



Zespół Gitelmana o wczesnym początku – opis przypadku i nowości literaturowe

Gitelman syndrome with early onset – a case report and literature news

Katarzyna Prościak, Monika Storek, Danuta Zwolińska i Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

WSTĘP: Zespół Gitelmana (ZG) spowodowany jest genetycznie uwarunkowaną dysfunkcją tiazido-wrażliwego kotransportera NaCl w dystalnym kanaliku krętym nefronu. Choroba ujawnia się zwykle w wieku dojrzewania lub u dorosłych. W pracy przedstawiono przypadek chłopca, u którego pierwsze objawy wystąpiły w 6 r.ż., natomiast rozpoznanie postawiono w 16 r.ż.

OPIS PRZYPADKU: 16-letni chłopiec został przyjęty z następującym wywiadem: od 6 r.ż. co kilka tygodni występowały skurcze mięśni kończyn górnych. Kilkakrotnie obserwowano skurcze mięśni kończyn dolnych oraz mięśnia okrężnego ust, ponadto drętwienie kończyn i twarzy podczas gorączki. Dziecko konsultowano w SOR, gdzie podawano anksjolityki oraz preparaty magnezu. Dwa tygodnie przed przyjęciem do kliniki u chłopca wystąpiła biegunka, gorączka, a następnego dnia krótkotrwała utrata przytomności poprzedzona silnym skurczem mięśni z przymusowym ustawieniem kończyn. Chłopiec był hospitalizowany w szpitalu rejonowym, gdzie stwierdzono zasadowicę metaboliczną, hipokaliemię, hipomagnezemię i przekazano do kliniki. Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniach krwi wykazano opisane zaburzenia, ponadto hipochloremię, podwyższone ARO. W badaniach moczu stwierdzono pH zasadowe, niski ciężar właściwy, zwiększone wydalanie magnezu, potasu oraz obniżone wydalanie wapnia. USG jamy brzusznej bez nieprawidłowości. Wartości ciśnienia tętniczego krwi w normie. Badaniem genetycznym potwierdzono rozpoznanie ZG – u pacjenta znaleziono dwie mutacje genu SLC12A3: 2221 G → A (Gly741Arg) oraz 1315 G → A (Gly439Ser). Włączono suplementację potasu i magnezu, uzyskując poprawę biochemiczną oraz ustąpienie objawów.

WNIOSKI: ZG może ujawnić się wcześniej, a podmiotowe objawy mogą być okresowe i przemijające. Ich występowanie wymaga diagnostyki w kierunku tubulopatii. Długoletni brak rozpoznania i leczenia, oprócz powikłań somatycznych, może prowadzić do obniżenia jakości życia pacjenta.

SŁOWA KLUCZOWE

Zespół Gitelmana, tubulopatia, wczesny początek, aktualne postępowanie

Received: 21.02.2017

Revised: 24.03.2017

Accepted: 24.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 736 44 00, e-mail: katarzyna.kilis-pstrusinska@umed.wroc.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



ABSTRACT

INTRODUCTION: Gitelman syndrome (GS) is caused by genetic mutation resulting in dysfunction of the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter located in the distal convoluted tubule. The disease usually produces the first visible symptoms during adolescence or adulthood. This paper describes the case of a boy who developed the first symptoms at the age of 6 and was diagnosed when 16.

CASE REPORT: At the time of admission of the 16-year-old boy, the following information was provided: the child suffered from upper limb muscle cramps recurring every few weeks since the age of six. Lower limb and orbicularis oris muscle cramps were also observed. In addition, during fever, the patient presented additional symptoms: numbness of the face and limbs. The patient was treated in an ED with anxiolytics and magnesium. Two weeks before admission he developed diarrhea and fever, followed the next day by severe muscle cramps with forced limb position and finally short term loss of consciousness. The boy was admitted to the local hospital where laboratory tests showed hypokalemia, hypomagnesemia and metabolic alkalosis, and then was transferred to the Clinic of Paediatric Nephrology. Blood tests confirmed earlier results and in addition revealed hypochloremia and increased plasma renin activity. The urine tests had following results: basic pH, decreased specific gravity, increased excretion of potassium and magnesium and reduced excretion of calcium. Blood pressure and abdomen USG were normal. Genetic testing was performed and two heterozygous mutations: 2221 G→A (Gly741Arg) and 1315 G→A (Gly439Ser) were found in the *SLC12A3* gene.

CONCLUSIONS: GS may occur early in life and produce only short passing episodes when symptoms are observable. The presence of the mentioned symptoms requires considering tubulopathy during diagnosis. If not diagnosed and not treated, GS may lead in the long term to somatic complications and a decreased quality of life.

KEY WORDS

Gitelman syndrome, tubulopathy, early onset, current management

WSTĘP

Zespół Gitelmana (ZG) spowodowany jest genetycznie uwarunkowaną dysfunkcją tiazido-wrażliwego kotransportera NaCl (NCCT – $Na^+ - Cl^-$ cotransporter) w dystalnym kanalikule krętych nefronów. Jest dziedziczony w sposób autosomalnie recesywny. Mimo iż jest to schorzenie rzadkie (częstość występowania szacowana na 1–10 : 40 000), ZG należy do najczęstszych wrodzonych tubulopatii. Charakteryzuje się zasadawicą metaboliczną, hipokaliemią, hipomagnezemią oraz hipokalciamią. Obraz kliniczny jest zróżnicowany. Choroba ujawnia się zwykle w okresie dojrzewania lub u dorosłych [1].

Poniżej przedstawiono przypadek chłopca, u którego pierwsze objawy wystąpiły w 6 r.ż., natomiast rozpoznanie postawiono w 16 r.ż.

OPIS PRZYPADKU

16-letni chłopiec został przyjęty do Kliniki Nefrologii i Pediatrii UM we Wrocławiu z następującym wywiadem: od 6 r.ż. co kilka tygodni występowały skurcze mięśni kończyn górnych. Kilkakrotnie obserwowano skurcze obejmujące kończyny dolne oraz mięśnia okrężnego ust, ponadto drętwienie kończyn

i twarzy podczas gorączki. Dziecko konsultowano w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, gdzie podawano anksjolityki oraz preparaty magnezu. Dwa tygodnie przed przyjęciem do kliniki u chłopca wystąpiła biegunka, gorączka, a następnego dnia krótkotrwała utrata przytomności poprzedzona silnym skurczem mięśni z przymusowym ustawieniem kończyn dolnych i górnych. Chłopiec był hospitalizowany w szpitalu rejonowym, gdzie stwierdzono zasadawicę metaboliczną, hipokaliemię, hipomagnezemię i przekazano do kliniki. Przy przyjęciu stan ogólny pacjenta był dobry, w badaniu fizykalnym nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W badaniach laboratoryjnych krwi wykazano: zasadawicę metaboliczną (pH 7,52, HCO_3^- 27,4 mmol/l, BE 4,5 mmol/l), hipokaliemię (3,03 mmol/l), hipomagnezemię (1,56 mg/dl), hipochloremię (94 mmol/l) oraz podwyższoną aktywność reninową osocza (9,64 ng/ml/h). Morfologia krwi była prawidłowa, wskaźniki stanu zapalnego ujemne. W badaniach moczu odnotowano: odczyn zasadawy (pH 7–8), niski ciężar właściwy moczu (1006–1012). W dobowej zbiorce moczu stwierdzono: zwiększone wydalanie magnezu (1,34–1,97 mg/kg/24 h; $FeMg^{2+}$: 4,52–6,27%), potasu (1,2–2,025 mmol/kg/24 h; FeK^+ : 14,3–23%) oraz obniżone wydalanie wapnia (0,265–0,37 mg/kg/24 h; $FeCa^{2+}$: 0,097–0,12%). W USG jamy brzusznej nie uwidoczniło się nieprawidłowości. Wartości ciśnienia tętniczego krwi pozostawały w zakresie normy dla wieku i wzrostu. Na podstawie całości kształtu obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie ze-



społu Gitelmana. Pobrano krew od chłopca i jego rodziców na badania genetyczne w kierunku zespołu Gitelmana/Bartera. U pacjenta wykryto dwie mutacje genu *SLC12A3*: 2221 G→A (Gly741Arg) oraz 1315 G→A (Gly439Ser). Włączono suplementację potasu i magnezu, uzyskując poprawę biochemiczną oraz ustąpienie objawów.

OMÓWIENIE PRZYPADKU I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

Objawy, które wystąpiły u naszego pacjenta, należą do typowych w przebiegu ZG. Według danych zawartych w raporcie KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z 2017 r. najczęstszymi objawami ZG są skurcze i osłabienie mięśni, tężyczka, parestezje, kołatanie serca, przewlekłe zmęczenie, wzmożone pragnienie, zwiększony apetyt na słone pokarmy, polidypsja oraz nykturia [1,2]. U 20–50% pacjentów występują omdlenia, chondrokalcynoza, poliuria, epizody gorączki oraz przedłużenie odstępu QT w EKG. W przeciwieństwie do zespołu Barttera u pacjentów z ZG rzadko obserwuje się niedobór wzrostu i masy ciała oraz opóźnienie dojrzewania płciowego. Opisano pojedyncze przypadki występowania drgawek, ciężkich komorowych zaburzeń rytmu serca, rabdomiolyzy, zespołu rzekomego guza mózgu oraz hiponatremii [1,3].

U naszego pacjenta wartości ciśnienia tętniczego krwi wynosiły 105/62–120/77 mmHg, co odpowiada zakresowi od 10 do 75 percentyla skurczowego ciśnienia tętniczego oraz od 25 do 95 percentyla rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla wieku, płci i wzrostu. Niskie ciśnienie tętnicze krwi występuje u ponad 50% chorych, ale nadciśnienie tętnicze nie wyklucza rozpoznania ZG [1,4]. Berry i wsp. przeanalizowali dane kliniczne 36 dorosłych pacjentów (21 mężczyzn, 15 kobiet) z potwierdzonym genetycznie ZG (m.in. stężenie reniny w osoczu, wydalanie wapnia z moczem, codzienne zapotrzebowanie na potas i magnez, rodzaj mutacji genu *SLC12A3*). Stwierdzili wysoki odsetek chorych (44%) z nadciśnieniem tętniczym (13 mężczyzn, 3 kobiety), być może związany z wtórnym przewlekłym hiperaldosteronizmem. W porównaniu z grupą normotensyjnych pacjentów grupa z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowała się wyższą średnią wieku (55 vs 37 lat). Zaobserwowano ponadto konieczność stosowania wyższych dawek preparatów potasu u kobiet niż u mężczyzn (mediana 128 mmol/dobę vs 72 mmol/dobę) [4]. W ocenie autorów objawy ZG są bardziej nasilone u kobiet niż u mężczyzn, co może wynikać z wpływu żeńskich hormonów płciowych na ekspresję lub funkcję NCCT. We wcześniej opublikowa-

ne wyniki badań Tseng i wsp. były odmienne. W grupie 117 chorych, ZG u mężczyzn ujawnił się w młodszym wieku niż u kobiet (18 ± 7 lat vs 23 ± 9 lat), stężenie potasu było niższe, a objawy choroby bardziej nasilone [5].

W przedstawionym przez nas przypadku objawy choroby pojawiły się w 6 r.ż., diagnozę zaś postawiono po 10 latach od ich trwania. Pierwsze objawy ZG najczęściej występują po 6 r.ż. Rozpoznanie choroby zwykle stawiane jest u nastolatków lub dorosłych, u części pacjentów w sposób przypadkowy podczas rutynowych badań kontrolnych. Wystąpienie objawów choroby przed 3 r.ż. jest czynnikiem przemawiającym przeciwko rozpoznaniu ZG, chociaż opisywane są pojedyncze przypadki początku choroby nawet w pierwszym roku życia [1,6,7]. Zespół Gitelmana przez wiele lat był uważany za chorobę asymptomatyczną lub o niewielkim nasileniu objawów. Cruz i wsp. przeprowadzili badanie porównawcze 50 chorych na ZG oraz 25 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku, u których za pomocą kwestionariusza oceniano występujące objawy, nasilenie dolegliwości oraz ich wpływ na jakość życia (QoL – *quality of life*). Pobrano również krew na badania biochemiczne oraz genetyczne (tylko u osób z ZG). 45% pacjentów z ZG określiło objawy choroby jako będące dla nich umiarkowanym lub dużym utrudnieniem. QoL była znacznie obniżona, osiągając wartości w takich kategoriach, jak ogólny stan zdrowia ($57,1 \pm 23,3$ vs $84,6 \pm 11,4$ w grupie kontrolnej), poziom energii/brak zmęczenia ($42,4 \pm 22,7$ vs $73,5 \pm 11,8$), dobrostan emocjonalny ($54,1 \pm 21,8$ vs $78,8 \pm 8,8$) oraz ograniczenie pełnienia ról społecznych związane ze stanem zdrowia ($57,0 \pm 42,6$ vs $94,6 \pm 10,3$). QoL osób z ZG była porównywalna do jakości życia pacjentów z takimi chorobami przewlekłymi, jak choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy przewlekła niewydolność serca [8]. W prezentowanym przypadku dolegliwości – chociaż przemijające – występowały stosunkowo często (co kilka tygodni), były uciążliwe i budziły niepokój zarówno u dziecka, jak i jego rodziców. Kilkakrotnie chłopiec wymagał interwencji w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Powyższe sytuacje mogły negatywnie wpływać na funkcjonowanie dziecka i jego rodziny.

U prezentowanego pacjenta wykryto dwie mutacje genu *SLC12A3*: 2221 G→A (Gly741Arg) oraz 1315 G→A (Gly439Ser)*. Należą one do grupy mutacji punktowych typu zmiany sensu (*missense*). Opisano ponad 350 mutacji genu *SLC12A3*, z czego mutacje typu *missense* stanowią najliczniejszą grupę [1,9,10]. W największym jak dotąd europejskim badaniu genetycznym, przeprowadzonym przez Vargas-Poussou i wsp., obejmującym 448 pacjentów (w tym 442 z Francji), mutacje punktowe typu zmiany sensu sta-

* Badanie genetyczne wykonane za pośrednictwem rejestru POLtube.



nowiły 59% wszystkich mutacji. Mutacja 2221 G→A (Gly741Arg) należała do grupy najczęściej występujących: wykryto obecność 39 zmutowanych alleli u 36 pacjentów. Częstość występowania mutacji 1315 G→A (Gly439Ser) była niska, jej obecność wykryto u 6 pacjentów [9]. Podobnie w dużym holenderskim badaniu z udziałem 163 pacjentów mutacja Gly741Arg należała do najpowszechniejszych (wykryto 35 zmutowanych alleli), natomiast mutacja Gly439Ser występowała rzadko, wykryto 6 zmutowanych alleli [10]. Z kolei w badaniu 19 chorych z Czech i Słowacji mutacja 1315 G→A (Gly439Ser) została wykryta u 7 pacjentów i występowała najczęściej, tj. odmiennie niż w przytoczonych pracach [11]. Grupa Czechów i Słowaków była nieliczna, co utrudnia porównanie, ale nie można wykluczyć, że mutacja Gly439Ser stanowi jedną z częściej występujących w obszarze Europy Środkowo-Wschodniej.

Zgodnie z zaleceniami opublikowanymi przez grupę ekspertów KDIGO, wykrycie biallelicznej inaktywującej mutacji w genie *SLC12A3* jest warunkiem niezbędnym do postawienia rozpoznania ZG [1]. Najbardziej polecaną metodą jest sekwencjonowanie nowej generacji, umożliwiające równoczesne wyszukiwanie mutacji w kilku genach [12]. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować przede wszystkim klasyczny zespół Barttera (typ III) spowodowany mutacją w genie *CLCNKB* (*chloride channel Kb*) oraz mutacje genu *HNF1B* (*hepatocyte nuclear factor 1β*), mogące powodować zaburzenia biochemiczne imitujące zespół Gitelmana [13]. Panel sekwencjonowanych genów powinien zawierać co najmniej *SLC12A3*, *CLCNKB* oraz *HNF1B*. Użycie techniki sekwencjonowania metodą Sangera wymaga kolejnego poszukiwania mutacji w wymienionych genach. U pacjentów, u których wykryto tylko jeden zmutowany allel genu *SLC12A3* można zastosować metodę MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) pozwalającą wykazać obecność dużych rearanżacji genowych [1]. Należy podkreślić, że u 15–20% chorych dzięki użyciu obu metod udaje się wykryć tylko jedną mutację genu *SLC12A3* [9]. W takich przypadkach podłożem choroby mogą być m.in. mutacje niekodujących fragmentów genu *SLC12A3* [10,14]. W chwili obecnej rozszerzoną diagnostykę genetyczną stosuje się przede wszystkim w ciężkiej postaci choroby oraz u chorych pochodzenia azjatyckiego [1, 12,14].

W przedstawianym przypadku udało się doprowadzić do ustąpienia objawów i poprawy parametrów biochemicznych po zastosowaniu u chłopca doustnych preparatów magnezu i potasu, od których należy rozpocząć leczenie ZG. Pacjentów powinno się również zachęcać do stosowania diety bogatosolnej. Normalizacja stężeń potasu i magnezu u osób ze znaczną hipomagnezemią oraz hipokaliemią może być trudna, ponieważ stosowanie dużych dawek leków może pro-

wadzić do poważnych objawów ubocznych, m.in. wrzodów żołądka oraz wymiotów i biegunek, skutkujących pogorszeniem zaburzeń biochemicznych. Według najnowszych zaleceń doustna suplementacja potasu powinna być stosowana w postaci chlorku potasu, u dzieci w początkowej dawce 1–2 mmol/kg/24 h, podzielonej na kilka w ciągu doby. Preparatów potasu nie należy stosować na czczo, a zwiększanie dawki powinno odbywać się powoli, aby zminimalizować ryzyko podrażnienia przewodu pokarmowego. Rekomendowana początkowa dawka preparatów magnezu u dzieci to 5 mg/kg/24 h w 2–4 dawkach podzielonych. Leki najlepiej przyjmować w trakcie posiłków, a dawkę podwyższać stopniowo. Warto podkreślić, że duże dawki preparatów magnezu mogą wywoływać biegunkę osmotyczną. W takich przypadkach paradoksalnie zmniejszenie dawki może skutkować lepszym wyrównaniem biochemicznym, gdyż normalizuje się czas pasażu jelitowego i zwiększa się biodostępność magnezu. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać normalizacji stężenia potasu oraz magnezu, a występują nasilone objawy uboczne, można dołączyć diuretyki oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny lub niesteroidowe leki przeciwzapalne [1]. Blanchard i wsp. porównali skuteczność w wyrównywaniu hipokaliemii 75 mg indometacyny o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg eplerenonu oraz 20 mg amiloridu, w połączeniu z doustną podażą preparatów potasu i magnezu. Stwierdzili największą efektywność indometacyny (wzrost stężenia potasu o 0,38 mmol/l), ale jej stosowanie wiązało się z nieznacznym obniżeniem wielkości filtracji kłębuszkowej (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*; wartości początkowe: 126 ± 28 ml/min/1,73 m², po zastosowaniu indometacyny: 115 ± 25 ml/min/1,73 m²) oraz występowaniem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Z tego powodu 6 spośród 30 badanych przerwało stosowanie leku. Amilorid i eplerenon wykazywały podobną skuteczność, niższą niż indometacyna (wzrost kaliemii odpowiednio o 0,19 mmol/l i 0,15 mmol/l). W przebiegu terapii obserwowano wzrost stężenia aldosteronu w osoczu (początkowe wartości średnio 45 pg/ml, po zastosowaniu eplerenonu średnio 131 pg/ml, amiloridu – średnio 155 pg/ml) i reniny (wartości początkowe średnio 90 mU/L, po zastosowaniu amiloridu średnio 112 mU/L, eplerenonu – średnio 112 mU/L) oraz nieznaczny spadek eGFR (początkowo 126 ± 28 ml/min/1,73 m², po zastosowaniu eplerenonu 122 ± 24 ml/min/1,73 m², amiloridu – 119 ± 28 ml/min/1,73 m²). Dwóch pacjentów przerwało stosowanie eplerenonu z powodu hipotensji [15].

Niewiele jest danych dotyczących odległego rokowania u pacjentów z ZG, z uwagi na rzadkie występowanie choroby. W badaniu 117 chorych, pozostających pod kontrolą od 1 roku do 33 lat, u 7 mężczyzn doszło do rozwoju przewlekłej choroby nerek (PChN) po



średnio 12 latach obserwacji (5 chorych w stadium III PChN, 2 w stadium IV), natomiast u 5 pacjentów (4 mężczyzn, 1 kobieta) wystąpiła cukrzyca typu 2, średnio po 11 latach obserwacji. U 6 pacjentów z PChN wykonano biopsję nerki, stwierdzając u wszystkich cechy włóknienia cewkowo-śródmiąższowego. Częstość występowania PChN i cukrzycy typu 2 u osób z ZG w porównaniu z ogólną populacją była wyższa (odpowiednio 6 vs 2,0% oraz 4,3 vs 1,3%), a wymienione schorzenia rozpoznano w młodszym wieku (odpowiednio 37 vs 62 lata oraz 42 vs 56 lat) [5]. Istnieją nieliczne prace opisujące u pacjentów

z ZG występowanie arytmii, ektopowej kalcyfikacji oraz trudności w donoszeniu ciąży [1,16,17].

PODSUMOWANIE

ZG może ujawnić się w okresie dzieciństwa, a podmiotowe objawy mogą być okresowe i przemijające. Ich występowanie wymaga diagnostyki w kierunku tubulopatii. Długoletni brak rozpoznania i leczenia, oprócz powikłań somatycznych, może prowadzić do obniżenia jakości życia pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Blanchard A., Bockenauer D., Bolignano D., Calò L.A., Cosyns E., Devuyst O., Ellison D.H., Karet Frankl F.E., Knoers N.V., Konrad M., Lin S.H., Vargas-Poussou R. Gitelman Syndrome: Consensus and Guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017; 91(1): 24–33.
2. van der Merwe P.D., Rensburg M.A., Haylett W.L., Bardien S., Davids M.R. Gitelman syndrome in a South African family presenting with hypokalaemia and unusual food cravings. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 38.
3. Ganguli A., Veis J.H. Hyponatremia – A rare complication of Gitelman's syndrome. *Indian J. Nephrol.* 2017; 27: 74–77.
4. Berry M.R., Robinson C., Karet Frankl F.E. Unexpected Clinical Sequelae of Gitelman Syndrome: Hypertension in Adulthood Is Common and Females Have Higher Potassium Requirements. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1533–1542.
5. Tseng M.H., Yang S.S., Hsu Y.J., Fang Y.W., Wu C.J., Tsai J.D., Hwang D.Y., Lin S.H. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8): E1478–E1482.
6. Tammaro F., Bettinelli A., Cattarelli D., Cavazza A., Colombo C., Syrn M.L., Tedeschi S., Bianchetti M.G. Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 2179–2182.
7. Larkins N., Wallis M., McGillivray B., Mammen C. A severe phenotype of Gitelman syndrome with increased prostaglandin excretion and favorable response to indomethacin. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 306–310.
8. Cruz D.N., Shaer A.J., Bia M.J., Lifton R.P., Simon D.B. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001; 59: 710–717.
9. Vargas-Poussou R., Dahan K., Kahila D., Venisse A., Riveira-Munoz E., Debaix H., Grisart B., Bridoux F., Unwin R., Moulin B., Haymann J.P., Vantyghe M.C., Rigother C., Dussol B., Godin M., Nivet H., Dubourg L., Tack I., Gimenez-Roqueplo A.P., Houillier P., Blanchard A., Devuyst O., Jeunemaitre X. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 693–703.
10. Glaudemans B., Yntema H.G., San-Cristobal P., Schoots J., Pfundt R., Kamsteeg E.J., Bindels R.J., Knoers N.V., Hoenderop J.G., Hoefsloot L.H. Novel NCC mutants and functional analysis in a new cohort of patients with Gitelman syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20: 263–270.
11. Urbanová M., Reiterová J., Rysavá R., Merta M. Genetic Analysis of Gitelman Syndrome Patients from the Czech Republic and Slovakia – Three Novel Mutations Found. *Kidney Blood Press Res.* 2006; 29: 360–365.
12. Nozu K., Nozu Y., Nakanishi K., Konomoto T., Horinouchi T., Shono A., Morisada N., Minamikawa S., Yamamura T.I., Fujimura J., Nakanishi K., Ninchoji T., Kaito H., Morioka I., Taniguchi-Ikeda M., Vorechovsky I., Iijima K. Cryptic exon activation in SLC12A3 in Gitelman syndrome. *J. Hum. Genet.* 2017; 62: 335–337.
13. van der Made C.I., Hoorn E.J., de la Faille R., Karaaslan H., Knoers N.V., Hoenderop J.G., Vargas Poussou R., de Baaij J.H. Hypomagnesemia as First Clinical Manifestation of ADTKD-HNF1B: A Case Series and Literature Review. *Am. J. Nephrol.* 2015; 42: 85–90.
14. Lo Y.-F., Nozu K., Iijima K., Morishita T., Huang C.C., Yang S.S., Sytwu H.K., Fang Y.W., Tseng M.H., Lin S.H. Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 630–639.
15. Blanchard A., Vargas-Poussou R., Vallet M., Caumont-Prim A., Allard J., Desport E., Dubourg L., Monge M., Bergerot D., Baron S., Essig M., Bridoux F., Tack I., Azizi M. Indomethacin, Amiloride, or Eplerenone for Treating Hypokalemia in Gitelman Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 468–475.
16. Calo L.A., Caielli P. Gitelman's syndrome and pregnancy: new potential pathophysiological influencing factors, therapeutic approach and materno-fetal outcome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1511–1513.
17. Khosravi M., Walsh S.B. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 385–395.