

## Laporan Kasus

# Gitelman Syndrome

Venni Dimitri<sup>1</sup>, Drajat Priyono<sup>2</sup>

### Abstrak

*Gitelman syndrome (GS) adalah gangguan tubular ginjal bersifat autosom resesif yang ditandai dengan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia dan hipokalsiuria. Gitelman syndrome biasanya muncul pada usia remaja atau dewasa muda namun sering tidak terdiagnosis sampai akhir masa kanak-kanak atau bahkan dewasa. Prevalensi GS diperkirakan 1-10 : 40.000. Manifestasi klinis berupa tetani, parestesia, cepat lelah atau kelemahan umum, poliuria, nokturia. Gitelman syndrome yang berat berupa perubahan status mental, kejang fokal, kondrokalsinosis, rabdomiolisis, kelemahan dan aritmia ventrikuler. Telah dilaporkan pasien wanita 23 tahun dengan keluhan utama penurunan kesadaran, disertai kelemahan ekstremitas, poliuria, dan sesak nafas. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak mengantuk, kekuatan motorik keempat ekstremitas menurun. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan kadar kalium 1,3 mmol/l, magnesium 1,8 mg/dl, kalsium urin 86,3 mg/24 jam serta analisis gas darah dengan kesan asidosis respiratorik dengan gagal napas tipe II. Setelah kondisi pasien stabil didapatkan hasil analisis gas darah alkalosis metabolik. Terapi pada pasien adalah terapi substitusi dengan pemberian kalium intravena.*

**Kata kunci:** , Gitelman syndrome, hipokalemia, alkalosis metabolik

### Abstract

Gitelman syndrome (GS) is an autosomal recessive tubular kidney disorder that is characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia and hypocalciuria. Gitelman syndrome usually occurs in adolescents or young adults but is often not diagnosed until the end of childhood or even adults. GS prevalence is estimated at 1-10: 40,000. Clinical manifestations include tetany, paresthesias, fatigue or general weakness, polyuria, or nocturia. Severe complications due to GS include changes in mental status, focal seizures, chondrocalcinosis, rhabdomyolysis, weakness and ventricular arrhythmias. It has been reported a twentythree-year-old female patient with chief complaint decreased of consciousness accompanied by limb weakness, polyuria, breathlessness. From the physical examination found that the patient looked sleepy with decreased of motor power at all four limbs. Laboratory investigations found potassium levels of 1.3 mmol / l, magnesium 1.8 mg / dl, urinary calcium 86.3 mg / 24 hours and blood gas analysis suggesting respiratory acidosis with type II respiratory failure. After the patient's condition is stable the results of metabolic alkalosis blood gas analysis are obtained. The patients was given substitution therapy with intravenous potassium.

**Keywords:** Gitelman syndrome, hypokalemia, metabolic alkalosis

**Affiliasi penulis :** 1. RSUD Solok 2. Subbagian Ginjal Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

**Korespondensi :** Venni Dimitridr.vennidimitri@gmail.com Telp: +6281363843550

### Pendahuluan

*Gitelman syndrome (GS) adalah gangguan tubular ginjal bersifat autosom resesif yang ditandai dengan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia dan hipokalsiuria.<sup>1</sup> Prevalensi gitelman syndrome diperkirakan 1-10 : 40.000, berpotensi lebih tinggi di Asia.<sup>2</sup> Gejala biasanya baru muncul setelah usia 6 tahun dan terdiagnosis saat usia remaja atau dewasa muda, namun sering tidak terdiagnosis sampai akhir masa kanak-kanak atau bahkan dewasa. Gitelman syndrome merupakan tubulopati diturunkan yang paling sering ditemukan bersifat autosomal resesif, dimana terjadi mutasi pada gen SLC12A3, yang mengkode thiazide-sensitive NaCl co-transporter (NCCT).<sup>3</sup>*

### Manifestasi Klinis

*Gejala gitelman syndrome biasanya berupa episode tetani (khususnya saat demam atau kehilangan magnesium ekstra karena muntah/ diare), parestesia, cepat lelah atau kelemahan umum setelah melakukan kegiatan sehari-hari, poliuria (volume urine tidak sebanyak pada bartter syndrome, atau kadang tidak terjadi poliuria), nokturia.<sup>4</sup> Pertumbuhan normal pada gitelman syndrome, tapi bisa terjadi retardasi pada hipokalemia dan hipomagnesemia berat.<sup>5</sup>*

### Laboratorium

*Temuan laboratorium pada gitelman syndrome berupa hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia dan hipokalsiuria. Konsentrasi kalium rendah (lebih rendah dibanding dengan bartter syndrome), hipomagnesemia, alkalosis metabolik dan hipokalsiuria. Konsentrasi magnesium normal kadang*

ditemukan pada *gitelman syndrome* (sehingga kadang terjadi *false diagnosis* dengan *bartter syndrome*). Eksresi prostaglandin urin normal dan fungsi ginjal dalam batas normal.<sup>6</sup>

Tabel 1. Presentasi klinis dan genetic dari *Bartter* dan *Gitelman Syndrome*.<sup>6</sup>

Disorder	Gene affected	Gene product
Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2
Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK
Bartter syndrome type III	CIC-Kb	CLC-Kb
Bartter syndrome type IVA	BSND	Barttin (B-subunit of CLC-Ka and CLC-Kb)
Bartter syndrome type IVB	CIC-Ka and CIC-Kb	CLC-Ka and CLC-Kb
Bartter syndrome type V	CaSR gene	CaSR
Gitelman syndrome	SLC12A3	NCC
Disorder	Gene affected	Gene product
Bartter syndrome type I	SLC12A1	NKCC2
Bartter syndrome type II	KCNJ1	ROMK
Bartter syndrome type III	CIC-Kb	CLC-Kb

### Penatalaksanaan

Pada pasien *gitelman syndrome* asimtomatik tidak perlu diberikan terapi, hanya diperlukan kontrol rutin 1-2 kali tiap tahun. Pada pasien dengan gejala adanya kelelahan, kelemahan otot, konstipasi, aritmia, tetani, kram, parastesia, nyeri otot maka kadar kalium dan magnesium harus dievaluasi. Normalisasi kadar magnesium sulit dicapai, karena pemberian magnesium dosis tinggi dapat menyebabkan diare. Terapi magnesium klorida dapat diberikan secara oral dengan dosis inisial 3 mmol/m<sup>2</sup>/24 jam atau 4-5 mg/kg/24 jam. Dibagi dalam 3-4 dosis. Dalam kasus terjadinya tetani akut, MgCl<sub>2</sub> 20% dapat diberikan intravena (0,1 mmol Mg/kg), dapat diulang tiap 6 jam.<sup>7</sup>

Indikasi koreksi kalium dibagi dalam :

- Indikasi mutlak ; pada pasien sedang dalam pengobatan digitalis, pasien dengan ketoasidosis diabetik, pasien dengan kelemahan otot pernafasan dan pasien dengan hipokalemia berat (< 2 meq/l )
- Indikasi kuat ; kalium harus diberikan dalam waktu

yang tidak terlalu lama yaitu pada keadaan insufisiensi koroner/ iskemia otot jantung, ensefalopati hepatik, dan pasien menggunakan obat yang dapat menyebabkan perpindahan kalium dari ekstra ke intrasel

- Indikasi sedang ; pemberian kalium tidak perlu segera seperti pada hipokalemia ringan ( 3-3,5 meq/l )

Perkiraan untuk setiap penurunan kadar kalium serum 1 mEq/L, defisit kalium sekitar 200-400 Meq. Pasien dengan kadar kalium serum 2,5-3,5 mEq/L dapat diberikan terapi substitusi oral.<sup>7</sup>

### Ilustrasi Kasus

Pasien wanita usia 23 tahun datang ke IGD RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan utama penurunan kesadaran sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit, dua hari sebelumnya pasien masih bisa berkomunikasi dengan baik, kemudian pasien tampak tidak acuh pada diri sendiri dan lingkungan. Buang air kecil sering, sudah dialami oleh pasien sejak 4 bulanyang lalu, minum air 8-10 gelas perhari, frekuensi buang air kecil 8-10 kali perhari, riwayat sering bangun tengah malam karena buang air kecil ada, pasien bisa 3-4 kali buang air kecil saat malam hari.

Keluhan lemah pada tangan dan tungkai dirasakan sejak 2 bulan yang lalu, pasien merasakan keluhan lemah dan cepat lelah pada tungkai setelah berjalan. Pasien merasakan lemah pada kedua tungkai sehingga sulit berjalan, pasien juga merasakan lemah pada tangan sehingga gemetar jika memegang sesuatu. Keluhan diikuti rasa kebas pada kedua tungkai dan tangan. Nyeri pada tungkai dan tangan tidak ada. Riwayat trauma tidak ada.

Mual dan muntah sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas ada, sesak tidak dipengaruhi aktivitas, cuaca, dan makanan. Riwayat minum obat sebelumnya tidak ada.

Pasien datang ke IGD dengan kesadaran somnolen, tekanan darah 120/70 mmHG, frekuensi napas 20 x/menit, frekuensi nadi 108 x/menit dan suhu tubuh 38,8°C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan penurunan refleks fisiologis, dan penurunan kekuatan motorik keempat ekstremitas.

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan kadar Hb 14,3 gr/dl, leukosit 33.300/mm<sup>3</sup> dengan hitung jenis 0/1/2/73/20/4 dan trombosit 378.000/mm<sup>3</sup>. Pada pemeriksaan kimia klinik didapatkan kadar natrium 145mmol/l, kalium 1.3 mmol/l, klorida 110 mmol/l, magnesium 1.8 mg/dl, ureum 54 mg/dl, kreatinin 1.1 mg/dl. Hasil analisis gas darah menunjukkan pH 7,13, pCO<sub>2</sub> 86 mmHg, pO<sub>2</sub> 43 mmHg, HCO<sub>3</sub>- 28,6 mmol/L, BE 0,6 mmol/L, SO<sub>2</sub> 61 %. Pada pemeriksaan urin didapatkan kadar natrium urin 125 mmol/L/24 jam, kalium urin 33,5mmol/L/24 jam, klorida urin 153 mmol/L/24 jam, kalsium urin 86,3 mg/ 24 jam, osmolaritas urin 320 mOsmol/kgH<sub>2</sub>O, Osmolaritas serum 300,6 mOsmol/kgH<sub>2</sub>O dan *Trans tubular Kalium Gradient* (TTKG) 19,6 (TTKG > 4 menunjukkan peningkatan sekresi Kalium di tubulus distal).

Pasien diberikan terapi oksigen, antibiotik dan kalium intravena dan saat rawat jalan dilanjutkan dengan pemberian kalium secara oral.

## Diskusi

Telah dirawat pasien wanita 23 tahun dengan diagnosis akhir penurunan kesadaran ec CO<sub>2</sub> narkose ec gagal napas tipe II ec hipokalemia ec *gitelman syndrome* dan tetraparesis tipe *Lower Motor Neuron (LMN)* ec hipokalemia ec *gitelman syndrome*.

Diagnosis padapasien ditegakan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pasien datang dengan penurunan kesadaran yang terjadi secara perlahan, kelemahan ekstremitas, sesak nafas, dan sering BAK. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak mengantuk/kelemahan motorik keempat ekstremitas menurun. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan adanya hipokalemia berat, hipomagnesemia, hipokalsiuria, analisa gas darah dengan kesan asidosis respiratorik dengan gagal napas tipe II. Setelah kondisi pasien stabil didapatkan analisis gas darah alkalosis metabolik.

*Gitelman syndrome* sering tidak terdiagnosis sampai akhir masa kanak-kanak atau bahkan dewasa. Keluhan kram, parestesia dan kelelahan sering terjadi.<sup>8,9</sup> Manifestasi yang berat berupa onset muda (sebelum usia 6 tahun), retardasi mental, kondrokalsinosis, rabdomiolisis, kelemahan dan aritmia ventrikuler.<sup>10</sup>

Pasien datang dengan kondisi berat yaitu kelemahan otot napas sehingga menimbulkan kegagalan pernafasan dan penurunan kesadaran. Kelemahan otot napas merupakan akibat dari hipokalemia berat.<sup>11,12</sup> Beltagi *et al* (2015) menemukan komplikasi yang berat akibat komplikasi GS yaitu mengantuk, perubahan status mental dan kejang fokal.<sup>13</sup>

Mekanisme timbulnya hipomagnesemia pada GS belum sepenuhnya diidentifikasi. Satu studi menyatakan bahwa hilangnya cotransporter Na-Cl mengarah ke renovasi struktural utama tubulus distal ginjal, yang ditandai perubahan glomerular dan fungsi tubular.<sup>14,15</sup> Hipokalsiuria pada GS diperkirakan akibat dari up-regulasi kompensasi reabsorpsi kalsium tubulus proksimal.<sup>16</sup>

Diagnosis GS didasarkan pada gejala klinis dan kelainan biokimia, yang meliputi hipomagnesemia, hipokalemia, alkalosis metabolik, dan hipokalsiuria. Hipomagnesemia dapat tidak ditemukan. Kriteria untuk menegakkan diagnosis GS adalah dengan melakukan identifikasi mutasi gen SLC12A3.<sup>17</sup>

Terapi pada pasien adalah dengan pemberian terapi substitusi dimana diberikan terapi kalium intravena.<sup>18</sup> Indikasi pemberian kalium pada pasien adalah mutlak karena ditemukan adanya kelemahan otot pernafasan akibat hipokalemia berat. Selanjutnya setelah terapi intravena dapat diberikan terapi oral pada pasien. Hal ini untuk menjaga kadar kalium pasien tetap stabil.<sup>19</sup>

Konseling genetik penting karena GS adalah autosomal resesif. Pasien dewasa dengan GS berisiko rendah untuk memiliki anak-anak dengan GS (~1 dalam 400). Diagnosis antenatal untuk GS belum disarankan karena prognosis yang baik pada sebagian besar pasien.<sup>3</sup>

Secara umum, prognosis jangka panjang sindrom Gitelman sangat bagus. Namun, tingkat beratnya kelelahan dapat menghambat aktivitas sehari-hari pasien. Perkembangan menjadi insufisiensi ginjal sangat jarang terjadi.<sup>20</sup>

## Daftar Pustaka

1. Merwe PD, Rensburg MA, Haylett WL, Bardien S, Davids MR. Gitelman syndrome in a South African family presenting with hypokalaemia and unusual food cravings. *BMC Nephrology*. 2017; 18:38: 1-8
2. Blanchard A, Bockenbauer D, Bolognani D, Calo LA, Cosyns E, Devuyst O et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017 Jan; 91(1): 24–33
3. Konoers NV, Levchenko E. Gitelman Syndrome. *Orphanet J Rare Disease*. Nijmegen University. 2008; 3:22: 1-6.
4. Riveira ME, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Dahan K, Devuyst O. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2007 Apr; 18(4): 1271-83
5. Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGrawHill, New York. 2001. 857-63.
6. Shibli AA, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol*. 2015 Jun; 5(2): 55–61.
7. Zhi ZN. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with Gitelman syndrome. 2017 Sep ; 56(9) :712-16.
8. Marques MG, Silva C, Ferreira E, Maia P, Carreira A, Campos M. Gitelman syndrome with hyponatraemia, a rare presentation *Nefrologia*. 2014; 34(2): 266-8
9. Pieter D, Megan A. Rensburg, Haylett WL, Bardien S, Davids R. Gitelman syndrome in a South African family presenting with hypokalaemia and unusual food cravings. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 1-8
10. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int*. 2001; 59 :710–17.

11. Pachulski RT, Lopez F, Sharaf R. Gitelman's not-so-benign syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353: 850–51.
12. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Klaus GG, Konrad M. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med*. 2002; 112: 183–90.
13. Beltagi AE, Norbash A, Vattoth S. "Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiology Journal*. 2015; 28(5): 523–28.
14. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T. Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2019; 4: 119–25.
15. Akhouf, Nakhoul, N, Dorman E, Berger, Skorecki K, Magen D. "Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update". *Endocrine (Review)*. 2012. 41(1): 53–7
16. Berry MR, Robinson c, Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 1533–42.
17. Unwin RJ, Luft CF, Shirley DG. Pathophysiology and Management of Hypokalemia : a clinical perspective. *Journal of Nature Reviews Nephrology*; 2011 feb; 7(2): 75-84.
18. Lim S. Clinical Practice Approach to Hypokalemia. *Journal of Indonesia Internal Medicine*. 2007; 39(1): 56-64
19. Ashurst J, Sergeant S, Wagner BJ, Kim J. Evidence-Based Management Of Potassium Disorders In The Emergency Department. *EB Medicine*. 2016; 18(11): S1-S2.
20. Shahzad MA, Mukhtar M, Ahmed A, Ullah W, Saeed R, hamid M. Gitelman Syndrome: A Rare Cause of Seizure Disorder and a Systematic Review. *Case Rep Med*. 2019; 4(1). 1-8