

Zespół mózdkowo-pozapiramidowy jako nietypowa manifestacja zespołu Gitelmana u rodzeństwa

Cerebellar-extrapyramidal syndrome as unusual manifestation of Gitelman syndrome in siblings

Karolina Nocuń-Wasilewska¹, Renata Bednorz², Anna Biel³, Dorota Polak-Jonkisz²

¹ Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, PL,

² Klinika i Katedra Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, PL,

³ Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556, Wrocław, PL

Streszczenie

Wstęp: Zespół Gitelmana jest wrodzoną tubulopatią charakteryzującą się hipokalemią i hipomagnezemią.

Opis przypadku: W pracy przedstawiono przypadek dwojga rodzeństwa: 17-letnią dziewczynę i jej 15-letniego brata, u których w 4rż. pojawiły się zaburzenia połykania, niewyraźna mowa, drżenie rąk i osłabienie napięcia mięśniowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono jedynie niskie stężenia potasu i magnezu w surowicy krwi. U dzieci rozpoznano zespół mózdkowo-pozapiramidowy. Po kilku latach obserwacji rodzeństwo skierowano do Kliniki Nefrologii Pediatricznej z powodu hiperechogennych piramid w badaniu USG nerek. Zdiagnozowano tubulopatię. Z uwagi na utrzymujące się zaburzenia elektrolitowe zastosowano leczenie suplementacyjne (preparaty potasu i magnezu) z dobrym efektem.

Wnioski: Występowanie zaburzeń elektrolitowych, w szczególności hipokalemii współistniejącej z hipomagnezemią, wskazuje na konieczność rozszerzenia diagnostyki w kierunku tubulopatii u pacjentów diagnozowanych z powodu innych schorzeń. Zespół Gitelmana wymaga leczenia objawowego, które istotnie poprawia jakość życia i rokowanie u chorych.

Słowa kluczowe: Zespół Gitelmana, tubulopatia, hipokalemia, hipomagnezemia

Abstract

Background: The Gitelman syndrome is a tubulopathy with a familiar pattern of inheritance, characterized by hypokalemia and hypomagnesemia.

Case Report: It's a case presentation of two siblings: a 17-year-old girl and her 15-year-old brother who both developed speech and swallowing difficulties, shaking hands and decreased muscle tone at the age of 4. Results of laboratory tests only indicated a tendency to low potassium and magnesium serum concentrations. The siblings were diagnosed for cerebellar-extrapyramidal syndrome. After several years of follow-up the patient were referred to the Pediatric Nephrology Hospital because of hyperechogenic reflections from renal parenchyma in abdominal ultrasound. Finally, tubulopathy was diagnosed. Diet supplements was included as a result of a persistent electrolyte imbalance, with a positive therapeutic effect.

Conclusions: Electrolyte disturbances, especially hypokalemia with hypomagnesemia, suggest that the diagnostics, oriented towards the tubulopathy, should be considered in patients followed for other conditions. Gitelman syndrome requires symptomatic therapy, which significantly improves the quality of life and prognosis for affected patients.

Key words: Gitelman Syndrome, tubulopathy, hypokalemia, hypomagnesemia

Otrzymano: 17-09-2016 → Zaakceptowano: 17-02-2017 → Opublikowano: 17-02-2017

✉ Karolina Nocuń-Wasilewska, Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: nocun-wasilewska@wp.pl

Wstęp

Zespół Gitelmana (ZG), po raz pierwszy opisany w 1966 r. Przez Hillela Gitelmana, jest wrodzoną tubulopatią o rodzinnym występowaniu, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się hipokalemią, zasadowicą metaboliczną, hipomagnezemią i hipokalciami [1]. Choroba spowodowana jest defektem kotransportera sodowo-chlorkowego zlokalizowanego w błonie kanalik krętego dalszego [2] będącego wynikiem mutacji genu SLC12A3. Niektórzy autorzy twierdzą jednak, że oprócz klasycznej mutacji ZG jest również wynikiem mutacji genu CLCNKB związanego z zespołem Barttera (ZB) Typ 3 [3], opisywano bowiem mieszany fenotyp Bartter-Gitelman [4–6]. Wg Urbanowa i współ. problem oceny mutacji genowych odpowiedzialnych za ZG i ZB jest bardziej złożony [7]. U większości pacjentów z ZG, mutacje DNA dotyczą genu SLC12A3, który koduje wrażliwy na tężyznę NaCl kotransporter (NCC). Obecnie zostało zidentyfikowanych ponad 180 różnych mutacji białek w całym NCC, co uniemożliwia jednoznaczne powiązanie/przypisanie mutacji danego genu z ZG [8]. Częstość występowania ZG jest szacowana na około 1 : 40.000 i odpowiednio częstość heterozygot — na około 1% w populacji kaukaskiej, co czyni go jedną z najczęstszych dziedzicznych tubulopatii [6].

Zwykle choroba ma początek w dzieciństwie, najczęściej ok. 6-tego roku życia, choć często osoby nią dotknięte nie prezentują żadnych objawów klinicznych a diagnoza stawiana jest przypadkowo. Istnieją również postaci o łagodnym przebiegu ujawniające się dopiero w wieku dorosłym, jak w przypadku opisywanego przez Brambilla i współ. mężczyzny, u którego rozpoznanie ZG postawiono pod koniec 8. dekadę życia [9].

Trudności z rozpoznaniem tubulopatii w codziennej praktyce lekarskiej/nefrologicznej związane są z niespecyficznymi objawami towarzyszącymi temu defektowi jak i okresowym ich występowaniem. Osoby dotknięte tym schorzeniem skarżą się bowiem na ogólne osłabienie, gorączkę, bóle brzucha, zaparcie stolca, wymioty, parestezje. Część pacjentów jest niskiego wzrostu, u innych występuje chondrokalcynoza [10, 11], napady tężyzki, zaburzenia rytmu serca z zatrzymaniem akcji serca włącznie [12] a nawet czterokończynowe porażenie/niedowład [11, 13, 14]. Mimo, że chorobę charakteryzuje względne niedociśnienie, u starszych pacjentów może wystąpić nadciśnienie wtórne do hiperaldosteronizmu [15]. Sprawę komplikuje fakt, że istnieje duża różnorodność fenotypowa nawet wśród członków jednej rodziny [16], a charakter mutacji genowej nie pozwala przewidzieć historii naturalnej choroby ani efektów jej leczenia [6].

Terapia, prowadzona przez całe życie chorego, skupia się przede wszystkim na wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych poprzez suplementację preparatami potasu i magnezu. Rzadko stosowane są leki moczopędne oszczędzające potas. Tylko w wyjątkowych przypadkach pacjenci nie odpowiadają na standardową terapię [17] i wymagają leczenia nerkozastępczego z powodu przewlekłej choroby nerek [18].

Celem pracy było przedstawienie nietypowego przypadku dwojga rodzeństwa z objawami zespołu mózdkowo-

pozapiramidowego jako wynik zaburzeń elektrolitowych charakterystycznych dla zespołu Gitelmana.

Opis przypadku

Przypadek 1.

17-letnia dziewczynka z nieobciążonym wywiadem okolicyrodowym i opóźnionym rozwojem psychoruchowym została przyjęta w wieku 4 lat do Oddziału Neurologii Dziecięcej z powodu zaburzeń mowy i potyknięcia, niepewnego chodu oraz potyknięcia się. Wykonane wówczas TK głowy i MRI (z uwzględnieniem pnia mózgu i kręgosłupa szyjnego) nie wykazały nieprawidłowości. Prawidłowe wyniki badań stwierdzono również przy ocenie dna oczu, zapisu EEG, w badaniu płynu mózgoworodzeniowego, USG jamy brzusznej, w screeningu metabolicznym, w badaniach w kierunku zatruc, chorób odzwierzęcych, boreliozy. Podczas 3-tygodniowej terapii prednizonem objawy stopniowo wycofywały się — dziewczynka zaczęła samodzielnie chodzić, a zaburzenia potyknięcia ustąpiły. Rozpoznano wówczas uszkodzenie pnia mózgu najprawdopodobniej w wyniku neuroinfekcji (przyspieszony OB, leukocytoza). Pacjentka była ponadto wielokrotnie hospitalizowana w Oddziale Chorób Metabolicznych z podejrzeniem encefalopatii mitochondrialnej. Podejrzenie to wysunięto na podstawie wywiadu rodzinnego (matka dzieci pochodzi z ciąży piątej, a wszystkie poprzednie ciąży jej matki zakończone były poronieniami bądź martwymi porodami).

Kolejne badania neurologiczne wykonywane okresowo potwierdzały niezborną ruchową, obniżone napięcie mięśniowe i dyzartryczną mowę. W badaniach dodatkowych obserwowano jedynie niskie stężenia potasu i magnezu w surowicy krwi. Dziecko objęto wielospecjalistyczną opieką lekarską, leczenia farmakologicznego nie stosowano. Ostatecznie, po kilkunastoletniej obserwacji, rozpoznano niepostępujący zespół mózdkowo-pozapiramidowy. Jednocześnie zalecono dalszą diagnostykę nefrologiczną z uwagi na nieprawidłowy obraz USG nerek „sugerujący wapnicę” w jej 17 roku życia. Wtedy też pacjentkę skierowano do Kliniki Nefrologii Pediatricznej.

Przypadek 2.

15-letni chłopiec, brat wyżej opisywanej dziewczynki, z nieobciążonym wywiadem okolicyrodowym i opóźnionym rozwojem psychoruchowym został przyjęty w 4.rz. do Oddziału Neurologii Dziecięcej z powodu zaburzeń chodu (chód niezgrabny, częste potyknięcie się), mowy i potyknięcia, które wystąpiły nagle podczas infekcji górnych dróg oddechowych. W badaniach: TK głowy, MRI głowy, dna oczu, EEG, screeningu metabolicznego, nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych natomiast utrzymywały się niskie stężenia potasu i magnezu w surowicy krwi. W 12.rz. podczas pobytu w Oddziale Chorób Metabolicznych u chłopca rozpoznano zespół mózdkowo-pozapiramidowy o nieustalonej etiologii. Ponadto chłopiec od 4-go roku życia chorował na astmę, często przechodził infek-

cje dróg oddechowych i stany pokrzywkowe. Podczas pobytu w Oddziale Alergologii Dziecięcej w wieku 15 lat u dziecka stwierdzono podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej oraz obraz wapienicy nerek w badaniu USG. W 15.rz. został skierowany do Kliniki Nefrologii Pediatricznej.

Wyniki

Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny dzieci był dobry. U obojga rodzeństwa stwierdzono niedobór masy ciała i wzrostu (< 3c). Badania dodatkowe wykazały hipokalemię, hipomagnezemię,

hipokalciurię oraz zwiększoną aktywność reninową osocza przy prawidłowych wynikach pomiarów ciśnienia tętniczego. Funkcja nerek była zachowana. W gazometrii — zasadowica metaboliczna. W USG jamy brzusznej — hiperechogenne odbicia z mięszu nerek, rtg bez zmian. W densytometrii — gęstość kośćca na dolnej granicy normy wiekowej.

Planowano poszerzenie diagnostyki o inne badania (m.in. badanie słuchu pod kątem niedosłuchu neurosensorycznego, badanie genetyczne w kierunku zespołu Gitelmana), na które rodzice pacjentów nie wyrazili zgody.

Wyniki badań laboratoryjnych obojga dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Wyniki badań laboratoryjnych dziewczynki i chłopca

	Mg [mmol/l]	$\frac{Mg}{kr}$	Ca ^{ser} [mmol/l]	$\frac{Ca}{kr}$	Ca ^{ur} [mg/kg]	K [mEq/l]	ARO [ng/ml]	RR [mmHg]	Kreatynina [mg/dl]	Mocznik [mg/dl]	eGFR
JB ♀	0.55 ↓	0.09	2.44	0.16 ↓	2.23	3.20 ↓	5.10 ↑	123/67	0.75	33	144
AB ♂	0.50 ↓	0.11	2.52	0.15 ↓	3.80	2.90 ↓	3.06 ↑	112/73	0.77	43	149

Legenda:
Mg — stężenie magnezu w surowicy krwi; $\frac{Mg}{kr}$ — stosunek magnezu do kreatyniny w wydalonym moczu dobowym; Ca^{ser} — stężenie wapnia w surowicy krwi; $\frac{Ca}{kr}$ — stosunek wapnia do kreatyniny w wydalonym moczu dobowym; Ca^{ur} — ilość wapnia wydalanego w moczu dobowym; K — stężenie potasu w surowicy krwi; ARO — aktywność reninowa osocza; RR — ciśnienie tętnicze; Kreatynina — stężenie kreatyniny w surowicy krwi; Mocznik — stężenie mocznika w surowicy krwi; eGFR — filtracja kłębuszkowa



Rysunek 1: Obraz ultrasonograficzny hiperechogennych piramid nerkowych u 15-letniego chłopca (AB)

W Oddziale wdrożono leczenie suplementacyjne preparatami potasu i magnezu (Kalipoz prolongatum: 1 x 1 tabl. oraz Slow Mag: 2 tabl. rano i 4 tabl. przed pójściem spać przez pierwsze 3 tyg, a następnie 2 x 1 tabl.) z dobrym efektem.

Dyskusja

Tubulopatie uwarunkowane genetycznie to grupa chorób rzadkich, zwanych również sierocymi (orphan diseases), gdyż występują z częstością mniejszą niż 1 : 2000 osób. Mimo dużej różnorodności klinicznej wspólnym mianownikiem tych schorzeń są problemy związane z opóźnionym rozpoznaniem i trudnościami z dostępem do badań diagnostycznych. W efekcie większość przypadków rozpoznawana jest bez potwierdzenia genetycznego (ok. 80%). Wg Rejestru Uwarunkowanych Genetycz-

nie Tubulopatii (POLtube) pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNefD) częstość ZG w Polsce szacowana jest na 1 : 40 000, choć u żadnego pacjenta nie potwierdzono choroby badaniem genetycznym [19]. Niemniej zespół Gitelmana opisywany jest jako jedna z najczęstszych tubulopatii [20], której manifestacja kliniczna związana jest z niespecyficznymi zaburzeniami elektrolitowymi pod postacią hipokalemii i hipomagnezemii.

Hipokalemia jest dyselektroliemą często obserwowaną zarówno w populacji pediatrycznej jak i u chorych dorosłych, gdyż niskie stężenie potasu we krwi może być wynikiem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunki, wymioty), niekontrolowanego stosowania leków moczopędnych lub przeczyszczających, pierwotnego hiperaldosteronizmu, jak również wynikać z dysfunkcji cewek nerkowych, jak w zespole Gitelmana, zespole Barttera, czy nerkowych kwasicach cewkowych. Przypuszcza się, że ZG może być przyczyną nawet połowy przypadków obniżonego poziomu potasu w surowicy krwi u osób dorosłych. Mechanizmem odpowiedzialnym za występowanie hipokalemii w ZG są najprawdopodobniej zaburzenia wodno-elektrolitowe spowodowane defektem kotransportera sodowo-chlorkowego zlokalizowanego w błonie kanalik krętego. Utrata chlorku sodu z moczem prowadzi do obniżenia zawartości płynów w organizmie i pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron, co skutkuje rozwojem zasadowicy metabolicznej przebiegającej z obniżonym stężeniem potasu w surowicy krwi. Ponadto niskie stężenie sodu w komórkach cewki dalszej wywołuje nasilenie zwrotnego wchłaniania jonów wapniowych i obniżenie ich stężenia w moczu; dochodzi również do utraty z moczem jonów magnezowych i obniżonego stężenia magnezu w surowicy krwi [21, 22]. Tak więc ZG

należy podejrzewać u osób z hipokalemią, zasadowicą metaboliczną, zwiększoną aktywnością reninową osocza, hipomagnezemią, hiper magnesurią i hipokalciami. Ta ostatnia pozwala odróżnić ZG od ZB (zwłaszcza typ III), w którym nie obserwuje się hipokalciami [23]. Jest to o tyle istotne, że oba zespoły są często ze sobą mylone. U badanego przez nas rodzeństwa od początku obserwowano wyraźnie niższe surowicze stężenia potasu i towarzyszyła im hipomagnezemia. Kolejne badania laboratoryjne zdawały się potwierdzać rozpoznanie ZG, bowiem wykazały charakterystyczną dla tej tubulopatii zasadowicę metaboliczną, hiper magnesurię i hipokalciami przy prawidłowej funkcji nerek. Ponadto u dzieci stwierdzono zwiększoną aktywność reninową osocza i prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego. W badaniach ogólnych moczu, zgodnie z oczekiwaniami, nie wykazano istotnych nieprawidłowości. Natomiast u obojga pacjentów w USG jamy brzusznej opisano w nerkach hiperechogenne piramidy, co było powodem rozszerzenia diagnostyki nefrologicznej. Jednak nie obserwowano ani nie opisywano w wywiadzie poliurii i nokturii, które wg Vidhia Umami i współ. występują nawet w 80% przypadków ZG [3, 13].

W zespole Gitelmana, którego przebieg jest najczęściej łagodny, a nierzadko asymptotyczny, problemem może być nasilona męczliwość, zależna przede wszystkim od stopnia spadku stężenia potasu we krwi. Przy skrajnie niskiej hipokalemii pacjent może nawet cierpieć na tzw. okresowy paraliż hipokalemiczny (lub hipokaliemiczne porażenie okresowe, w skrócie — HPP) [13]. W przypadku innych zaburzeń elektrolitowych, jak hipomagnezemia i hipokalcemia, mogą wystąpić napady tężyczkowe [24], drętwienie mięśni twarzy oraz różnorodne zaburzenia neurologiczne. Istnieją bowiem interesujące doniesienia na temat ZG z jego neurologiczną maską, gdzie objawy przypominały zespół ogona końskiego [25], czy przybierały postać tetraparezy [11, 13, 14]. U naszego rodzeństwa pierwotną przyczyną prowadzonej diagnostyki były właśnie objawy neurologiczne, takie jak: niezgrabny chód, częste potykanie się, zaburzenia połykania i dyzartyczna mowa, określone przez konsultującego neurologa zespołem mózdkowo-pozapiramidowym. Pojawiły się one w 4. roku życia i były niemalże identyczne, co wskazywało na charakter dziedziczny schorzenia. Nie bez znaczenia jest też fakt, że babcia rodzeństwa czterokrotnie poroniła. Uwagę zwracał również niski wzrost dzieci, występujący u co trzeciego pacjenta z omawianą tubulopatią, natomiast rozwój psychiczny rodzeństwa nie budził zastrzeżeń. Nie jest również zaskoczeniem, że badania obrazowe mózgowia i kręgosłupa szyjnego wypadły prawidłowo, bowiem w zdecydowanej większości opisywanych przypadków zespół Gitelmana nie skutkuje zmianami w badaniach obrazowych mózgu i rdzenia kręgowego. Wyjątkiem jest opisany przez El Beltagi i współ. przypadek 13-letniego chłopca z ZG, u którego obserwowano senność i drgawki, a badania MRI uwidoczniły cechy encefalopatii [26]. Autorzy wierzą, że obserwowane w badaniu obrazowym zmiany (m. in. nieprawidłowy sygnał przeważnie prawej półkuli mózgowej i obrzęk cytotoksyczny) powstały wskutek modyfikacji funkcji łańcucha oddechowego wtórnej do zaburzeń metabolicznych i dlatego obrazują się podobnie jak encefalopatia w przebiegu mitochondrialnej cytopatii lub encefalo-

patia metaboliczna. U naszego rodzeństwa może być podobnie — obserwowane zaburzenia elektrolitowe mogły zmodyfikować funkcję łańcucha oddechowego i tym samym spowodować objawy sugerujące rodzinną cytopatię.

Tak więc i w tym przypadku rozpoznanie zespołu Gitelmana postawiono jedynie na podstawie wyników badań dodatkowych i wywiadu, gdyż obraz kliniczny był niejednoznaczny. Dzięki postawieniu właściwej diagnozy możliwe było odpowiednie leczenie suplementacyjne, które pozwoliło kontrolować chorobę.

Wnioski

1. Występowanie zaburzeń elektrolitowych, w szczególności hipomagnezemia współistniejącej z hipokalemią, wskazuje na konieczność rozszerzenia diagnostyki biochemicznej w kierunku tubulopatii u pacjentów diagnozowanych z powodu innych schorzeń.
2. Choroba Gitelmana wymaga leczenia objawowego, które istotnie poprawia jakość życia i rokowanie u chorych.

Bibliografia

1. Gitelman H.J., Graham J.B. i Welt L.G. *A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia*. Transactions of the Association of American Physicians, 1966. (79):221–235.
2. Simon D.B., Nelson-Williams C., Bia M. et al. *Gitelman's variant of Barter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter*. Nature genetics, 1996. (12):24–30.
3. Cruz A.J. i Castro A. *Gitelman or Bartter type 3 syndrome? A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation*. BMJ case reports, 2013.
4. Joo Kwon Wook et al. *Reduced urinary excretion of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in Gitelman syndrome: preliminary data*. American Journal of Kidney Diseases, 2007. (50):765–773.
5. Kandai N. et al. *Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome: picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR*. Pediatric research, 2007. (62):364–369.
6. Lee Jae Wook et al. *Mutations in SLC12A3 and CLCNKB and Their Correlation with Clinical Phenotype in Patients with Gitelman and Gitelman-like Syndrome*. Journal of Korean medical science, 2016. (31):47–54.
7. Urbanova M. et al. *DNA analysis of renal electrolyte transporter genes among patients suffering from Bartter and Gitelman syndromes-summary of mutation screening*. Folia biologica, 2011. (57):65.
8. Vargas-Poussou R. et al. *Spectrum of mutations in Gitelman syndrome*. Journal of the American Society of Nephrology, 2011. (22):693–703.
9. Brambilla G. et al. *It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia*. Magnesium (mg/dL), 2013. (1):1–6.
10. Zabotti A. et al. *Gitelman syndrome disclosed by calcium pyrophosphate deposition disease: early diagnosis by ultrasonographic study*. Reumatismo, 2016. (68):53–55.

11. Das S.K. et al. *Gitelman's syndrome presenting with hypocalcaemia, basal ganglia calcification and periodic paralysis*. Singapore medical journal, 2012. (53).
12. Scognamiglio R., Negut C. i Calò L.A. *Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes*. Clinical nephrology, 2007. (67):193–197.
13. Vidhia U. et al. *Diagnosis and clinical approach in Gitelman's syndrome*. Acta Med Indones, 2011.
14. Mukhopadhyay S. et al. *Quadripareisis due to Gitelman's syndrome diagnosed with thiazide diuretic test response*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2016. (27):407.
15. Berry M.R., Robinson C. i Karet-Frankl F.E. *Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2013. (28):1533–1542.
16. Shih-Hua L. et al. *Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter*. American journal of kidney diseases, 2004. (43):304–312.
17. Koudsi L., Nikolova S. i Mishra V. *Management of a severe case of Gitelman syndrome with poor response to standard treatment*. BMJ case reports, 2016.
18. Bonfante L. et al. *Chronic renal failure, end-stage renal disease, and peritoneal dialysis in Gitelman's syndrome*. American journal of kidney diseases, 2001. (38):165–168.
19. Zaniew M., Moczulska A., Szczepańska M. et al. *Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce — dane z rejestru PTNefD*, 2014.
20. Knoers N.V. i Levchenko E.N. *Gitelman syndrome*. Orphanet journal of rare diseases, 2008. (3):1.
21. Devendra D. i Rowe P. A. *Unexplained hypokalaemia and metabolic alkalosis*. Postgraduate medical journal, 2001. (77):4.
22. Cruz D.N. et al. *Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans*. Hypertension, 2001. (37):1458–1464.
23. Al Shibli Amar i Hassib Narchi. *Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations*. World journal of methodology, 2015. (5):55.
24. Alam Zahid et al. *Gitelman's Syndrome Presented with Tetany: A Case Report*. Ibrahim Medical College Journal, 2013. (6):34–36.
25. Quinlan C.S. et al. *Gitelman's syndrome*. Bone & Joint Journal, 2011. (93):266–268.
26. El Beltagi A., Norbash A. i Vattoth S. *Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome*. The neuroradiology journal, 2015.

Wkład autorów/authors' contribution: Karolina Nocuń-Wasilewska – redakcja artykułu, redakcja dyskusji; Renata Bednorz – redakcja artykułu, opis przypadku; Anna Biel – zebranie materiału; Dorota Polak-Jonkisz – korekta artykułu

Komentarz:

W artykule przedstawiono opis dwóch przypadków oraz aktualną wiedzę na temat zespołu Gitelmana. Autorzy opisują trudności diagnostyczne, które pojawiły się u dwójki rodzeństwa. W artykule podano opis zespołu Gitelmana, zaburzenia genetyczne stanowiące podstawę tej tubulopatii oraz postępowanie terapeutyczne. Dyskusja, w której przeanalizowano wyniki rodzeństwa i przeprowadzono diagnostykę różnicową ma niewątpliwy walor dydaktyczny.

prof. dr hab. Magdalena Krajewska