

CASO CLINICO

Sindrome di Gitelman associata con condrocalcinosi: descrizione di due casi

Gitelman syndrome associated with chondrocalcinosis: description of two cases

M. Gutierrez¹, F. Silveri¹, C. Bertolazzi¹, G. Giacchetti², M. Tardella³, L. Di Geso³,
E. Filippucci¹, W. Grassi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona;

²Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

³Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona

SUMMARY

Gitelman syndrome is a rare inherited tubulopathy, characterized by hypomagnesemia, hypokalemia, metabolic alkalosis, hypocalciuria and hyperreninemic hyperaldosteronism. The clinical spectrum is wide and includes: cramps, myalgias, muscle weakness, until episodes of carpo-podalic spasm, tetania, rhabdomyolysis and paralysis. Some cases have been described in literature underlining the association of this condition with chondrocalcinosis, as a typical example of hypomagnesemia-induced crystal deposition disease. The therapy of Gitelman syndrome consists on the administration of defective electrolytes, although not always effective. We describe two cases of Gitelman syndrome associated with chondrocalcinosis showing the wide range of presentation of this clinical condition.

Reumatismo, 2010; 62(1):60-64

INTRODUZIONE

La sindrome di Gitelman (SG), descritta per la prima volta da Gitelman nel 1966 (1) è una rara tubulopatia ereditaria, trasmessa con tratto autosomico recessivo, caratterizzata da ipomagnesemia, ipopotassiemia, alcalosi metabolica, ipocalciuria ed iperaldosteronismo iperreninemico (2). Sul piano clinico può presentare un'ampia varietà di manifestazioni che procedono da un quadro sfumato di crampi, mialgie e/o debolezza muscolare, fino ad episodi di spasmo carpo-podalico, tetania e rhabdomiolisi (3, 4).

La mutazione responsabile della sindrome interessa il gene per la proteina NCCT (*Na-Cl cotransporter*), un cotrasportatore sodio-cloro presente nel tubulo contorto distale (5).

La SG è considerata una malattia rara; non sono

tuttavia disponibili dati certi riguardo alla prevalenza, che viene stimata tra 1.2 e 25 casi per milione (5, 6).

La condrocalcinosi, come noto, è caratterizzata clinicamente da episodi di sinovite acuta o sinovite cronica, secondari al deposito di cristalli di pirofosfato diidrate di calcio a livello della cartilagine ialina e/o della fibrocartilagine (7).

Diversi contributi in letteratura sottolineano l'associazione di SG e condrocalcinosi, considerata, quest'ultima, un tipico esempio di manifestazione secondaria ad ipomagnesemia (8-14).

Descriviamo in seguito due casi di SG associati a condrocalcinosi, che illustrano due estremi dell'ampio ventaglio di presentazione di questa sindrome.

CASO CLINICO 1

Donna di 52 anni, all'età di 39 anni, per episodi ricorrenti di spasmo carpo-podalico, tetania, debolezza muscolare e parestesie prevalenti agli arti superiori, si ricovera presso la Clinica di Endocrinologia dell'Università Politecnica delle Marche, dove sulla base del quadro clinico, del rilievo di se-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Marwin Gutierrez

Clinica Reumatologica

Università Politecnica delle Marche

Ospedale "A. Murri"

Via dei Colli, 52 - 60035 Jesi (AN)

E-mail: dr.gmarwin@gmail.com

vera ipomagnesemia, ipopotassiemia, ipocalciuria, iperaldosteronismo iperreninemico e, successivamente, della positività del test genetico, si pone diagnosi di SG.

I valori di laboratorio al momento della diagnosi sono riportati in tabella I. Si instaura terapia supplementiva orale con carbonato di magnesio 9 g/die e potassio cloruro (5.4 g/die), associando, inoltre, un diuretico risparmiatore di potassio, senza ottenere, tuttavia, un completo controllo del quadro sia dal punto di vista laboratoristico (persistono alterazioni dei valori degli elettroliti) che clinico (persistono mialgie marcate, debolezza muscolare ed episodi di spasmo muscolare).

La paziente viene sottoposta periodicamente (ogni 15 giorni circa), a cicli infusionali di magnesio e potassio, che determinano un discreto beneficio clinico senza comunque ottenere la stabile normalizzazione dei valori di laboratorio, proseguendo la terapia di mantenimento per via orale.

A distanza di dieci anni della diagnosi, la paziente giunge alla nostra osservazione per un quadro clinico caratterizzato da episodi ricorrenti di sinovite acuta a livello dei polsi e delle ginocchia con marcata limitazione funzionale. Gli esami radiologici ed ecografici, eseguiti a livello delle sedi interessate, mettono in evidenza la presenza di diffusi depositi calcifici a livello dei menischi delle gi-

nocchia, della cartilagine ialina dei condili femorali e del legamento triangolare del carpo bilateralmente (Fig. 1). L'analisi microscopica del liquido sinoviale rileva la presenza di cristalli di pirofosfato diidrato di calcio. Sulla base di tali elementi si pone diagnosi di condrocalcinosi secondaria a SG e si inizia terapia con colchicina (1 mg/die).

Dopo la terza dose la paziente sviluppa una profusa diarrea. Differenti schemi di assunzione della colchicina vengono pertanto tentati in seguito (1 mg a giorni alterni, 1 mg ogni due giorni, 1 mg ogni tre giorni), ma con scarsa tolleranza, perciò si sospende definitivamente il farmaco. Attualmente la paziente è in trattamento con paracetamolo (3 g/die) in associazione a FANS e occasionali cicli di 6-metilprednisolone (16 mg/die per tre giorni, con graduale riduzione della posologia fino alla sospensione), con un discreto beneficio sulla sintomatologia articolare, che comunque ricompare ad intervalli di tre-quattro settimane.

CASO CLINICO 2

Donna di 44 anni, giunge alla nostra osservazione per la persistenza, dall'età di 33 anni, di episodi ricorrenti di sinovite ad impronta iperalgica delle gi-

Tabella I - Valori di laboratorio al momento della diagnosi.

	<i>K</i> sierico (3.6-5 mmol/l)	<i>Mg</i> sierico (1.4-2.4 mg/dl)	<i>Ca</i> urinario (100-300 mg/24h)	<i>Renina</i> ortostatismo	<i>Aldosterone</i> ortostatismo	<i>VES</i> (<20 mm/h)	<i>PCR</i> (<1 mg/dl)
Paziente 1	2.89	0.51	9.6	6.7 (1)	434 (2)	ND	ND
Paziente 2	2.90	1.3	50	105.3(3)	450 (4)	43	4.7

1: (vn 1.50-5.60 ng/ml/h); 2: (vn 70-350 pg/ml); 3: (vn 4.4-46.1 U/ml); 4: (vn 30-400 pg/ml); ND: non disponibile.

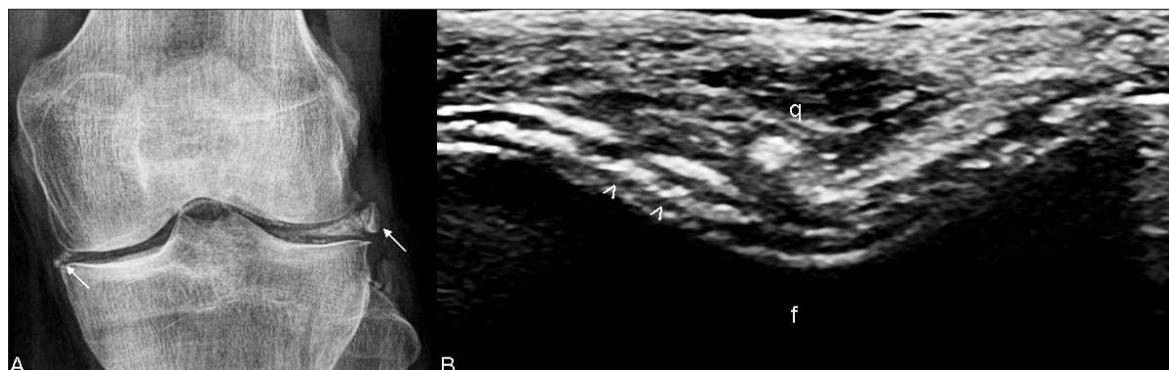


Figura 1 - Condrocalcinosi. Ginocchio sinistro. A. Radiografia convenzionale in proiezione antero-posteriore. Presenza di evidenti calcificazioni menisicali (freccie). B. Esame ecografico in scansione trasversale soprapatellare che evidenzia estese calcificazioni a livello della cartilagine ialina del condilo femorale (teste di freccia); q: tendine quadricipitale; f: femore.



Figura 2 - Condrocalcinosi. Radiografia convenzionale del ginocchio (A) e del polso (B) destro in proiezione antero-posteriore mostrando la presenza di evidenti depositi calcifici a livello dei menischi e del legamento triangolare del carpo (freccie).

nocchia con limitazione funzionale. L'esame obiettivo generale risulta negativo ad eccezione di una evidente tumefazione associata con calore a livello di ambedue le ginocchia. Gli esami di laboratorio mostrano un significativo incremento degli indici di flogosi (VES, PCR, fibrinogeno), oltre che ipomagnesemia ed ipopotassiemia.

La paziente viene sottoposta ad esame radiologico a livello delle ginocchia e dei polsi, che rivela calcificazioni a livello dei menischi e del legamento triangolare del carpo (Fig. 2).

All'esame microscopico del liquido sinoviale si dimostrano cristalli di pirofosfato diidrato di calcio. Si formula quindi diagnosi di condrocalcinosi, e si instaura terapia con colchicina (1 mg ogni 8 ore per il primo giorno e successivamente 1 mg al giorno per un mese circa), che oltre ad essere ben tollerata porta ad una pronta remissione della sintomatologia flogistica articolare. In considerazione del reperto di ipomagnesemia ed ipopotassiemia e dell'età della paziente, si approfondisce l'anamnesi, da cui emerge una storia di episodi di spasmo carpo-podalico all'età di 27 anni.

Nel sospetto di una SG, la paziente viene valutata presso la Clinica di Endocrinologia dell'Università Politecnica delle Marche, dove ulteriori esami di laboratorio confermano la riduzione del magnesio e del potassio sierico ed evidenziano ipocalciuria ed iperaldosteronismo iperrenimemico.

I valori di laboratorio al momento della diagnosi sono riportati in tabella I.

Si pone diagnosi di SG e si instaura terapia supplementiva orale con magnesio e potassio, con la completa normalizzazione degli elettroliti sierici. La paziente non riferisce, fino ad oggi, ulteriori episodi di artrite acuta. Nel corso dei mesi successivi si

prosegue il trattamento orale con carbonato di magnesio (5,20 g/die) e potassio cloruro (1.8 g/die).

DISCUSSIONE

La SG è una rara tubulopatia ereditaria, trasmessa con meccanismo autosomico recessivo.

Il quadro clinico è piuttosto eterogeneo. Uno studio su un'ampia casistica condotto da Cruz et al. (15) segnala fra i sintomi più frequenti: desiderio di sale (95%), crampi (84%), astenia (82%), vertigini e nicturia (80%), debolezza muscolare e/o mialgie (70%) e polidipsia (65%). Possono manifestarsi inoltre parestesie (prevalenti a livello dell'estremità degli arti superiori), dolori addominali, spasmi carpo-podalici fino ad episodi di tetania e rabdomiolisi che contraddistinguono le forme più severe (3, 5, 16, 17).

Generalmente i sintomi sono assenti nell'infanzia e la diagnosi è posta in età giovanile-adulta, non di rado in seguito ad esami ematici di routine (3).

I dati di laboratorio: ipomagnesemia, ipopotassiemia ed ipocalciuria, possono rappresentare insieme al quadro sintomatologico i criteri di diagnosi clinica (2), tuttavia la diagnosi di certezza si avvale del test genetico (dimostrazione della mutazione del gene per NCCT in ambedue i loci) (3).

La patogenesi della SG è legata alla mutazione del gene SCL 12A3, localizzato sul cromosoma 16p13, che codifica per la proteina NCCT, un cotrasportatore sodio-potassio, espresso sulla membrana apicale delle cellule del tubulo contorto distale. Questa è responsabile del deficit di riassorbimento di sodio e potassio che, attraverso l'ipovolemia, attiva l'asse renina-angiotensina-aldosterone, indu-

cendo lo squilibrio elettrolitico (3, 17, 18). Ad oggi sono state descritte più di 140 mutazioni del gene in soggetti con SG (3).

La SG deve essere distinta da un'altra tubulopatia ereditaria, la sindrome di Bartter (SB) (di cui in passato la SG è stata considerata una variante). I principali elementi che caratterizzano la SB sono l'assenza di ipomagnesemia ed ipocalciuria, l'età di esordio precoce (generalmente prima dei sei anni) ed un decorso più severo, con disidratazione e ritardo di crescita. La diagnosi differenziale definitiva si avvale comunque dal test genetico (3, 4, 6, 11, 13).

La condrocalcinosi in corso di SG rappresenta una tipica manifestazione secondaria ad ipomagnesemia. Il magnesio agisce infatti da cofattore in numerose pirofosfatasi, tra cui la pirofosfatasi alcalina (che processa il pirofosfato inorganico, costituente dei cristalli); la sua carenza ridurrebbe l'attività dell'enzima, favorendo la nucleazione dei cristalli di pirofosfato diidrato di calcio a livello di cartilagine ialina, fibrocartilagine e membrana sinoviale (19).

Sono stati descritti casi di condrocalcinosi secondaria ad ipomagnesemia, oltre che nella SG, in seguito ad ampie resezioni intestinali (19) e ad assunzione di farmaci come il tacrolimus o la ciclosporina (20). In passato sono stati segnalati inoltre casi di condrocalcinosi in soggetti con SB (21-25), associazione in seguito messa in discussione per la rarità del reperto di ipomagnesemia in corso di SB; portando all'ipotesi che in questi casi si trattasse di soggetti affetti da SG (11).

Il trattamento della SG consiste correzione della carenza elettrolitica.

La terapia suppletiva orale con magnesio, contribuirebbe non solo al ripristino dei corretti valori sierici, ma migliorerebbe anche la potassiemia, i sintomi neuromuscolari e quelli legati alla condrocalcinosi.

Talvolta la terapia orale non è sufficiente, ed è necessario ricorrere a periodiche somministrazioni endovena di magnesio e potassio. Può esser utile, inoltre, l'impiego di diuretici antialdosteronici per la loro azione di risparmiatori di potassio (26, 27). Presentiamo due casi di condrocalcinosi in corso di SG che si caratterizzano per diversità di esordio, decorso e risposta al trattamento. Il primo è un esempio di SG severa con scarsa risposta e/o intolleranza al trattamento.

La probabile causa della profusa diarrea sviluppata dalla paziente potrebbe essere l'amplificazione, ad opera della colchicina, dell'effetto lassativo del magnesio somministrato ad alte dosi per os (19, 28). In modo del tutto diverso si presenta il secondo caso, esordito con sintomatologia articolare, che mostra una pronta remissione del quadro sotto il profilo clinico e laboratoristico, in seguito all'introduzione della terapia di associazione (colchicina, magnesio e potassio).

Benchè la SG sia una condizione rara, la conoscenza della sua variabile espressività clinica può evitare interpretazioni errate e consentire l'attuazione precoce di un corretto approccio diagnostico e terapeutico che più delle volte è multidisciplinare.

RIASSUNTO

La sindrome di Gitelman (SG) è una rara tubulopatia ereditaria caratterizzata sul piano laboratoristico da ipomagnesemia, ipopotassiemia, alcalosi metabolica, ipocalciuria ed iperaldosteronismo iperreninemico, e sul piano clinico da crampi, mialgie e/o debolezza muscolare, fino ad episodi di spasmo carpo-podalico, tetania, rabdomiolisi e paralisi. In passato sono stati descritti alcuni casi che mettono in evidenza l'associazione di questa sindrome con la condrocalcinosi, come un tipico esempio di manifestazione secondaria ad ipomagnesemia. Il trattamento della SG consiste nella correzione della carenza elettrolitica. Descriviamo due casi di pazienti con SG associata a condrocalcinosi, che illustrano due estremi dell'ampio ventaglio di presentazione di questa condizione clinica.

Parole chiave - Ipomagnesemia, ipopotassiemia, sindrome di Gitelman, condrocalcinosi.

Key words - *Hypomagnesemia, hypokalemia, Gitelman syndrome, calcium pyrophosphate crystal deposition disease.*

BIBLIOGRAFIA

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokaliemia and hypomagnesemia. *Trans Ass Am Physicians* 1966; 79: 221-35.
2. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E. Use of calcium excretion valuer to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120: 38-43.
3. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 30, 3: 22.
4. Rudin A. Bartter's syndrome: a review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1988; 224: 165-71.
5. Shiah CJ, Tsai DM, Liao ST, Siau CP, Lee LS. Acute muscular paralysis in an adult with subclinical Bartter's syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 932-5.
6. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322: 316-32.
7. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical, radiographic, and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): pseudogout. *Radiology* 1977; 122: 1-15.
8. Hisakawa N, Yasouka N, Itoh H, Takao T, Jinnouchi C, Nishiya K, et al. A case of Gitelman's syndrome with chondrocalcinosis. *Endocr J* 1998; 45: 261-7.
9. Cobeta-Garcia JC, Gascón A, Iglesias E, Estopiñán V. Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 748-49.
10. Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C. Chondrocalcinosis sondary to hypomagnesemia in Gitelma'n syndroma. *J Rheumatol* 2005; 32: 1840-2.
11. Punzi L, Calo L, Schiavon F, Pianon M, Rosada M, Todesco S. Chondrocalcinosis is a feature of Gitelman's variant of Bartter syndrome: a new look at the hypomagnesemia associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 571-4.
12. Garcia Nieto V, Cantabrana A, Muller D, Claverie-Maqrtn F. Chondrocalcinosis and hypomagnesaemia in patient with a new mutation in the gene of thiazide-sensitive Na-Cl cotrasporter. *Nefrologia* 2003; 23: 504-9.
13. Calo L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Bartter's and Gitelman's syndrome: review of the pathogenetic mechanisms. *Am J Nephrol* 2000; 20: 347-50.
14. Gascon A, Cobeta Garcia JC, Iglesias E. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Gitelman syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 301-2.
15. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and healt-related quality of life. *Kidney int* 2001; 59: 710-7.
16. Ya-Ting L, I-Fan W, Tsung-Hsien, Chia-Tsuan H. Gitelman syndrome: report of three cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 357-62.
17. Pantanetti P, Arnaldi G, Balercia G, Mantero F, Giacchetti G. Severe hypomagnesaemia-induced hypocalcaemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 413-8.
18. Monnens L, Bindels R, Grundfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-19.
19. Rchette P, Ayoub G, Bardin T, Bouvet S, Orcel P, Badran AM. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in short bowel syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32: 2434-6.
20. Perez-Ruiz F, Testillano M, Gastaca MA, Herrero-Beites AM. "Pseudo-septic" pseudogout associated with hypomagnesemia in liver transplant patients. *Transplantation* 2001; 71: 696-8.
21. Muñoz-Fernández S, Pantoja L, Martin Mola E, de Miguel E, Gijón Baños J. Chondrocalcinosis associated with Bartter's syndrome and hypomagnesemia. *J Rheumatol* 1994; 21: 1782-3.
22. Rémy M, Bonnet C, Castellarin M, Arnaud M, Bertin P, Trèves R, et al. Joint chondrocalcinosis-Bartter's syndrome: a rare association. *Ann Med Interne* 1993; 144: 492-3.
23. de Heide LJ, Birkenhäger JC. Bartter's syndrome, hypomagnesaemia and chondrocalcinosis. *Neth J Med* 1991; 39: 148-52.
24. Pagès M, Amigues JM, Dromer C, Billey T, Fournié B, Fournié A. Diffuse joint chondrocalcinosis revealing Bartter's syndrome. Apropos of 2 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58: 619-21.
25. Salvarani C, Rossi F, Macchioni PL, Baricchi R, Cappozzoli N, Castellani S, et al. Bartter's syndrome and chondrocalcinosis: a possible role for hypomagnesemia in the deposition of calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 415-20.
26. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *An J Nephrol* 1994; 14: 127-35.
27. Bettinelli A, Metta MG, Perini A, Basilico E, Santeramo C. Long-term follow-up of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 7: 67-8.
28. Ross JR, Dargan PI, Jones AL, Kostrzewski A. A case of hypomagnesaemia due to malabsortion, unresponsive to oral administration of magnesium glycerophosphate, but responsive to oral magnesium oxide supplementation. *Gut* 2001; 48: 857-58.