

LE SYNDROME DE GITELMAN : UNE CAUSE RARE D'HYPOKALIÉMIE

E. BRASSEUR (1), J.C. PHILIPS (2), G. RORIVE (3), J. BELAICHE (4)

RÉSUMÉ : Nous rapportons un cas d'hypokaliémie sévère dont l'origine est une fuite urinaire de potassium en rapport avec un syndrome de Gitelman. Il s'agit d'une néphropathie familiale autosomale récessive rare. Nous évoquons la physiopathologie de ce syndrome ainsi que ses principaux diagnostics différentiels.

INTRODUCTION

L'hypokaliémie, qui se définit par une kaliémie inférieure à 3 mmol/l est un trouble ionique très fréquent et d'étiologies variées. En dehors des fuites digestives et des pseudo-hypokaliémies (entrée de potassium dans les cellules), les pertes urinaires résultent de pathologies endocrines et rénales. C'est dans ce cadre que nous rapportons une cause rare d'hypokaliémie tubulaire d'origine génétique chez l'adulte.

CAS CLINIQUE

M. X, vingt-cinq ans, d'origine philippine a été hospitalisé pour une asthénie et une faiblesse musculaire importante évoluant depuis quelques jours. La veille de l'admission, le patient a présenté une douleur thoracique sévère, transfixiante, oppressante, non irradiée et d'intensité croissante sans rapport avec l'effort, douleur qu'il avait déjà ressentie auparavant mais jamais de manière aussi intense. La douleur a persisté malgré la prise de deux comprimés de paracétamol associé à de la codéine.

Il n'existait aucun antécédent personnel, ni prise de médicament. Ses antécédents familiaux n'étaient pas connus, puisqu'il avait été adopté dans sa petite enfance.

A l'examen clinique d'admission, on notait un poids de 59 kg pour 175 cm, une pression artérielle de 110/70 mmHg, une fréquence cardiaque régulière à 80/minutes, une auscultation cardio-pulmonaire normale, et une absence d'oedèmes des membres inférieurs. Le patient se plaignait d'une douleur thoracique augmentant à la respiration profonde. Le reste de l'examen clinique était normal. L'électrocardiogramme montrait un bloc de branche droit incomplet, une inversion des ondes T dans les dérivations péri-

A CASE OF GITELMAN SYNDROME

SUMMARY : We report a case of hypokalemia whose origin is a urinary potassium loss associated with syndrome of Gitelman. The syndrome of Gitelman is a rare familial autosomal recessive nephropathy. We will discuss the pathophysiology of this syndrome and differential diagnoses.

KEYWORDS : Hypokalemia - Hypomagnesemia - Gitelman

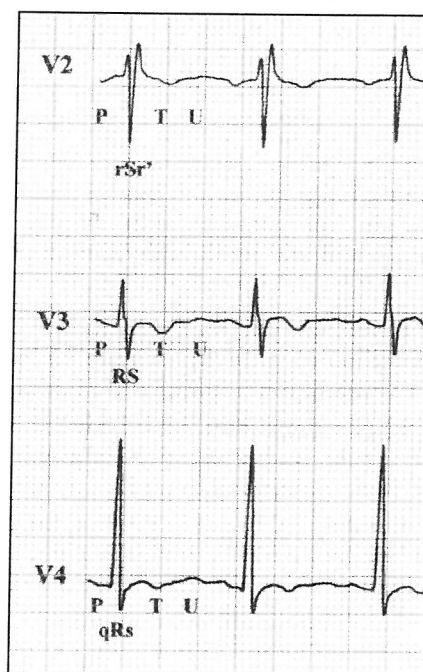


Fig. 1. ECG du patient. Ondes T négatives et ondes U en rapport avec l'hypokaliémie

phériques ainsi que des ondes U (fig. 1). L'hémo-gramme, la formule hémato-leucocytaire, les tests de coagulation, les enzymes hépatiques et la fonction rénale étaient normaux; la C réactive protéine était légèrement élevée à 21 mg/l avec un fibrinogène normal. Les CPK totales étaient discrètement élevées à 336UI/l (les CPK MB ainsi que le rapport CPK tot/ CPK MB étant normaux). Les résultats de l'ionogramme ainsi que du pH artériel sont donnés sur le tableau I. Les anomalies étaient dominées par une hypokaliémie sévère associée à une hypochlorémie, une hypomagnésémie et une alcalose métabolique. Dans les urines, on notait une natriurie élevée (282,8 mmol/24h) ainsi qu'une hyperkaliurie (106,4 mmol/24h). La calciurie était abaissée (1,18 mmol/24h). Les examens biologiques orientaient vers une hypokaliémie par fuite urinaire de potassium. Le reste de l'exploration

(1) Etudiant 4^{ème} Doctorat.

(2) Aspirant spécialiste en Médecine Interne.

(3) Professeur, Chef de Service de Néphrologie, Département de Médecine interne.

(4) Professeur, Chef de Service de Gastro-entérologie, Département de Médecine interne.

TABLEAU I. IONOGRAMME SANGUIN ET PH ARTÉRIEL À L'ADMISSION.

Na ⁺	137	mmol/l
K ⁺	2,3*	mmol/l
Cl ⁻	89*	mmol/l
Ca ⁺⁺	2,27	mmol/l
Mg ⁺⁺	0,57*	mmol/l
PH art	7,47*	
PO ₂	60,7*	mmHg
PCO ₂	47,2*	mmHg
HCO ₃ ⁻	34,9*	mmol/l
BE	10,8*	mmol/l
Sat O ₂	92,5	%

montrait : un taux de rénine plasmatique en position couchée à 87 pg/ml (N = 3-20 pg/ml), en position debout à 109,4 pg/ml (N = 5-38 pg/ml), une valeur d'aldostérone plasmatique en position couchée à 208 ng/l (N = 30-150 ng/l), en position debout à 224 ng/l (N = 50-300 ng/l), une aldostéronurie de 24 heures normale, un taux de cortisol plasmatique et urinaire normal. Le diagnostic de Syndrome de Gitelman fut posé.

Un traitement par KCl initialement par voie intraveineuse (6 g/24 h), ensuite relayé oralement aux mêmes doses et par Mg par voie orale (6 g/24 h) a été instauré. L'évolution de la kaliémie et de la magnésémie est illustrée par la figure 2. A la sortie le malade était asymptomatique mais il conservait des taux bas de kaliémie et de magnésémie malgré la poursuite du traitement.

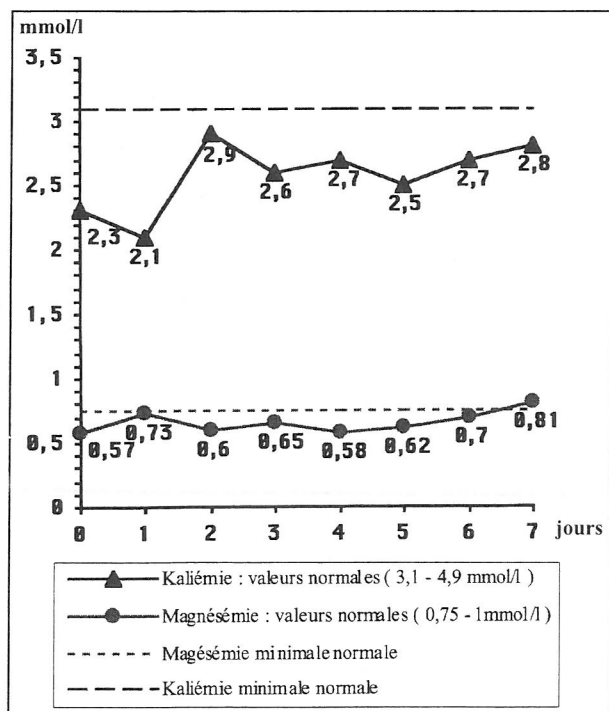


Fig. 2. Evolution de la kaliémie et de la magnésémie sous traitement par chlorure de potassium (6-7 g/j) et gluconate de magnésium (6 g/j).

DISCUSSION

L'observation rapportée concerne le problème diagnostique d'une hypokaliémie (1). L'absence de vomissements et de diarrhées permettent d'écarter une hypokaliémie par fuite digestive. L'hyperkaliurie oriente vers une perte urinaire de potassium ou un hyperaldostéronisme primaire. L'absence d'hypertension artérielle et le taux élevé de rénine avec une aldostérone normale permettent, dans notre observation, d'éliminer cette dernière hypothèse. Dans cette situation, quatre diagnostics différentiels se discutent : un abus de diurétiques, une hypovolémie chronique, un syndrome de Gitelman (2) et un syndrome de Barrter (3) (tableau II). L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'écarter les deux premières hypothèses. La calciurie est un élément important pour différencier le syndrome de Gitelman du syndrome de Barrter. Elle est diminuée, comme dans notre observation, dans le syndrome de Gitelman alors qu'elle est accrue dans le syndrome de Barrter.

Le Syndrome de Gitelman est une tubulopathie génétique rare à transmission récessive par mutation inactivatrice du gène NCCT codant pour le cotransporteur NaCl (thiazidique sensible) situé au niveau du tube contourné distal (4-7). Il existe en fait de nombreuses mutations différentes de ce gène et les individus atteints sont des homozygotes composites (doubles hétérozygotes : atteinte des deux allèles du même gène par deux mutations différentes rendant le cotransporteur inefficace).

L'atteinte du cotransporteur NaCl entraîne une fuite de NaCl au niveau du tube contourné distal qui induit par hypovolémie relative une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et entraîne une réabsorption accrue de Na⁺ au niveau du tube collecteur et parallèlement une fuite de K⁺ et de H⁺ avec pour conséquence une alcalose métabolique hypokaliémique. L'augmentation de réabsorption de Ca²⁺ observé dans cette maladie s'explique par l'activation des échangeurs Na⁺ - Ca²⁺ et de la Ca²⁺ ATPase basolatérale du tube contourné distal. L'hypomagnésémie serait quant à elle liée à la diminution de réabsorption tubulaire de Mg²⁺ secondaire à la déplétion intracellulaire en K⁺ (8-10).

D'un point de vue clinique, le syndrome de Gitelman est le plus souvent asymptomatique mais il peut aussi induire des symptômes en rapport avec l'hypokaliémie (11) : crampes, tétanie, fatigabilité, faiblesse musculaire et rhabdomyolyse (le plus souvent modérée avec une simple élévation de CPK), une modification de l'ECG (ondes U, ondes T inversée, sous-décalage du

TABLEAU II. PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU SYNDROME DE GITELMAN.

	Syndrome de Gitelman	Syndrome de Bartter	Abus de thiazides	Abus de diurétiques de l'anse
Age d'apparition	> 3 ans	Prénatal	Adolescents ou adultes	Adolescents ou adulte
Symptômes	Asymptomatique Tétanie, crampes, asthénie, troubles cardiaques Polyurie polydipsie modérée Chondrocalcinose	Retard de croissance Troubles digestifs Tétanie, crampes, asthénie, troubles cardiaques Polyurie polydipsie	Contexte psychiatrique	Contexte psychiatrique
Signes biologiques	Hypokaliémie et hyperkaliurie Hypomagnésémie et hypermagnésurie Hypocalciurie Alcalose métabolique Hypochlorémie	Hypokaliémie et hyperkaliurie Hypomagnésémie et hypermagnésurie rare Hypercalciurie Alcalose métabolique Hypochlorémie Prostaglandines urinaires élevées	Hypokaliémie et hyperkaliurie Hypomagnésémie Alcalose métabolique Hypochlorémie Hyperuricémie	Hypokaliémie et hyperkaliurie Hypomagnésémie Hypercalciurie Alcalose métabolique
Physiopathologie	Anomalie du cotransporteur NaCl au niveau du tube contourné distal	Anomalie du cotransporteur NaK2Cl au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle	Inhibition du cotransporteur NaCl au niveau du tube contourné distal	Inhibition médicamenteuse du cotransporteur NaK2Cl au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle
Traitements	K ⁺ Mg ²⁺ dès que symptomatique	K ⁺ Inhibiteurs de prostaglandines IEC	arrêt de la prise de la substance responsable Suivi psychiatrique	Arrêt de la prise de la substance responsable Suivi psychiatrique
Evolution et complications	Bénn	Retard de croissance Insuffisance rénale chronique	Hyperuricémie, goutte Insuffisance rénale chronique	Lithiases rénales Insuffisance rénale chronique Pancréatite Surdité

segment ST et QRS élargi) et des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, une polyurie, des crampes abdominales et parfois un iléus paralytique par hypotonie des muscles lisses du tube digestif.

Le diagnostic repose surtout sur les modifications biologiques plasmatiques et urinaires caractéristiques de ce syndrome : hypokaliémie (< 3 mmol/l), hypomagnésémie (< 0,65 mmol/l), hypochlorémie (< 90 mmol/l), alcalose métabolique, hyperkaliurie, hypermagnésurie, hypocalciurie et activité rénine plasmatique élevée.

Le pronostic du syndrome de Gitelman est en général bon, les complications sont données par les troubles du rythme cardiaque en rapport avec l'hypokaliémie.

Les diagnostics différentiels du syndrome de Gitelman sont comme nous l'avons vu : l'abus de diurétiques (thiazides surtout en raison de la calciurie et diurétiques de l'anse) et le syndrome de Bartter surtout dans ses formes frustes peu symptomatiques. Les traitements et les pronostics sont totalement différents (tableau II) (12-14).

L'abus de diurétiques peut (en dehors des cas accidentels ou des surdosages thérapeutiques) être difficile à objectiver car il s'agit alors d'abus volontairement dissimulé comme on le voit dans certaines pathologies psychiatriques de pathomimie.

Le syndrome de Bartter dans ses formes légères ressemble fort au Syndrome de Gitelman; il s'agit aussi d'une néphropathie géné-

rique récessive par atteinte du gène codant pour le cotransporteur NaK2Cl situé au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle induisant une hypokaliémie, hypomagnésémie avec alcalose métabolique et hypercalciurie. D'apparition plus précoce, ce syndrome induit un retard de croissance et évolue fréquemment vers l'insuffisance rénale chronique (15-17).

Le traitement du Syndrome de Gitelman consiste en un apport en Mg²⁺ et en K⁺ accru par une alimentation adéquate (chocolat, cacao, soja, légumes sec,... riches en Mg²⁺ et fruits secs, abricots, bananes, tomates, légumes verts,... riches en K⁺) voire des suppléments ioniques en cas d'hypokaliémie symptomatique. La normalisation de la kaliémie est cependant difficile à obtenir (18).

CONCLUSIONS

Le diagnostic différentiel dans l'hypokaliémie sévère secondaire à la fuite urinaire de potassium se limite à l'hyperaldostéronisme primaire, l'abus de diurétique et les mutations des transporteurs du sodium qui entraînent les syndromes de Gitelman et de Bartter. Nous rapportons ici un cas typique de syndrome de Gitelman.

RÉFÉRENCES

1. Neven I, Krzesinski JM.— Comment j'explore... un trouble de la kaliémie. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 943-947.

2. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG.— A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physician*, 1966, **79**, 221-235.
3. Bartter FC, Pronove P, Gill JR et al.— Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokaliemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med*, 1962, **33**, 811-828.
4. Kolb I, Dimitrov Y, Caillard S, et al.— Hypokaliemies tubulaires d'origine génétique. *Néphrologie*, 1999, **20**, 329-333.
5. Kamel SK, Harvey E, Douek K, et al.— Studies on the pathogenesis of hypokalemia in Gitelman's Syndrome : role of bicarbonaturia and hypomagnesemia. *Am J Nephrol*, 1998, **18**, 42-49.
6. Bhandari S, Turney JH.— The molecular basis of hypokalaemic alkalosis : Bartter's and Gitelman's Syndromes. *Nephron*, 1998, **80**, 373-379.
7. Simon DB, Nelson-William C, Bia MJ, et al.— Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter. *Nat Genet*, 1996, **12**, 24-30.
8. Monnens L, Bindels R, Grünfeld JP.— Gitelman's syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, **13**, 1617-1619.
9. Katopodis K, Elisaf M, Siamopoulos C.— Hypophosphataemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**, 2090-2092.
10. Scheinman SJ, Guay Woodford LM, Thakker RV, et al.— Genetic disorders of renal electrolytes transport. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1177-1187.
11. Dussaule JC, Tharaux PL.— Hypokaliémies. *Rev Prat*, 1998, **48**, 1697-1703.
12. Ferraro F, Debruxelles P, Massart A, et al.— Le syndrome de Gitelman : une cause rare d'hypokaliémie-hypomagnésémie de l'enfant. *Arch Pédiatr*, 1996, **3**, 293-294.
13. Calò L, Davis PA, Milani M, et al.— Bartter's syndrome and Gitelman's syndrome : two entities sharing the same abnormality of vascular reactivity. *Clin Nephrol*, 1998, **50**, 65-66.
14. Fiscbach M, Hoellinger MJ, Tersic J, et al. — Syndrome de Gitelman chez l'enfant : vraie hypokaliémie mais faux syndrome de Bartter. *Arch Pédiatr*, 1994, **1**, 916-918.
15. Vantyghem MC, Douillard C, Binaut R, et al.— Les syndromes de Bartter. *Ann Endocrinol*, 1999, **60**, 465-472.
16. Guay-Woodford LM.— Bartter Syndrome : Unraveling the Pathophysiologic Enigma. *Am J Med*, 1998, **105**, 151-161.
17. De la Blanchardière A, Duron F.— Le syndrome de Bartter. *Rev Med Intern*, 1993, **14**, 101-110.
18. Bettinelli A, Metta MG, Perini A, et al.— Long term follow up of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993, **7**, 67-68.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Philips, Service de Gastro-Entérologie, Département de Médecine interne, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.