

Familjär hyperkalemisk hypertoni – fallbeskrivning i tre generationer

SNABB METODUTVECKLING MÖJLIGGÖR IDENTIFIERING AV GENETISKA ORSAKER TILL PATIENTERS SJUKDOMSBILD

Mikael Oscarson,
med dr, överläkare,
ME endokrinologi,
Centrum för
medfödda metabola
sjukdomar
● mikael.oscarson
@regionstockholm.se

Lisa Juntti-Berggren,
professor, överläkare,
ME endokrinologi;
båda Karolinska
universitets-
sjukhuset Solna

Det senaste årtiondet har det skett ett tekniksprång som möjliggör storskaliga genetiska analyser på ett helt nytt sätt. Tack vare detta har ett stort antal nya monogena sjukdomar beskrivits. Genom att den genetiska orsaken identifieras kan i många fall en skräddarsydd behandling väljas [1], vilket brukar benämnas precisionsmedicin. Även till synes vanliga kliniska tillstånd som hypertoni och elektrolytrubbningar kan ibland ha en monogen orsak. En genetisk diagnos är många gånger av betydelse inte bara för patienten utan även för barn, syskon och andra släktingar. Vi beskriver här fyra patienter, i tre på varandra följande generationer (Figur 1 och Tabell 1), som diagnostiserats med hyperkalemi av oklar genes.

FALLBESKRIVNINGAR

Patient I:1

Denne nu 75-årige man, som härstammar från en norrländsk region, har en hypertoni som diagnostiserades vid 25 års ålder. Åtminstone sedan 60 års ålder har han en säkerställd hyperkalemi med kaliumvärden mellan 5,2 och 6,0 mmol/l, men troligtvis har han haft hyperkalemi betydligt längre än så. Hypertonin har blivit alltmer svårreglerad, och trots behandling med en kombination av metoprolol, kandesartan, amlodipin och alfuzosin har han tidvis haft ett systoliskt blodtryck mellan 170 och 200 mm Hg. Njurfunktionen är väsentligen normal för åldern. Sedan ett par år tillbaka behandlas han med natriumpolystyrensulfonat (Resonium) med viss effekt på hyperkalemin. Han känner inte till om någon av hans föräldrar eller hans syster haft hyperkalemi eller svårbehandlad hypertoni.

Patient II:1

Denna patient, som var enda barnet till patient I:1, hade ett svårbehandlat blodtryck och hyperkalemi av oklar genes. Han avled vid 53 års ålder efter ett hjärtstopp. Obduktionen visade myokardhypertrofi samt grav ateroskleros inkluderande koronarskleros och nefroskleros.

Patient III:1

Denne är son till patient II:1. I samband med rutinkontroll för astma vid 12 års ålder noterades hyperkalemi (K 6,8 mmol/l) som bekräftades vid omkontroll (K 5,5–6,3 mmol/l). Utvidgad undersökning visade normal njurfunktion samt »normalfynd« avseende aldosteron, renin och kortisol. Ultraljudsundersökning av njurarna och ekokardiografi visade inget avvikande. Provbehandling med Resonium hade viss effekt på ka-

liumnivåerna. Den planerade uppföljningen blev sedan tyvärr inte genomförd.

Patienten aktualiserades igen vid 29 års ålder då han sökte akut för bröstsmärta. Man hittade ingen kardiell orsak till besvären, men provtagning visade hyperkalemi (K 5,0 mmol/l). Utredning via primärvården bekräftade kvarstående hyperkalemi utan påverkan på njurfunktion, och blodtrycket var normalt. Efter konsultation med njurmedicinare påbörjades behandling med Resonium med viss effekt på kaliumnivån, och han remitterades sedan till endokrinmottagningen på Karolinska universitetssjukhuset Solna. Han hade en normal kroppsconfiguration, var helt opåverkad och intog, förutom Resonium, inga mediciner.

Patient III:2

Denna patient är den förres bror. Efter att hyperkalemi konstaterats hos farfadern, fadern och brodern gick även denne man och tog prov, och han hade också hyperkalemi. Liksom sin bror hade han normal njurfunktion och normalt blodtryck.

GENETISK UTREDNING

Den oklara hyperkalemin hos patienter i tre generationer gjorde att vi misstänkte att det fanns en bakomliggande genetisk sjukdom med dominant nedärvning. Klinisk helgenomsekvensering av genomiskt DNA från patient III:1 med analys av generna WNK1 (lysine-deficient protein kinase 1), WNK4 (lysine-deficient protein kinase 4), KLHL3 (Kelch-like protein 3) och CUL3 (Cullin 3) påvisade en tidigare beskriven sjukdomsorsakande variant i heterozygot form i KLHL3-genen (c.233C>T, p.Met78Thr), förenlig med familjär hyperkalemisk hypertoni (som även kall-

HUVUDBUDSKAP

- Den snabba metodutvecklingen gör det möjligt att på ett helt nytt sätt identifiera genetiska orsaker till en patients sjukdomsbild.
- Familjär hyperkalemisk hypertoni är en grupp ovanliga genetiska sjukdomar som påverkar funktionen av olika transportörer i njurens distala tubuli. Detta leder till en till synes oförklarlig hyperkalemi och andra elektrolytrubbningar samt ofta svårbehandlad hypertoni.
- Genom korrekt diagnos kan patienterna ofta effektivt behandlas med hydroklortiazid.

FALLBESKRIVNING

las pseudohypaldosteronism typ 2 eller Gordons syndrom). Denna variant har tidigare beskrivits i en fransk släkt [2]. Anlagsbärartestning av patient I:1 och III:2 bekräftade att de också var heterozygota för denna variant.

FAMILJÄR HYPERKALEMISK HYPERTONI

Familjär hyperkalemisk hypertoni är en grupp ovanliga monogena sjukdomar med defekter i de intracellulära signalvägar som styr uttrycket av olika transportörer i distala tubuli, med ökad aktivitet av natrium-kloridkotransportören NCCT och minskat uttryck av den sekretoriska kaliumkanalen ROMK (renal outer medullary potassium channel) som följd. En aktivering av NCCT ökar reabsorptionen av Na⁺ och Cl⁻ som leder till en ökad blodvolym samt komplexa sekundä-

»Den typiska bilden innefattar hyperkalemi, lindrig hyperkloremisk metabol acidosis och hyperkalciuri samt hypertoni.«

ra effekter på ENaC (epithelial sodium channel) som leder till minskad kaliumutsöndring. Detta tillsammans med minskat uttryck av ROMK leder till hyperkalemi. För en detaljerad beskrivning av de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna hänvisas till publicerade översiktsartiklar [3-5].

Sjukdomsorsakande varianter har beskrivits i serin/treonin-proteinkinaser WNK1 och WNK4 samt i KLHL3 och CUL3, som är delar av ett ubiquitinligaskomplex som reglerar aktiviteten hos dessa kinaser [2, 4-5]. Nedärvingen är oftast autosomalt dominant, men för KLHL3 finns både autosomalt recessiv och autosomalt dominant nedärvingen beskriven. Sjukdomen är ovanlig, men den exakta prevalensen är inte känd och sannolikt är sjukdomen underdiagnostiserad.

Den typiska bilden innefattar hyperkalemi, lindrig hyperkloremisk metabol acidosis och hyperkalciuri samt hypertoni. Patienter med varianter i CUL3 och de som har den recessiva formen av KLHL3-relaterad sjukdom har oftast en svårare form av sjukdomen med tidig debut. Varianter i WNK1, WNK4 och den dominant formen av KLHL3-relaterad sjukdom orsakar oftast en lindrigare form där hypertoni oftast debuterar först i medelåldern och de biokemiska avvikelserna inte är lika uttalade. Behandling med tiazid-diuretika (som hämmar NCCT) brukar ha en mycket god effekt på patientens hyperkalemi och kan även ha en uttalad antihypertensiv effekt; vissa patienter kan få symtomgivande hypotoni redan vid låg dos [6].

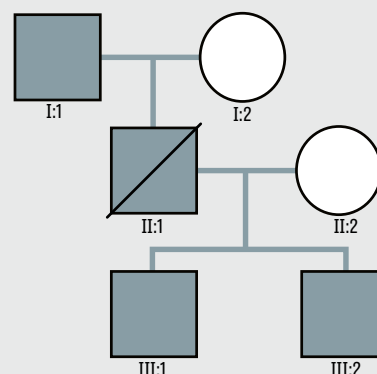
Familjär hyperkalemisk hypertoni är närmast motsatsen till Gitelmans syndrom, som karaktäriseras av en hypokalemisk metabol alkalos, hypomagnesemi och hypotoni [7]. Gitelmans syndrom beror på nedsatt aktivitet i NCCT (orsakad av inaktiverande varianter i SLC12A3-genen, som kodar för NCCT).

Hur gick det då för våra patienter? Patient I:1 påbörjade behandling med 25 mg hydroklortiazid dagli-

TABELL 1. Laboratorievärden och blodtryck före och under behandling med Resonium respektive hydroklortiazid

Patient III:1	Referensintervall	Före behandling	Resonium-behandling	Hydroklortiazid-behandling
P-kalium	3,5-4,6 mmol/l	5,0-5,7	4,7-5,3	4,1-4,6
P-natrium	137-145 mmol/l	139	141	138-141
P-kreatinin	<100 µmol/l	80-89	83	95-103
P-klorid	98-107 mmol/l		106	101-102
B-standard-bikarbonat	22-27 mmol/l		22	25
P-aldosteron	60-980 pmol/l	399	111	
P-renin	4,4-46 mIE/l	11	2,8	
Pt(U)-natrium	40-220 mmol/d		253	
Pt(U)-kalium	30-100 mmol/d		49	
Blodtryck	mm Hg	130/80	110-130/75-90	130/80
Patient III:2	Referensintervall	Före behandling		Hydroklortiazid-behandling
P-kalium	3,5-4,6 mmol/l	4,8-5,8		4,3-4,6
P-natrium	137-145 mmol/l	139		136-139
P-kreatinin	<100 µmol/l	86		79-80
P-klorid	98-107 mmol/l	106		
B-standard-bikarbonat	22-27 mmol/l	22		
P-aldosteron	60-980 pmol/l	1050		
P-renin	4,4-46 mIE/l	21		
Pt(U)-natrium	40-220 mmol/d	207		
Pt(U)-kalium	30-100 mmol/d	68		
Blodtryck	mm Hg	110/75		105/65
Patient I:1	Referensintervall	Före behandling	Resonium-behandling	Hydroklortiazid-behandling
P-kalium	3,5-4,8 mmol/l	5,2-6,0	4,3-4,6	3,6-5,0
P-natrium	137-145 mmol/l	137-141	143-144	138-141
P-kreatinin	60-105 µmol/l	96-115	90-105	127-137
Blodtryck	mm Hg	150-200/ 80-90	170-200/ 80-90	95-110/ 55-65

FIGUR 1. Släkträd där fyrkanter symboliserar män och cirklor kvinnor. Patienterna med familjär hyperkalemisk hypertoni är markerade i grått



FALLBESKRIVNING

gen som tillägg till övrig antihypertensiv behandling. Detta hade en dramatisk effekt på blodtrycket, som initialt sjönk till 100 mm Hg systoliskt. Flera av hans andra antihypertensiva läkemedel kunde dosreduceras eller helt sättas ut. Hans kaliumnivå förbättrades, men hade efter några månader inte helt normaliserats. Behandlingen med Resonium kunde sättas ut. Även patient III:1 och III:2 påbörjade behandling med hydroklortiazid, varvid kaliumnivåerna normaliserades utan blodtrycksfall, och Resonium-behandlingen hos patient III:1 kunde sättas ut.

Sammanfattningsvis vill vi med denna fallbeskrivning belysa att till synes oförklarliga avvikelser i laboratorieprov bör föranleda en undersökning av släktanamnesen för att leta efter orsaken, i stället för att bara ge behandling för att försöka normalisera laboratorievärdena. Vid misstanke om bakomliggande genetisk sjukdom finns i dag stora möjligheter att gå vida-

re med genetisk diagnostik. Även om dessa analyser i dagsläget är kostsamma är teknikutvecklingen snabb, och kostnaderna förväntas inom de närmaste åren sjunka betydligt. Efter att den genetiska diagnosen ställts hos patient III:1 behövde bara anlagsbärartesting för den specifika varianten i KLHL3-genen utföras hos släktingarna. För våra patienter innebar den korrekta diagnosen och insättning av hydroklortiazid att alla nu är normokalemiska och ingen behöver ta Resonium, vilket ofta är förknippat med besvärande gastrointestinala biverkningar. Patient I:1 får, efter cirka 50 år, äntligen ett välreglerat blodtryck med en skraddarsydd behandling riktad mot den bakomliggande defekten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2025;122:24131

REFERENSER

1. Johansson Soller M, Nordgren A, Ehrencrona H, et al. Helgenom-analys vid sällsynta diagnoser ger stor patientnytta. *Läkartidningen*. 2021;118:21015.
2. Hureau M, Mazurkiewicz S, Boccio V, et al. The variety of genetic defects explains the phenotypic heterogeneity of familial hyperkalemic hypertension. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2639-52.
3. Carbajal-Contreras H, Gamba G, Castañeda-Buena M. The serine-threonine protein phosphatases that regulate the thiazide-sensitive NaCl cotransporter. *Front Physiol*. 2023;14:1100522.
4. Zhang J. Hereditary causes of hypertension due to increased sodium transport. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):211-8.
5. Mabillard H, Sayer JA. The molecular genetics of Gordon syndrome. *Genes (Basel)*. 2019;10(12):986.
6. Sambharia M, Gattineni J, Noureddine L, et al. Familial hyperkalemic hypertension: hyperkalemia not hypertension defines dominant KLHL3 disease and may permit earlier recognition and tailored therapy. *J Nephrol*. 2022;35(6):1737-42.
7. Schlingmann KP, de Baaij JHF. The genetic spectrum of Gitelman(-like) syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(5):508-15.

SUMMARY

Familial hyperkalemic hypertension – a case report with patients in three generations

Recent advancements in sequencing technologies have enabled both the identification of many monogenic diseases and the development of precision medicine, enabling tailored therapies for many patients. This case presentation describes four patients across three generations diagnosed with hyperkalemia of unclear origin. Genetic testing revealed a pathogenic variant in the KLHL3 gene, linked to familial hyperkalemic hypertension. Treatment with hydrochlorothiazide essentially normalised the potassium levels for all patients, and the oldest patient, with a resistant hypertension since a young age, had a dramatic improvement in blood pressure. This case underscores the importance of a detailed family history combined with genetic testing, which can lead to tailored and effective treatments.