

Hội chứng Gitelman do đột biến đồng hợp tử hiếm gặp ở gen *SLC12A3*: Trường hợp lâm sàng

Gitelman syndrome caused by a rare homozygous mutation in the *SLC12A3* gene: A case report

Lưu Thuý Quỳnh*, Lê Minh Thắng,
Lê Bích Nhân, Nguyễn Thị Thuý,
Vũ Thị Loan, Phạm Thị Hồng Nhung,
Nguyễn Văn Mạnh, Nguyễn Thị Thuý Linh,
Lê Thanh Hà và Ngô Thị Phụng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Hội chứng Gitelman (Gitelman syndrome) là một bệnh lý ống thận di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng nhiễm kiềm chuyển hoá, kali máu thấp, magie máu thấp và canxi niệu thấp. Bệnh gây ra do đột biến trong gen *SLC12A3* có vai trò mã hoá cho protein tham gia quá trình đồng vận chuyển NaCl và magie trong đoạn nhạy cảm với thiazide của ống lượn xa. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng bệnh nhân nam 31 tuổi được chẩn đoán Hội chứng Gitelman bằng xét nghiệm gen, đột biến đồng hợp tử ở gen *SLC12A3* tại vị trí NM_001126108.2: c.1145C>T. Tuy đột biến này nằm ở phân loại đang tranh cãi nhưng với bằng chứng lâm sàng phù hợp, cũng như sự tiên đoán của các công cụ tin sinh học cùng với nhiều báo cáo của các tác giả trước đó, chúng tôi ủng hộ việc tái phân loại đột biến này từ nhóm chưa chắc chắn chuyển sang nhóm đột biến gây bệnh. Dựa trên hướng chẩn đoán này, các biện pháp điều trị bằng bù kali, magie cũng như bổ sung nhóm thuốc lợi tiểu kháng aldosterone mang lại hiệu quả rõ rệt cho bệnh nhân.

Từ khoá: Hội chứng Gitelman, hạ kali máu, gen *SLC12A3*.

Summary

Gitelman syndrome is a rare hereditary renal tubular disease characterized by hypokalemic metabolic alkalosis with significant hypomagnesemia and low urinary calcium excretion. The disease is caused by biallelic inactivating mutations in the *SLC12A3* gene, which encodes NaCl cotransporters and magnesium in the thiazide-sensitive segment of the distal tubule. We reported a clinical case of a 31-year-old male patient diagnosed with Gitelman syndrome by genetic testing, a mutation in the *SLC12A3* gene at position NM_001126108.2: c.1145C>T, homozygous mutation. Although this mutation is still controversial, with clinically relevant evidence, bioinformatics tools, and reports from previous authors, we support reclassifying this mutation from a form of uncertainty to the group of pathogenic mutations. Treatments with potassium and magnesium replacement and mineralocorticoid receptor antagonist supplements bring remarkable results to patients.

Keywords: Gitelman syndrome, hypokalemia, *SLC12A3* gene.

Ngày nhận bài: 17/9/2024, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2024

* Tác giả liên hệ: quynhluuthuy@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hạ kali máu là một rối loạn điện giải thường gặp trên lâm sàng, nguyên nhân chủ yếu có thể kể đến là cường aldosterone nguyên phát, Basedow, việc dùng các thuốc gây mất kali¹. Có đến hơn 10% trong số các bệnh nhân hạ kali máu này chưa tìm được chẩn đoán nguyên nhân. Ngày nay, các tiến bộ trong hoạt động Y sinh học - Di truyền đã từng bước góp phần chẩn đoán, phòng bệnh và là cơ sở điều trị các bệnh lý di truyền. Về nguyên nhân di truyền gây hạ kali máu có thể kể đến các Hội chứng Liddle, Hội chứng Bartter và Hội chứng Gitelman².

Hội chứng Gitelman (GS - Gitelman syndrome) được biết đến là tình trạng hạ kali máu - hạ magie máu mang tính chất gia đình, là một bệnh lý ống thận mất muối đặc trưng bởi nhiễm kiềm chuyển hoá, kali máu thấp, magie máu thấp và canxi niệu thấp³. Với tỷ lệ mắc khoảng 1 đến 10/40.000 dân, GS được coi là bệnh ống thận di truyền thường gặp nhất tại Châu Á⁴. Đây là một bệnh lý ống thận lành tính, thường được phát hiện ở tuổi thiếu niên hoặc trưởng thành. Chẩn đoán xác định GS dựa trên xét nghiệm di truyền, bằng cách xác định đột biến *SLC12A3*⁵. Hậu quả của GS trên các biểu hiện về rối loạn các chất điện giải cũng như rối loạn thăng bằng kiềm toan, những tác động này gây ảnh hưởng đến tim mạch, cơ xương cũng như một số chức năng sinh lý khác, ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân⁶. Tại Việt Nam, chưa có nhiều báo cáo về các ca bệnh có GS. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng hạ kali máu được chẩn đoán xác định GS dựa trên đột biến gen *SLC12A3*. Ở thời điểm phát hiện bệnh nhân thường xuyên ở trong tình trạng hạ kali máu mạn tính nhưng sau ba tháng điều trị tình trạng kali cũng như magie máu được kiểm soát tốt bằng viên uống kali, magie và thuốc lợi tiểu kháng aldosterone.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 31 tuổi, nhập viện Khoa Nội tiết, Bệnh viện TƯQĐ 108 do tình trạng mệt mỏi, yếu cơ; khoảng 01 năm trước bệnh nhân đã ghi nhận tình trạng này, đã từng có tình trạng liệt hai chi dưới và đã được theo dõi tại bệnh viện tuyến trước, nơi được

ghi nhận có tình trạng hạ kali máu nặng (kali 2,5 mmol/l). Việc bổ sung kali được thực hiện và bệnh nhân được xuất viện sau đó. Liều duy trì yêu cầu kali dạng viên 3600mg/ngày tuy nhiên bệnh nhân sử dụng không đều do thường xuyên có đau thượng vị.

Đánh giá về tiền sử bản thân, bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý tuyến giáp, đái tháo đường, tăng huyết áp hay bệnh lý tiêu hoá mạn tính; không dùng các thuốc hạ kali như (lợi tiểu, corticoid, cường beta-2, thuốc nhuận tràng). Tiền sử gia đình không ghi nhận gì đặc biệt.

Triệu chứng lâm sàng thường trực là tình trạng mệt mỏi, yếu cơ, thèm muối và thỉnh thoảng có chuột rút thoáng qua. Khám lâm sàng bệnh nhân lúc nhập viện không ghi nhận dấu hiệu gì đặc biệt, các dấu hiệu mất nước không rõ, không thấy kiểu hình Cushing, không có gai đen, BMI 18,2kg/m², nhịp tim đều với tần số 76 ck/phút, huyết áp 120/80mmHg. Tiếp cận bệnh nhân có hạ kali máu rõ (kali 2,5mmol/l), điện tâm đồ không ghi nhận có sóng U hoặc rối loạn nhịp thất nhưng có dấu hiệu QT kéo dài (QTc = 0,47s). Sau khi loại trừ các nguyên nhân do dùng thuốc gây hạ kali máu bằng việc hỏi tiền sử, chúng tôi tiến hành thực hiện các xét nghiệm máu và nước tiểu 24 giờ để tìm nguyên nhân. Các kết quả sinh hoá máu và nước tiểu cũng như khí máu động mạch được trình bày trong Bảng 1, Bảng 2 và Bảng 3.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm nước tiểu 24 giờ

Chỉ số (đơn vị)	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Thể tích nước tiểu (ml)	1100	
Natri (mmol/l/24h)	57,24	40 - 220
Kali (mmol/24h)	25,35	25 - 125
Canxi (mmol/24h)	4,4	5,0 - 15,0
Creatinin (mmol/24h)	5,58	7,0 - 21

Bệnh nhân được xác định có tình trạng kali máu rất thấp kèm theo có bằng chứng mất kali qua thận (với tỷ lệ kali/creatinin là 4,5 > 1,5), bài tiết canxi qua đường niệu giảm nhẹ.

Tuy bệnh nhân không có tăng huyết áp kèm theo nhưng chúng tôi vẫn tiến hành xét nghiệm

aldosterone, renin để đánh giá tình trạng cường aldosterone nguyên phát nếu có; magie, phospho, canxi máu và khí máu động mạch cũng được thực hiện để đánh giá các rối loạn acid base và rối loạn điện giải khác đi kèm.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm sinh hoá máu

Chỉ số (đơn vị)	Kết quả	Giới hạn bình thường
Natri (mmol/l)	139	135 - 145
Kali (mmol/l)	2,5	3,5 - 05,0
Chloride (mmol/l)	99,6	98 - 106
Magie (mmol/l)	0,28	0,73 - 1,06
Phospho (mmol/l)	0,76	0,8 - 1,5
Calci toàn phần (mmol/l)	2,34	2,2 - 2,6
Renin (mui/ml)	136,4	2,8 - 39,9
Aldosterone (ng/dl)	14,1	1,17 - 23,6

Xét nghiệm renin cao (136,4mui/ml) và aldosterone 14,1ng/dl, chỉ số ARR = 9,7 (> 3,7 cutoff) cho thấy có tình trạng cường aldosterone nguyên phát.

Bảng 3. Kết quả khí máu động mạch

Chỉ số (đơn vị)	Kết quả	Khoảng tham chiếu
pH	7,54	7,35 - 7,45
PaCO ₂ (mmHg)	42	35 - 45
PaO ₂ (mmHg)	90	80 - 100
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	31,2	22 - 26
Lactat (mmol/l)	1,2	< 2,0

Khí máu ghi nhận tình trạng kiềm chuyển hoá với pH và HCO₃ cao.

Tiếp cận chẩn đoán ca bệnh nam trẻ tuổi, có hạ kali máu (mất kali qua thận), nhiễm kiềm chuyển hoá và cường aldosterone nguyên phát, chẩn đoán ban đầu nguyên nhân hạ kali máu chúng tôi hướng đến bệnh lý thượng thận tuy nhiên kết quả CT ổ bụng không ghi nhận hình ảnh u tuyến thượng thận. Lúc này, chẩn đoán bệnh lý ống thận được đặt ra. Bệnh nhân được bổ sung xét nghiệm gen di truyền, khảo sát 7 gen liên quan hội chứng Gitelman và Bartter (BSND, CASR, CLCNKA, CLCNKB, KCNJ1, SLC12A1, SLC12A3). Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: Đột biến điểm, mất đoạn, chèn đoạn ngắn dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát. Kết quả phát hiện có đột biến ở gen *SLC12A3* vị trí NM_001126108.2: c.1145C>T, đột biến đồng hợp tử (Hình 3). Xét nghiệm giải trình tự gen được thực hiện bằng hệ thống Giải trình tự NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ). Sau khi hội chẩn cùng các bác sỹ về di truyền học, căn cứ lâm sàng, cận lâm sàng và sử dụng công cụ tin sinh học VARSOME chúng tôi thống nhất chẩn đoán bệnh nhân có Hội chứng Gitelman. VARSOME hiện được đánh giá là một công cụ tốt cho phép tra cứu đột biến, đưa ra mô hình dự báo về protein sinh ra, kiểu hình tương ứng, đồng thời giúp phân loại đột biến trên lâm sàng với các bài báo tương ứng.

KẾT QUẢ						
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình
<i>SLC12A3</i>	Lặn	Đồng hợp tử	chr16: 56878126	NM_001126108.2: c.1145C>T (NP_001119580.2: p.Thr382Met)	Đột biến sai nghĩa	Gitelman syndrome

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

Hình 1. Kết quả đột biến gen *SLC12A3* ở vị trí NM_001126108.2: c.1145C>T, đột biến đồng hợp tử.

Khi đã có xác chẩn, bệnh nhân được hướng dẫn duy trì liều bổ sung kali và magie đường uống như sau: Kali 3600mg/ngày và magie 300mg/ngày. Sau 01 tháng, chúng tôi đánh giá tình trạng hạ kali không cải thiện nhiều, kali máu vẫn chỉ duy trì mức 2,5-2,8mmol/l, magie máu giữ ở mức 0,7mmol/l và bệnh nhân thường xuyên có triệu chứng đau thượng vị. Chúng tôi tiến hành bổ sung spironolactone liều khởi đầu 25mg/ngày sau đó duy trì liều 50mg/ngày (chúng tôi không dùng liều cao như các báo cáo trước đây với mức 200-300mg/ngày⁷ do nghi ngại các tác dụng không mong muốn kháng androgen trên bệnh nhân nam trẻ tuổi), sau dùng thuốc tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng cải thiện rõ từ ngày thứ 3. Hiện tại, tái khám tháng thứ 03, bệnh nhân duy trì hoạt động sinh hoạt hàng ngày, giảm tình trạng mỏi cơ và kali máu đạt mức 3,7-4,0mmol/l, thuốc hiện tại duy trì spironolactone 50mg/ngày, liều kali đã được giảm còn 1200mg/ngày, chưa ghi nhận các tác dụng không mong muốn sau dùng spironolactone.

III. BÀN LUẬN

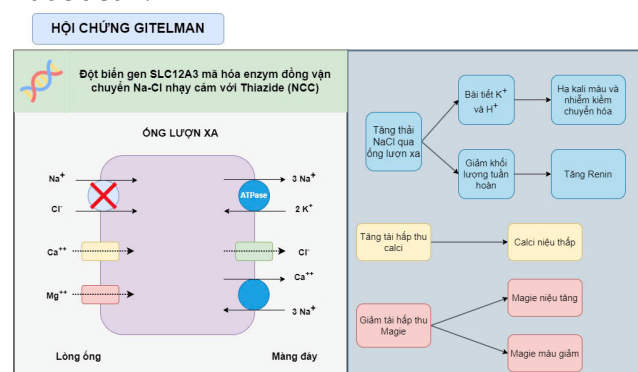
Hội chứng Gitelman (Gitelman syndrome - GS) được coi là một bệnh lý ống thận lành tính, bệnh chủ yếu gặp ở thanh thiếu niên và người lớn nhưng cũng có thể gặp ở trẻ em ngay từ thời kỳ sơ sinh⁸. Bệnh gây ra do đột biến trong gen *SLC12A3* mã hoá của chất mang NaCl và Mg trong màng đỉnh của tế bào ống lượn xa chịu trách nhiệm cho 7-10% sự hấp thu điện giải ở ống thận⁹.

Do GS bắt nguồn từ ống lượn xa nên sự mất muối và nước ở bệnh nhân GS đôi khi không quá rõ rệt do khả năng cô đặc nước tiểu phần lớn còn nguyên vẹn. Hầu hết các vấn đề lâm sàng ở bệnh nhân GS đều liên quan đến rối loạn điện giải, đặc biệt là mất muối mạn tính, hạ kali máu hoặc hạ magie máu hoặc kết hợp cả hai nhưng các triệu chứng đều khá mơ hồ.

Các biểu hiện lâm sàng chính gợi ý chẩn đoán bao gồm: Thèm muối (tức là ưa thích đồ ăn mặn), yếu cơ, hoạt động thể thao hoặc sức bền bị hạn chế, chuột rút, co giật, di cảm, chậm phát triển, dậy thì muộn, tầm vóc thấp bé, đa niệu, tiểu đêm, đánh trống ngực, đau khớp và các vấn đề thị giác ở người

lớn. Các tiêu chí sinh hoá được đề xuất để hướng đến chẩn đoán bao gồm: Hạ kali máu mạn tính ($< 3,5\text{mmol/l}$), tình trạng thải kali không thích hợp ($\text{kali/cre} > 2,0\text{mmol/mmol}$, hoặc $> 18\text{mmol/g}$, kiểm chuyển hoá, hạ magie máu ($< 0,7\text{mmol/l}$, $< 1,7\text{mg/dl}$), hạ canxi niệu (tỷ lệ canxi/creatinin $< 0,2\text{mmol/mmol}$, $< 0,07\text{mg/mg}$) renin cao; siêu âm thận bình thường⁵. Chẩn đoán xác định GS dựa trên xét nghiệm di truyền, bằng cách xác định đột biến *SLC12A3*⁵.

Về sinh lý bệnh, GS là do thiếu hụt cơ bản trong enzym đồng vận chuyển NaCl vì vậy hậu quả gây ra việc mất Na và Cl qua ống lượn xa, làm tăng bài tiết kali và H^+ gây nên tình trạng hạ kali máu và kiềm chuyển hoá. Với chuyển hoá canxi, hạ canxi niệu nguyên nhân chủ yếu là do tăng cường tái hấp thu canxi ở ống lượn gần để đáp ứng với tình trạng giảm thể tích máu¹⁰. Về việc mất Mg trong GS thực ra chưa được hoàn toàn làm sáng tỏ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu ghi nhận đột biến nhiễm sắc thể mã hoá các kênh *TRPM6Mg* (không chỉ khu trú ở vùng đỉnh của ống lượn xa mà còn ở rìa bàn chải các tế bào vận chuyển magie ở tá tràng). Do vậy, ở các bệnh nhân GS sẽ có tình trạng giảm biểu hiện kênh *TRPM6Mg* nên khả năng tình trạng hạ magie máu ở bệnh nhân GS có thể do mất từ cả đường ruột và nước tiểu¹¹.



Hình 2. Sinh lý bệnh trong hội chứng Gitelman

Nguồn: Gerald và cộng sự 2012¹²

Với bệnh nhân của chúng tôi, các biểu hiện lâm sàng cũng khá mơ hồ: Bệnh nhân thường xuyên yếu cơ, mệt mỏi và giảm khả năng gắng sức. Tuy nhiên khi xem xét đầy đủ các tiêu chí về cả lâm sàng và cận lâm sàng thì tình trạng của ca bệnh hoàn toàn phù hợp với các tiêu chuẩn chẩn đoán như: Yếu cơ, hạ

kali máu, hạ magie máu, kiểm chuyển hoá và canxi niệu thấp.

Trong bệnh cảnh này, khi loại trừ nguyên nhân hạ kali máu do bệnh lý thượng thận, chẩn đoán bệnh lý ống thận di truyền được đặt ra. Khi tiến hành xét nghiệm gen *SLC12A3* ở bệnh nhân, chúng tôi phát hiện đột biến đồng hợp tử, nghĩa là trên cả hai allele của nhiễm sắc thể số 16 đều phát hiện đột biến NM_001126108.2: c.1145C>T (NP_001119580.2: p.Thr382Met). Gen *SLC12A3* nằm trên nhiễm sắc thể số 16, theo phân loại GRCh38 (Genome Reference Consortium Human Build 38 Organism - 2013), ở vị trí 56878126 xảy ra đột biến NM_001126108.2: c.1145C>T (NP_001119580.2: p.Thr382Met). Đột biến này là một đột biến sai nghĩa, vị trí codon 1145 bị thay đổi nucleotid C thành T, dẫn đến axit amin tại vị trí 382 bị biến đổi từ Threonine thành Methionine, nhưng không ảnh hưởng đến các acid amin phía sau. Đây là đột biến hiếm gặp, làm giảm chất lượng của chuỗi acid amin. Cho đến nay, hơn 350 đột biến rải rác khắp *SLC12A3* đã được xác định ở bệnh nhân GS¹³ và khi sử dụng công cụ tin sinh học VARSOME, chúng tôi thấy rằng đây là đa hình dạng Uncertain signification nghĩa là chưa rõ chức năng, tuy nhiên có một số bài báo của các tác giả khác có ghi nhận đột biến này gây bệnh^{14, 15}. Dựa trên các phân tích mô phỏng In Silico - Predictor, mô hình dự báo đột biến này là đột biến ảnh hưởng đến chức năng protein và có khả năng gây bệnh ở mức PP3 - mức gây bệnh trung bình. Tại thời điểm chúng tôi viết bài báo này, đột biến này đang được tái phân loại ở dạng Conflicting (nghĩa là đang tranh cãi), có các bằng chứng khác nhau về đột biến này. Trên trang phân loại Clinvar, có 6 báo cáo của các tác giả khác nhau: 2 tác giả là LUO jie-wei và Balavoine báo cáo đột biến dạng P-Pathogenic^{14, 15}, 3 tác giả Miriam R. Berry, Yanmei Zeng, S. Baldane báo cáo đột biến dạng LP-Likely Pathogenic¹⁶⁻¹⁸ và 1 tác giả là Weizhen Ji báo cáo là VUS¹⁹. Theo số báo cáo hiện có, đồng thời triệu chứng lâm sàng bệnh của nhân rõ ràng, chúng tôi ủng hộ việc tái phân loại đột biến này từ dạng chưa rõ chức năng chuyển sang nhóm đột biến gây bệnh.

Về điều trị, Bởi GS là do khiếm khuyết cơ bản trong enzym đồng vận chuyển NaCl nên việc sử dụng NaCl được ủng hộ. Bổ sung kali hoặc magie

đường uống suốt đời hoặc cả hai là phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân GS. Việc bổ sung magie được cân nhắc trước đó sẽ tạo thuận lợi cho việc bổ sung kali cũng như giảm các nguy cơ co giật cũng như các biến chứng khác. Mục tiêu điều trị: Mức kali cần đạt được 3,0mmol/l, magie $\geq 0,5$ mmol/l (theo đề xuất và hướng dẫn của NICE (the UK National Institute for Health and Care Excellence - Viện Y tế và chăm sóc sức khoẻ Anh quốc)²⁰). Tuy nhiên việc đạt mục tiêu điều trị này có thể rất khó khăn ở một số bệnh nhân do việc phải bổ sung liều lượng lớn dẫn đến các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm loét dạ dày, nôn mửa hoặc tiêu chảy.

Với ca bệnh này, khi bổ sung kali liều cao, bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hoá với biểu hiện đau thượng vị thường xuyên. Sau khi có chẩn đoán xác định Hội chứng Gitelman, bệnh nhân được bổ sung thuốc kháng aldosterone, kết quả kali máu cải thiện đáng kể. Về cơ chế: Thuốc lợi tiểu kháng aldosterone vừa làm tăng được tình trạng kali huyết thanh vừa làm giảm được tình trạng suy giảm magie (do tình trạng nồng độ aldosterone cao), tuy nhiên việc sử dụng kháng aldosterone đặc biệt cho đối tượng thanh thiếu niên và thanh niên do tác dụng kháng androgen (gây các triệu chứng vú to ở nam giới, rụng lông, rối loạn cương dương). Các thuốc điều trị nội khoa khác như thuốc ức chế hệ RAA (Renin - Angiotensin - Aldosterone) hoặc thuốc uống chống viêm không steroid như indomethacin hoặc kết hợp cả hai đã được đề xuất trong những trường hợp hạ kali máu kéo dài, có triệu chứng dù đã tuân thủ điều trị hoặc khi tác dụng phụ xuất hiện quá nặng nề^{21, 22}. Việc điều trị bằng NSAIDs dù được khuyến cáo nhưng khá hạn chế trên lâm sàng do nghi ngại các tác dụng lâu dài trên hệ tim mạch. Với bệnh nhân của chúng tôi, đã có đáp ứng điều trị với kháng aldosterone nên không phải sử dụng các nhóm thuốc khác.

Các nghiên cứu đã thống kê, các tác động của GS có thể thấy biểu hiện trên hệ tim mạch (kali và magie hạ thấp kéo dài dễ gây QT kéo dài gây rối loạn nhịp thất), thận (tình trạng hạ kali máu kéo dài và tình trạng giảm thể tích góp phần làm tăng nguy cơ tổn thương thận), vôi hoá sụn và vôi hoá cứng mạc (magie làm tăng khả năng hoà tan của pyrophosphate và là chất kích hoạt quan trọng đối

với phosphatase kiềm không đặc hiệu của mô, hạ magie máu có thể thúc đẩy hình thành tinh thể canxipyrophosphate ở khớp và củng mạc); rối loạn dung nạp glucose hoặc kháng insulin hoặc cả hai do hạ kali máu mạn tính. Các biến chứng này vẫn có thể tăng lên dù tình trạng hạ kali máu vẫn đang được kiểm soát⁵. Bệnh nhân của chúng tôi tại thời điểm tiếp cận không ghi nhận biến chứng trên thận, khớp hay mắt, tuy nhiên trên điện tim đã có biểu hiện QT dài. Trong quá trình theo dõi và điều trị, bệnh nhân không có rối loạn nhịp thất, điện tim sau 03 tháng khi kali máu đạt giới hạn bình thường thì không còn ghi nhận QT dài.

Việc chẩn đoán xác định GS là cần thiết: Ngoài phục vụ điều trị còn giúp cá nhân hoá việc quản lý cho từng bệnh nhân, đặc biệt trong quá trình thai nghén và gây mê trước phẫu thuật, đối với trẻ em là vấn đề dậy thì và chậm tăng trưởng⁵. Về điều trị, bệnh nhân cũng cần được giáo dục về tác dụng phụ của thuốc bổ sung (đặc biệt là đau bụng và tiêu chảy do magie, kích ứng dạ dày do kali và các triệu chứng kháng androgen khi dùng nhóm thuốc lợi tiểu kháng aldosterone).

V. KẾT LUẬN

Với những bệnh nhân hạ kali máu kéo dài, điều trị không hiệu quả cần nghĩ đến các nguyên nhân di truyền. Những bệnh nhân nghi ngờ có hội chứng Gitelman, việc làm xét nghiệm di truyền để xác chẩn là cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Trần Thị Hà Trang, Lê Quang Toàn, Nguyễn Quang Bảy (2023) *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân hạ kali máu tại Khoa Nội tiết - đái tháo đường Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp Chí Y học Việt Nam 533(2). doi:10.51298/vmj.v533i2.7902.
- Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A (2018) *2018 Hypokalemia: a clinical update*. Endocr Connect 7(4): 135-146. doi:10.1530/EC-18-0109.
- Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E et al (1992) *Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes*. The Journal of Pediatrics. 120(1): 38-43. doi:10.1016/S0022-3476(05)80594-3.
- Knoers NV, Levchenko EN (2008) *Gitelman syndrome*. Orphanet J Rare Dis 3:22. doi:10.1186/1750-1172-3-22.
- Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D et al (2017) *Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Kidney International. 91(1): 24-33. doi:10.1016/j.kint.2016.09.046.
- Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB, Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group (2002) *Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life*. Kidney Int 59(2): 710-717. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002710.x.
- Parmar MS, Muppidi V, Bashir K (2024) *Gitelman Syndrome*. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed October 6, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459304/>.
- Tammaro F, Bettinelli A, Cattarelli D, Cavazza A, Colombo C, Syrén ML, Tedeschi S, Bianchetti MG (2010) *Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome*. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 25(10):2179-2182. doi: 10.1007/s00467-010-1575-1.
- Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C (2010) *Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects**. QJM: An International Journal of Medicine 103(10):741-748. doi:10.1093/qjmed/hcq123.
- Cheng CJ, Shiang JC, Hsu YJ, Yang SS, Lin SH (2007) *Hypocalciuria in patients with Gitelman syndrome: Role of blood volume*. Am J Kidney Dis 49(5): 693-700. doi:10.1053/j.ajkd.2007.02.267.
- Voets T, Nilius B, Hoefs S et al (2004) *TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption*. J Biol Chem 279(1): 19-25. doi:10.1074/jbc.M311201200.
- Diaz G (2021) *Gitelman Syndrome Pathophysiology Gitelman Syndrome GrepMed*. June 23, 2021. Accessed October 6, 2024. <https://grepmed.com/images/13188/pathophysiology-nephrology-gitelman-syndrome-diagnosis>.

13. Takeuchi Y, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Suzuki C, Suzuki T, Kobayashi T, Suzuki Y, Nakayama T, Takeshima Y, Vazquez N, Ito S, Gamba G, Abe T (2014) *Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman syndrome*. J Am Soc Nephrol 26(2): 271-279. doi:10.1681/ASN.2013091013.
14. Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P et al (2011) *Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome*. Eur J Endocrinol 165(4): 665-673. doi:10.1530/EJE-11-0224.
15. Luo JW, Meng XR, Yang X, Liang JX, Hong FY, Zheng XY, Li WH (2017) *Analysis of mutations of two Gitelman syndrome family SLC12A3 genes and proposed treatments using Chinese medicine*. Chin J Integr Med 23(6):461-468. doi:10.1007/s11655-016-2461-x.
16. Baldane S, Ipekci SH, Celik S, Gundogdu A, Kebapcilar L (2015) *Hypokalemic paralysis due to thyrotoxicosis accompanied by Gitelman's syndrome*. Indian J Nephrol 25(2): 103-105. doi:10.4103/0971-4065.140719.
17. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE (2013) *Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements*. Nephrol Dial Transplant. 28(6):1533-1542. doi:10.1093/ndt/gfs600.
18. Zeng Y, Li P, Fang S, et al (2019) *Genetic Analysis of SLC12A3 Gene in Chinese Patients with Gitelman Syndrome*. Med Sci Monit 25: 5942-5952. doi:10.12659/MSM.916069.
19. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ et al (2008) *Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation*. Nat Genet 40(5):592-599. doi:10.1038/ng.118.
20. Gallagher H, Soar J, Tomson C (2016) *New guideline for perioperative management of people with inherited salt-wasting alkaloses*. Br J Anaesth 116(6): 746-749. doi:10.1093/bja/aew102.
21. Larkins N, Wallis M, McGillivray B, Mammen C (2014) *A severe phenotype of Gitelman syndrome with increased prostaglandin excretion and favorable response to indomethacin*. Clin Kidney J 7(3): 306-310. doi:10.1093/ckj/sfu029.
22. Brambilla G, Perotti M, Perra S, Dell'Oro R, Grassi G, Pincelli AI (2013) *It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia*. J Nephrol 26(3): 594-598. doi:10.5301/jn.5000256.