



Enfermedad de Bartter con sordera neurosensorial (Bartter tipo IV). Una entidad descrita hace solo diez años

V. García Nieto y F. Claverie-Martín*

Unidades de Nefrología Pediátrica y de *Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCIÓN

En 1962, Bartter y cols. comunicaron los datos clínicos observados en dos pacientes varones de 5 y 25 años, respectivamente, afectados de una nueva enfermedad caracterizada por retraso del crecimiento, hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica y defecto de la capacidad de concentración renal resistente a la acción de la pitresina. En ambos sujetos, se demostró un incremento de los niveles circulantes de angiotensina. Además, la infusión de angiotensina II produjo un aumento de la tensión arterial considerablemente menor que el inducido por dosis similares en sujetos normales¹. Ese mismo año de 1962, Camacho y Blizzard describieron las historias clínicas de dos sujetos emparentados (primos), afectados de alcalosis metabólica, retraso de crecimiento y una excreción urinaria de aldosterona elevada². Curiosamente, los nombres de esos autores no han pasado a la historia.

En los pacientes afectados de lo que, desde pocos años después, se llamaría síndrome de Bartter, los síntomas clínicos corresponden principalmente a los relacionados con la hipopotasemia, principalmente, debilidad muscular que puede llegar a tetraparesia flácida. Otros síntomas son poliuria y enuresis nocturna, vómitos, estreñimiento, apetencia por la sal, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo intelectual. Con el paso del tiempo, se establecieron dos patrones clínicos que permitieron distinguir entre una forma grave de presentación antenatal (enfermedad de Bartter neonatal) y una forma de aparición algo más tardía, durante los primeros años de la vida (enfermedad de Bartter «clásica»).

TEORÍAS PATOGENÉTICAS DEL SÍNDROME DE BARTTER

Durante los siguientes 34 años que transcurrieron desde la publicación de los primeros casos^{1,2}, fueron surgiendo numerosas hipótesis patogénicas que han sido confirmadas o desechadas con la llegada de la aportación inestimable de las técnicas de biología molecular y genética.

Inicialmente, puesto que la angiotensina estaba elevada y no existía una respuesta presora, Bartter y cols. postularon que el defecto primario en estos pacientes debía ser la existencia de una resistencia vascular primaria a la acción presora de la angiotensina¹. No obstante, y poco después, se supo que podía existir reducción de la respuesta presora a la angiotensina en otras circunstancias con depleción corporal de sal como cirrosis³, nefrosis⁴ y enfermedad de Addison⁵.

Desde los primeros estudios, se constató la presencia, en estos pacientes, de una eliminación urinaria incrementada de aldosterona por lo que se ensayó la adrenalectomía, sin resultados positivos. Con esto, los autores correspondientes, se convencieron de que la hipopotasemia no era debida, sino parcialmente, al hiperaldosteronismo^{1,6}.

La presencia de anomalías morfológicas de las células de la macula densa⁷, hizo sospechar que alteraciones en estas células, aumentarían la producción de renina y, como consecuencia, la secreción de aldosterona⁸.

Gall y cols. comprobaron una permeabilidad excesiva de la membrana eritrocitaria al sodio con aumento de la concentración de ese ión en los eritrocitos⁹. A nivel del organismo, esta permeabilidad celular exagerada para el sodio podría producir hipovolemia crónica y ser el origen de la hiperreninemia y del aumento de la secreción de aldosterona⁹.

En 1968, ya se podían determinar los niveles de renina. Cannon, Laragh y cols., propusieron que la enfermedad podría ser secundaria a «una nefritis pierde-sal con hiperreninemia e hiperactividad compen-

Correspondencia: Víctor García Nieto
Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n
38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: vgarcia@comtf.es

satoria de la secreción renal de K^+ e H^+ bajo la influencia de un exceso de aldosterona»⁷. En este sentido, en 1972, White comprobó que tras una infusión intravenosa salina «rápida», se revertía la insensibilidad a la angiotensina y los niveles elevados de renina volvían a la normalidad, sugiriendo que la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona era secundaria a una depleción de volumen¹⁰. Además, apreció que la pérdida urinaria de sodio era mucho «más intensa» en los pacientes que en los controles, lo que sugería una pérdida renal obligada de sal. Este autor, comprobó, así mismo, que los pacientes tenían una pérdida de potasio que, en parte, era independiente de los efectos de la aldosterona¹⁰. Un año después, Chaimowitz y cols. utilizando métodos de aclaramiento, realizaron una sobrecarga hiposalina a un paciente de 5 años con síndrome de Bartter y comprobaron que la pérdida salina era secundaria a un defecto de reabsorción distal de $ClNa$, al tiempo que existía una pérdida renal de potasio (independiente de la aldosterona, que estaba inhibida por la expansión)¹¹. Veinticuatro años después, las técnicas de biología molecular darían la razón a White y a Chaimowitz y sus colaboradores y, de paso, validaron los resultados que se obtienen con métodos de aclaramiento tras una sobrecarga hiposalina encaminados a estudiar el manejo tubular renal del cloro y del sodio.

No obstante, en las décadas de los 70 y los 80, fueron publicándose nuevas teorías patogénicas de la enfermedad, tales como una pérdida primaria renal de potasio¹², una hiperproducción del péptido natriurético atrial¹³ o una hiperactividad del sistema kaliceína-kinina¹⁴. En un artículo de 1978 firmado por Vinci y otros autores pero, también por el propio Bartter¹⁴, se sugería que los elevados niveles de bradikina observados en sujetos afectados podían ser la causa de la hipo respuesta presora a la angiotensina II descrita, como hemos indicado, en el artículo original¹.

A pesar de todo, aún faltaba por formularse otra hipótesis. En 1985, Seyberth y cols. propusieron que la hipopotasemia congénita con hipercalcúria que se observaba en niños nacidos antes de término con polihidramnios, no se debía a un síndrome de Bartter (forma neonatal), sino a un exceso primario de la síntesis renal y sistémica de prostaglandina E_2 (PGE_2) y lo denominaron síndrome de hiperprostaglandinismo E^{15} . Los autores observaron que la supresión crónica de la actividad de PGE_2 tras la administración de indometacina, corregía la mayoría de las anomalías y, por el contrario, se producía una descompensación inmediata de la enfermedad al retirar dicho fármaco. Un dato curioso es que, años después, cuando se demostró que los pacientes

diagnosticados de síndrome de hiperprostaglandinismo E eran portadores de mutaciones génicas causantes de un defecto de reabsorción tubular de $ClNa$ (generalmente, en el gen que codifica el canal ROMK), los autores que lo describieron han insistido tenazmente en conservar el nombre propuesto por ellos¹⁶⁻¹⁸.

Sea como fuere, hasta conocerse las causas de la enfermedad hace, ahora, nueve años, podían leerse artículos que declaraban que el síndrome de Bartter era «un dilema de causas y efectos»¹⁹ o el «puzzle no resuelto»²⁰.

LLEGA LA BIOLOGÍA MOLECULAR. 1996 Y 1997: LOS AÑOS «DE ORO» DEL SÍNDROME DE BARTTER

Los estudios de biología molecular y de genética realizados a partir de 1996, han permitido conocer que el síndrome de Bartter es un trastorno heterogéneo que se produce por un defecto de reabsorción tubular combinado de sodio, potasio y cloro. En condiciones fisiológicas, la reabsorción de estos iones en la rama ascendente del asa de Henle, libre de agua, es muy compleja. Un error en la función de cualquiera de las proteínas implicadas, puede causar esta tubulopatía.

En 1996, Lifton y sus colaboradores demostraron que algunos pacientes con síndrome de Bartter eran portadores de mutaciones en el gen *SLC12A1* localizado en el cromosoma 15q15-21, que codifica el cotransportador sensible a bumetanida y furosemida $Na-K-2Cl$ (*BSC1* o *NKCC2*)²¹ (Bartter tipo I) (OMIM #601678) (fig. 1).

Ese mismo año, el mismo grupo observó que otros pacientes con un cuadro clínico similar, tenían mutaciones en el gen *KCNJ1* localizado en el cromosoma 11q24-25, que codifica el canal de potasio ATP-sensible que recicla el potasio hacia la luz tubular (ROMK)^{22,16-18} (Bartter tipo II) (OMIM #241200) (fig. 1). Ambos tipos, I y II, producen una clínica muy precoz, intrauterina que, como se ha indicado más arriba, se ha denominado como síndrome de Bartter neonatal.

Al año siguiente, Lifton y cols. encontraron la causa del denominado síndrome de Bartter clásico (Tipo III) (OMIM #607364), al detectar mutaciones en el gen *CLCNKB*, localizado en 1p36, codificador de un canal renal de cloro, que a diferencia de las dos proteínas anteriores, está localizado en la membrana basolateral de las células del asa de Henle (*ClC-Kb*)²³ (fig. 1).

Al mismo tiempo, los estudios de biología molecular, permitieron distinguir claramente el síndrome

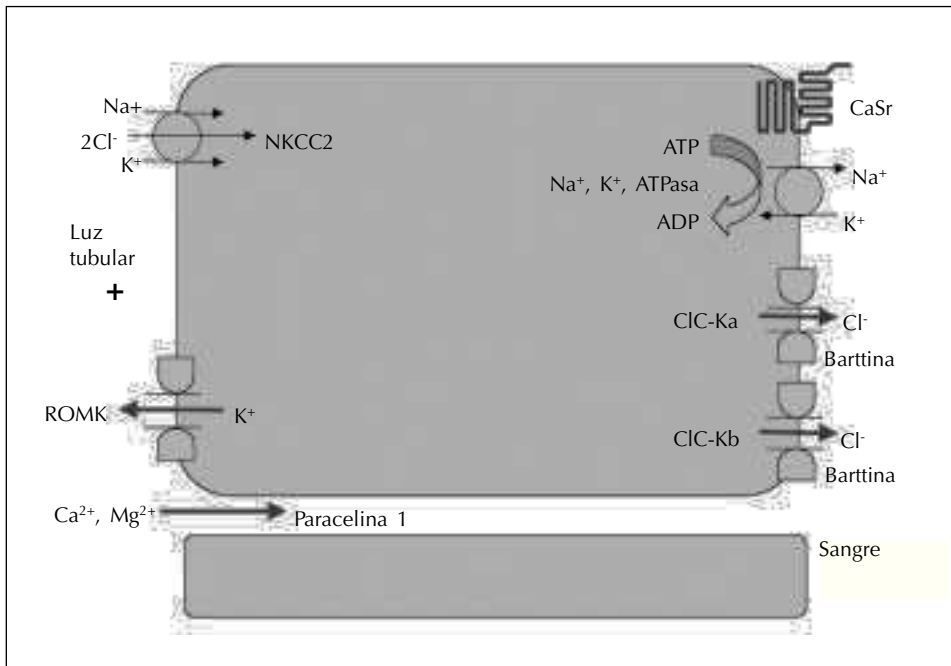


Fig. 1.—Reabsorción tubular de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle (véase el Epílogo).

de Bartter de una enfermedad con características similares, descrita por Gitelman, Graham y Welt en 1966²⁴. Estos autores publicaron las historias clínicas de tres pacientes adultos, dos de ellos hermanos, afectados de hipopotasemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica. Durante muchos años, pacientes con estas características fueron diagnosticados erróneamente de síndrome de Bartter. La presencia de hiperreninismo e hiperaldosteronismo, contribuyó a la confusión con el síndrome de Bartter clásico. A finales de los años 80, el síndrome de Gitelman se definió como una entidad distinta, distinguiéndose de aquel por el hallazgo de hipocalciuria, capacidad de concentración renal prácticamente normal, morfología glomerular renal normal en la biopsia renal y, a menudo, ausencia de síntomas con la excepción de episodios transitorios de debilidad muscular o de tetania²⁵.

En pacientes con síndrome de Gitelman o síndrome de hipopotasemia-hipomagnesemia familiar la observación tanto, de que las anomalías electrolíticas se asemejaban a los efectos producidos por la administración crónica de tiazidas²⁶, como los resultados obtenidos en los estudios de aclaramientos²⁷, apuntaron a que el defecto tubular en esta enfermedad debía residir en el transporte distal de sodio y cloro sensible a tiazidas. En efecto, ese mismo año de 1996, se estableció que el síndrome de Gitelman es producido por una reducción en el transporte de ClNa en el túbulo contorneado distal

debido a la existencia de mutaciones causantes de una pérdida de función en el gen *SLC12A3* que codifica el cotransportador de ClNa sensible a tiazidas [TSC (*thiazide sensitive cotransporter*), NCC, NCCT o ENCC1] que se localiza en el túbulo contorneado distal²⁸.

SÍNDROME DE BARTTER ASOCIADO A SORDERA NEUROSENSORIAL (TIPO IV)

Landau y cols. describieron, en 1995, cinco niños de una extensa familia beduina consanguínea, afectados de síndrome de Bartter y sordera neurosensorial. Esta asociación se ha denominado síndrome de Bartter tipo IV (BSND) (OMIM #602522)²⁹. Un análisis de ligamiento en el genoma de la familia descrita por Landau y cols., demostró ligamiento con el cromosoma 1p31³⁰. Birkenhager y cols. describieron en 2001, siete mutaciones diferentes en un gen recientemente identificado, denominado *BSND*, en 10 familias con este cuadro³¹.

El gen *BSND* codifica una proteína denominada «barttina», que contiene dos dominios α -helices transmembrana y tiene las porciones terminales, tanto la amino como la carboxi-terminal, localizadas intracelularmente³¹. La barttina se colocaliza con los canales CIC-Ka and CIC-Kb en las membranas basolaterales de los túbulos renales en las ramas ascendentes delgada y gruesa del asa de Henle (fig. 1)

y en las células de la *stria vascularis* del oído interno³². La barttina es la primera subunidad- β que se ha descrito en un canal de cloro y actúa como una subunidad esencial de los canales CIC-Ka and CIC-Kb^{31,32}. Los experimentos de co-immunoprecipitación han revelado una interacción directa proteína-proteína de la barttina con el canal CIC-Kb^{33,34}. La barttina funciona como un activador de los canales de cloro CIC-K y es necesaria para una adecuada reabsorción tubular de sal. La expresión de la barttina junto a CIC-K en oocitos de *Xenopus* incrementa la amplitud de la actividad CIC-K, cambia las propiedades biofísicas de CIC-K e incrementa su concentración en la membrana basolateral. La consecuencia de la existencia de mutaciones homocigotas en el gen *BSND* es que el cloro no puede salir de la célula y no puede ser reabsorbido en la médula interna.

Podría preguntarse acerca de la causa por la que los pacientes con síndrome de Bartter tipo III y, por tanto, con mutaciones en el gen *CLCNKB*, no tienen sordera. La razón es que en el oído interno se expresa, también el canal de cloro CIC-Ka, que compensaría la ausencia de actividad del canal CIC-Kb. En este sentido, recientemente, Schlingmann y cols. identificaron, en un paciente con pérdida renal de sal y sordera, una delección homocigota en el gen *CLCNKB* y una mutación «missense» homocigota en el gen *CLCNKA*, sin presentar mutaciones en el gen *BSND*³⁵. La indemnidad de la barttina, en este caso, no ha podido evitar la aparición de la sordera lo que denota, además, la heterogeneidad genética de los pacientes con síndrome de Bartter con sordera.

La expresividad fenotípica es variable. Así, los ocho pacientes descritos por Jeck y cols., originarios de Turquía y del Líbano, mostraban una presentación clínica homogénea que incluye parto prematuro, polihidramnios, pérdida salina renal importante, hipopotasemia, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo motor, como los pacientes con síndrome de Bartter antenatal³⁶. Todos estos pacientes tenían insuficiencia renal crónica al final del primer año de vida (16-43 ml/min/1,73 m²) y dos de ellos llegaron a insuficiencia renal terminal a los 4 y 14 años de edad, respectivamente. En cambio, los 13 pacientes pertenecientes a las primeras familias descritas de síndrome de Bartter tipo IV, originarias del Sur de Israel, no tenían un cuadro clínico tan agresivo³⁷. El aclaramiento de creatinina calculado en el subgrupo de más edad (n = 8; edad media: 8,8 \pm 1,4 años) era 95 \pm 20 ml/min/1,73m². En ese trabajo, Shalev y cols. ya indicaban que era posible una predisposición diferente para desarrollar daño renal de acuerdo a las distintas mutaciones encontradas en el gen *BSND*³⁷.

Nosotros, hemos diagnosticado dos familias procedentes del noroeste de la isla de Tenerife con un total de cinco pacientes afectados de síndrome de Bartter con sordera. No existía evidencia de parentesco entre ambas familias, aunque históricamente es una zona con altas tasas de consanguinidad. Hemos secuenciado los cuatro exones del gen *BSND* tanto en los individuos afectados como en los no afectados y hemos detectado un cambio de C a T en el nucleótido 139 en la región codificante del exon 1, común a ambas familias³⁸. La mutación produce un cambio de glicina a arginina en la posición 47 (G47R), situada en la segunda región hidrofóbica de la proteína que, probablemente, cruza la membrana. Esta mutación fue identificada, en primer lugar, por Estévez y cols., que demostró que esta mutación ocasiona una abolición de la función del canal CIC-Kb³². La evaluación de esta mutación en un sistema de coexpresión de la barttina y CLC-K demuestra una drástica reducción de la actividad del canal³². Por lo tanto, estos estudios demuestran que la mutación G47R produce un deterioro del transporte transepitelial que causa la enfermedad en individuos homocigotos. Desde el punto de vista clínico, nuestros pacientes son más similares a los descritos por Shalev y cols.³⁷ ya que, aunque de comienzo prenatal, ninguno de ellos ha desarrollado insuficiencia renal (edad: 2-21 años), no hay signos de deterioro intelectual y, al menos, los varones tienen una talla completamente normal.

EPÍLOGO

Recientemente, se ha sugerido la existencia del tipo V de síndrome de Bartter, producido por mutaciones «de ganancia de función» en el gen *CASR* que codifica el receptor sensible a calcio. Este raro cuadro cursa con hipocalcemia, déficit de secreción de hormona paratiroidea, hipopotasemia, hipomagnesemia y nefrocalcinosis^{39, 40}. La activación del receptor sensible a calcio por ese tipo de mutación, similar a lo que ocurre en la hipercalcemia, inhibe la actividad del canal ROMK y, secundariamente, reduce la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle con la consecuencia de pérdida salina, hiperaldosteronismo secundario e hipopotasemia (fig. 1).

Con los conocimientos actuales, la compleja reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle puede resumirse de la siguiente forma (fig. 1): La Na⁺,K⁺,ATPasa introduce K⁺ en la célula y extrae Na⁺ de la misma, utilizando la energía aportada por la hidrólisis del ATP. El gradiente de concentración resultante permite la acción de otro trans-

portador iónico, NKCC2 que introduce Na⁺, K⁺ y Cl⁻ desde la luz tubular al interior de la célula (mutaciones en el gen que codifica NKCC2 son las causantes del síndrome de Bartter tipo I). Para que NKCC2 sea más eficaz, se precisa que la luz tubular sea positiva por lo que sale K⁺ de la célula (se recicla) mediante la acción del canal ROMK (mutaciones en el gen KCNJ1 que codifica este canal son las causantes del síndrome de Bartter tipo II). El Cl⁻ sale de la célula gracias a la mediación de los canales CIC-Ka y CIC-Kb (mutaciones en el gen *CLCNKB* que codifica el canal CIC-Kb son las causantes del síndrome de Bartter tipo III). Para que CIC-Ka y CIC-Kb actúen, se precisa la actividad de una subunidad-β denominada *barttina* (mutaciones en el gen que codifica esta subunidad son las causantes del síndrome de Bartter tipo IV que cursa con sordera; este tipo se puede producir, así mismo, si existen mutaciones homocigotas en los genes *CLCNKA* y *CLCNKB*). La activación del receptor sensible a calcio por elevadas concentraciones de calcio extracelular, inhiben la actividad del canal ROMK. En consecuencia, mutaciones activadoras o de «ganancia de función» del gen que codifica ese receptor son las causantes del denominado síndrome de Bartter tipo V. En circunstancias normales, al ser la luz tubular positiva, por efecto de gradiente, se permite la reabsorción intercelular de calcio y magnesio, gracias a la acción de la paracina-1 (claudina-16). Mutaciones en el gen que codifica esta proteína causa la *hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis*, pero ésta es ya otra historia.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo en nuestro laboratorio ha sido financiado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud FUNCIS (proyecto PI 40/02) y por la Sociedad Canaria de Pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC, Diller E: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 33: 811-828, 1962.
- Camacho AM, Blizzard RM: Congenital hypokalemia of probable renal origin. A newly described entity due to an inherited metabolic defect. *Am J Dis Child* 103: 535-555, 1962.
- Laragh JH, Cannon PJ, Ames RP: Interaction between aldosterone secretion, sodium and potassium balance, and angiotensin activity in man: studies in hypertension and cirrhosis. *Can Med Assoc J* 90: 248-256, 1964.
- Johnston CI, Jose AD: Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hyperaldosteronism. *J Clin Invest* 42: 1411-1420, 1963.
- Küchel, Horoky K, Pazourek M, Gregorova I: Pressor hyporeactivity to angiotensin Addison's disease. *Lancet* 2: 1316-1317, 1964.
- Trygstad CW, Mangos JA, Bloodworth JM Jr, Lobeck CC: A sibship with Bartter's syndrome: failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. *Pediatrics* 44: 234-242, 1969.
- Cannon PJ, Leeming JM, Sommers SC, Winters RW, Laragh JH: Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a re-evaluation of the pathophysiology. *Medicine (Baltimore)* 47: 107-131, 1968.
- Royer P. Síndrome de Bartter. En: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. *Nefrología Pediátrica* (ed. esp.). Barcelona: Ed. Toray: 40-43, 1975.
- Gall G, Vaitukaitis J, Haddow JE, Klein R: Erythrocyte Na flux in a patient with Bartter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 562-567, 1971.
- White MG: Bartter's syndrome. A manifestation of renal tubular defects. *Arch Intern Med* 129: 41-47, 1972.
- Chaimovitz C, Levi J, Better OS, Oslander L, Benderli A: Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. *Pediatr Res* 7: 89-94, 1973.
- Costello J, Bourke E: Bartter's syndrome. The case for a primary potassium-losing tubulopathy: discussion paper. *J R Soc Med* 76: 53-56, 1983.
- Tunny TJ, Higgins BA, Gordon RD: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in man in primary aldosteronism, in Gordon's syndrome and in Bartter's syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 13: 341-345, 1986.
- Vinci JM, Gill JR Jr, Bowden RE, Pisano JJ, Izzo JL Jr, Radfar N, Taylor AA, Zusman RM, Bartter FC, Keiser HR: The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest* 61: 1671-1782, 1978.
- Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kuhl PG, Mehls O, Schärer K: Congenital hypokalemia with hypercalcemia in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 107: 694-701, 1985.
- Derst C, Wischmeyer E, Preisig-Muller R, Spauschus A, Konrad M, Hensen P, Jeck N, Seyberth HW, Daut J, Karschin A: A hyperprostaglandin E syndrome mutation in Kir1.1 (renal outer medullary potassium) channels reveals a crucial residue for channel function in Kir1.3 channels. *J Biol Chem* 273: 23884-23891, 1998.
- Jeck N, Derst C, Wischmeyer E, Ott H, Weber S, Rudin C, Seyberth HW, Daut J, Karschin A, Konrad M: Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int* 59: 1803-1811, 2001.
- Peters M, Ermert S, Jeck N, Derst C, Pechmann U, Weber S, Schlingmann KP, Seyberth HW, Waldegger S, Konrad M: Classification and rescue of ROMK mutations underlying hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 64: 923-932, 2003.
- Bourke E, Delaney V: Bartter's syndrome - a dilemma of cause and effect. *Nephron* 27: 177-186, 1981.
- Clive DM: Bartter's syndrome: the unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis* 25: 813-823, 1995.
- Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalcemia, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13: 183-188, 1996.
- Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK1. *Nat Genet* 14: 152-156, 1996.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakaloglu A, Rodríguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Tay-

- lor CM, Pilz D, Brem A, Trachtman H, Griswold W, Richard GA, John E, Lifton RP: Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 17: 171-178, 1997.
24. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79: 221-235, 1966.
 25. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M: Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1: 465-472, 1987.
 26. Gesek FA, Friedman PA: Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 90: 429-438, 1992.
 27. Sutton RAL, Marichak V, Halebe A, Wilkins GE: Bartter's syndrome: Evidence suggesting a distal tubular defect in a hypocalciuric variant of the syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 18: 43-51, 1992.
 28. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30, 1996.
 29. Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R: Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 59: 454-459, 1995.
 30. Brennan TMH, Landau D, Shalev H, Lamb F, Schutte BC, Walder RY, Mark AL, Carmi R, Sheffield VC: Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. *Am J Hum Genet* 62: 355-361, 1998.
 31. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf E-M, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad D, Landau D, Knoers NVAM, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F: Mutation of *BSND* causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nature Genet* 29: 310-314, 2001.
 32. Estévez R, Boettger T, Stein V, Birkenhäger R, Otto E, Hildebrandt F, Jentsch TJ: Barttin is a Cl⁻ channel β -subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 414: 558-561, 2001.
 33. Waldegger S, Jeck N, Barth P, Peters M, Vitzthum H, Wolf K, Kurtz A, Konrad M, Seyberth HW: Barttin increases surface expression and changes current properties of ClC-K channels. *Pflugers Arch* 444: 411-418, 2002.
 34. Hayama A, Rai T, Sasaki S, Uchida S: Molecular mechanisms of Bartter syndrome caused by mutations in the *BSND* gene. *Histochem Cell Biol* 119: 485-493, 2003.
 35. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, Seyberth HW, Waldegger S: Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 350: 1314-1319, 2004.
 36. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, Vollmer M, Klaus G, Leonhardt A, Seyberth HW, Konrad M: Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 108: E5, 2001.
 37. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D: The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatrics* 112: 628-633, 2003.
 38. Flores C, Luis Yanes MI, Gallego Mora-Esperanza E, García-Nieto V, Claverie-Martín F: Molecular study of two families with Bartter's syndrome with neurosensorial deafness. *Pediatr Nephrol* 20: C14, 2005.
 39. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T: Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 360: 692-694, 2002.
 40. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Dechaux M, Miller RT, Antignac C: Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *Am Soc Nephrol* 13: 2259-2666, 2002.