на пациентите с метаболитна алкалоза, дължаща се на хронично повръщане. Загубата на натрий е чест признак през първите няколко дни и по-рядка на по-късен етап при пациенти с хронично повръщане, тъй като хиповолемията води до задръжка на натрий, която обаче се компенсира чрез екскреция на на-

триев и калиев бикарбонат, когато настъпи бързо повишение на серумното ниво на бикарбонатите и надвиши капацитета на бъбреците (табл. 3).^{66, 67}

Сигнификантната бикарбонатурия типично се характеризира с рН на урината над 7.0; бикарбонатната екскреция е ниска при рН на урината под 6.5.

Диуретична терапия

Прекомерният прием на диуретици (означаван още като злоупотреба с диуретици) трябва да се има предвид при пациенти с необяснима хипокалиемия и метаболитна алкалоза,⁶⁸⁻⁷⁰ дори при деца.⁷¹

Уринната концентрация на хлориди е вариабилна при хронична злоупотреба с диуретици, повишена е по време на действието на диуретика и се понижава, когато ефектът му се изчерпа. Значителната вариация в нивото на хлоридите в урината между отделните дни показва вероятност за интермитентна употреба на диуретици, тъй като уринарната екскреция на хлоридите е равна на приема им с храната и обикновено надвишава 40 meq/L при синдромите на Bartter и Gitelman, а типично е под 25 meq/L при хронично повръщане.

При липса на данни за такава анамнеза, диуретичната злоупотреба може да бъде потвърдена чрез уринен тест за диуретици. Чувствителността и специфичността на този тест обаче не е известна. Измерването на плазмените нива на ренина и алдостерона не е от полза, тъй като те са повишени при всички посочени състояния.

Други заболявания

Други заболявания, които са свързани с редукция на обема, но не засягат бъбречната тубулна функция, могат да имитират отчасти фенотипа на Bartter или Gitelman.

Пациентите с кистична фиброза губят сол с потта през горещите летни месеци. Въпреки че тези пациенти обикновено имат диагностицирана кистична фиброза, пациентите с умерена тежест на болестта могат да се представят с необяснима хипокалиемия и метаболитна алкалоза като първа клинична изява на болестта.⁷⁴⁻⁷⁶

Деца, приемащи храни с ниска концентрация на хлориди, могат да развият хипокалиемия и метаболитна алкалоза. Така например в края на 70-те и началото на 80-те години възникна епидемия при въвеждането на нова хранителна формула със соя с ниска концентрация на хлориди.⁷⁷⁻⁸⁰

<25 meq/L	>40 meq/L
Повръщане или назогастрална сукция	Първичен минералкортикоиден излишък
Диуретична терапия (късен етап)	Диуретична терапия (ранен етап)
Диария	Алкализация (бикарбонат или други органични йони)
Постхиперкалния	Синдром на Bartter или Gitelman
Кистична фиброза	Тежка хипокалиемия (плазмено ниво на K ⁺ <2.0 meq/L)
Нисък прием на хлориди	

Табл. 2. Концентрация на хлориди в урината при диагностика на метаболитната алкалоза

	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Cl ⁻]	[HCO ₃ ⁻]	pH
1-3 ген	↑	↑	↓	↑	>6.5
След 3 ген*	↓	↓	↓	↓	<5.5

Табл. 3. Вариабилност в уринната електролитна екскреция и рН съобразно давността на хроничното повръщане

*Късната фаза е зависима от понижението на обема и хлоридната концентрация; когато това понижение е силно изразено, позволява реабсорбцията на филтрирани бикарбонатни йони. Някои пациенти приемат достатъчно NaCl, при което концентрацията на филтрираните бикарбонати остава над реабсорбтивния капацитет, което води до персистиращи електролитни промени в урината, наблюдавани в първата фаза

Нефротоксични медикаменти, като цисплатина, и тубулоинтерстициалният нефрит при синдрома на Sjögren могат да индуцират електrolитни нарушения, наподобяващи синдрома на Gitelman,^{81, 82} вероятно поради увреждане на клетките в дисталния тубул, които експресират тиазид-чувствителния Na-Cl котранспортер.

Тези състояния понякога се означават като псевдо-Bartter и псевдо-Gitelman синдром, термини, които се прилагат към самоиндуцираното повръщане и диуретичната злоупотреба.

Генетични изследвания

За все повече генетични мутации съществуват генетични тестове. Ограничения за приложението на тези тестове са големия брой засегнати гени, множеството известни мутации, фамилната хетерогенност и високата им цена.

Отговор към тиазидни и бримкови диуретици

Пациентите със синдром на Gitelman, които имат дефект на тиазид-чувствителния Na-Cl котранспортер в дисталния тубул, имат понижен отговор към тиазидни диуретици.^{23, 83-88} Обратно, пациентите със синдром на Bartter, които имат дефект в дебелия сегмент на възходящото рамо на примката на Хенле, имат понижен отговор към тиазидни диуретици⁸³ поради компенсаторната хипертрофия на дисталните тубулни клетки, в които се реабсорбира по-голямата част от излишните натриеви йони, доставени от примката на Хенле.

В едно проучване е изследван отговорът към хидрохлортиазид (50 mg при възрастни и 1 mg/kg при деца и юноши) при 41 пациенти с генетично потвърден синдром на Gitelman, 7 пациенти със синдром на Bartter и 4 пациенти с хронично повръщане или диуретична злоупотреба.⁸³ Понижен отговор към тиазиди (определен като повишение на фракционната екскреция на хлориди <2.3%) е установен при 38 от 41 пациенти със синдром на Gitelman и при нито един пациент със синдром на Bartter, повръщане и диуретична злоупотреба. Формулата за фракционна екскреция на хлоридни йони е подобна на тази за фракционна екскреция на натриеви йони, която се използва най-често за оценка на остри

бъбречни нарушения (остра бъбречна недостатъчност). Граничната стойност на хлоридния отговор към диуретичната терапия не е установена със сигурност. Този тест може да подпомогне диференцирането на синдрома на Gitelman от синдрома на Bartter, но не може да разграничи генетичните нарушения от диуретичната злоупотреба. Други съображения относно този тест са неточно дефинираното му изпълнение, малкият брой изследвани пациенти и липсата на данни за сигурността на теста.

Пренатална диагностика

Полихидрамниос често се установява при ехография или алфа-фетопротеинен тест. В тези случаи трябва да се има предвид генетичен дефект на солевия транспорт в бъбрека или дебелото черво. Анализът на нивото на амниотичните хлоридни йони е много полезен. Нормалната концентрация на флуоридите в амниотичната течност е 109 meq/L към 25 гестационна седмица и 107 meq/L към 37 седмица.^{89, 90} По-висока концентрация на хлориди в амниотичната течност говори за неонатална форма на синдрома на Bartter или конгенитална хлоридна диария.⁸⁹⁻⁹¹ В едно проучване хлоридната концентрация в амниотичната течност варира от 114 до 123 meq/L при четири случая на неонаталния синдром на Bartter.⁸⁹ Ниво на хлоридите над 112 meq/L също се смята за повишено в някои доклади.⁹¹ Ако състоянието е тежко, бременната майка трябва да бъде лекувана преди 31 гестационна седмица с нестероидни противовъзпалителни медикаменти с цел инхибиране на простагландиновата продукция и забавяне на скоростта на продукция на амниотична течност.⁹¹ Терапията с нестероидни противовъзпалителни медикаменти след 32 седмица може да доведе до преждевременно затваряне на ductus arteriosus. Следователно, терапията на жените с тежък полихидрамниос по време на третия триместър изисква дренаж на амниотичната течност или, ако бъдат използвани нестероидни противовъзпалителни медикаменти, регулярно ехографско изследване за оценка на развитието на трикуспидална регургитация.

Продължава в следващия брой