



Variabilidad clínica del síndrome de Gitelman

A. Molina, C. Mon, A. Oliet y M. Ortiz

Nefrología. Hospital Severo Ochoa. Madrid.

Sr. Director:

Las tubulopatías pierde sal hipopotasémicas son un grupo heterogéneo con características comunes: herencia autonómica recesiva, pérdida renal de sal, alcalosis metabólica e incremento de los niveles de renina y aldosterona con normotensión.

Han sido descritos tres fenotipos clínicos diferentes: el síndrome de Bartter prenatal, síndrome de Bartter clásico y síndrome de Gitelman^{1,2}, aunque en ocasiones se han publicado casos de pacientes con características clínicas intermedias entre dichos cuadros.

Presentamos el caso de un paciente con hipopotasemia severa y repercusión electrocardiográfica y neurológica secundaria a síndrome de Gitelman, aunque con normomagnesemia. El enfermo, varón de 35 años, acudió nuestro centro por un cuadro de debilidad muscular severa en extremidades y cuello.

La exploración física mostró una tensión arterial de 110/60 con una frecuencia cardíaca de 60/minuto. A nivel neurológico, presentaba debilidad en flexo-extensión y rotación de cuello.

Se efectuó analítica que evidenció: glucosa 108 mg/dl, creatinina 0,93 mg/dl, sodio 138 mEq/l, potasio (K) 1,6 mEq/l, CK 2.557 U/l (N 30-160), CK-MB 66,5 U/L, fósforo 2,2 mg/dl, magnesio 2,2 mg/dl (N 1,8-2,5). La gasometría venosa mostró: pH 7,44, bicarbonato 34 mmol/l y exceso de bases 8,6 mmol/l. Los iones en orina fueron: sodio 15 mmol/l (N mayor de 10), potasio 16 mmol/l (N mayor de 20) y cloro 82 mmol/l (N mayor de 20). Mantuvo diuresis espontánea entre 150 y 200 ml/hora.

Se efectuó a su llegada un EKG que presentaba descenso del segmento ST y onda T más llamativamente en derivaciones izquierdas, así como la presencia de onda U y algunos extrasístoles ventriculares.

Ante las cifras tan bajas de potasio y la presencia de repercusión neurológica y cardíaca se comenzó con aporte de potasio iv, con muy lenta recuperación en sus niveles, Posteriormente, 24 horas más tarde habían aumentado a 1,9 mEq/l con desaparición de la clínica y corrección de las alteraciones electrocardiográficas. Durante los días siguientes, se continuó con aporte de K iv y a partir del séptimo día de ingreso se añadió al tratamiento espironolactona a dosis de 50 mEq día. Con ello las cifras de K experimentaron una lenta recuperación encontrándose en el momento del alta con 2,8 mEq/l. La evolución de los iones en orina, mostró como a partir de las primeras 24 horas en que el paciente presentaba K urinario bajo, se normalizaron las pérdidas urinarias.

Simultáneamente durante estos días se realizaron determinaciones de magnesio: 2,2 y 1,8 mg/dl (N 1,8-2,5), TSH 2,96 UI/ml, cortisol 9 mcg/dl (N 8-25), la renina y la aldosterona estaban aumentados con un patrón de hiperaldosteronismo secundario: renina 29 mg/ml/h (N 0,4-2,3) y aldosterona 572 pg/ml (N 40-310). Las eliminaciones urinarias de 24 horas realizadas al 4 día de ingreso mostraron: K 182 mmol/d (N 25-125), Cl 170 mmol/d (N 110-250), Na 120 mmol/d (40-220), Ca 45 mg/d (100-250), Mg 72,96 mg/d (N 50-120).

Ante la sospecha de que pudiera tratarse de toma oculta de diuréticos tiacídicos o de asa, se realizó determinación de urinaria de los mismos, resultando negativa. Por tanto, ante el probable diagnóstico de síndrome de Gitelman sin hipomagnesemia se inició tratamiento con AINES (indometacina a dosis de 100 mg/día). Con ello, más el incremento en la dosis de diurético ahorrador de K, el paciente ha mantenido cifras de K entre 3 y 3,2 mEq/l.

Por la forma brusca de presentación, se pensó inicialmente en una parálisis periódica hipopotasémica, pero la rápida normalización de los iones urinarios con una mínima elevación de K sérico, así como la ausencia de antecedentes familiares y una TSH normal, descartaron dicho diagnóstico^{3,4}. En cuanto a otras causas de hipopotasemia por redistribución (hipotermia, β -adrenérgicos...) fueron descartadas por la anamnesis y la evolución clínica.

Correspondencia: Álvaro Molina Ordás
Servicio de Nefrología
Hospital Severo Ochoa
Avenida de Orellana, s/n
28911 Leganés (Madrid)
E-mail: alvaromordas@hotmail.com

Al ingreso, la presencia de sodio urinario bajo con cloro normal, junto con los datos de la anamnesis descartaron la posibilidad de pérdidas gastrointestinales⁶⁻⁸. Al cursar con alcalosis metabólica, normotensión, renina y aldosterona altas, el diagnóstico diferencial se estableció entre: diuréticos de asa/tiacidas, Gitelman o Bartter. La determinación negativa en orina de los primeros hacía poco probable este diagnóstico. Por la presentación clínica establecimos el diagnóstico de síndrome de Gitelman, ya que se presenta en edad adulta, la sintomatología predominante es debilidad muscular, tetania, astenia...; sin embargo el síndrome de Bartter se manifiesta típicamente en la infancia, asocia retraso del crecimiento y la clínica dominante es la pérdida de sal y agua, más que la debilidad muscular. Por ello, nos inclinábamos a pensar que se trataba de un síndrome de Gitelman aunque cursaba sin hipomagnesemia.

Existen tres entidades bien diferenciadas dentro de las tubulopatías pierde sal: el síndrome de Bartter prenatal, el síndrome de Bartter clásico y Gitelman⁹⁻¹¹. Su patogenia ha sido descrita en los últimos años; así, se han encontrado dentro del síndrome de Bartter prenatal dos variantes^{1,2} causados por mutaciones en el receptor NKCC2 (transportador de Na, K, Cl) y ROMK (transportador de salida de K de las células tubulares del asa ascendente de Henle) respectivamente. Los cromosomas donde se sitúan ambos genes son el 15q15 para el Bartter tipo I y el 11q24/25 para el Bartter tipo II^{12,13}.

En el caso del Bartter clásico, la mutación radica en el receptor del canal basolateral ClC-Kb que permite la salida de Cl de la célula, se encuentra codificado por el cromosoma 1 p36^{1,11,14,15}. En el síndrome de Gitelman el defecto radica en el canal NCCT, encargado de la reabsorción de Na y Cl del túbulo contorneado distal (codificado en el cromosoma 16q13)¹⁶.

Algunos trabajos han mostrado que la relación fenotipo genotipo no es tan evidente, de tal modo que pueden existir casos con características intermedias.

Por un lado algunos autores han descrito casos en los que se ha producido una transición de características fenotípicas de un síndrome a otro. Así, Jeck cita 3 pacientes portadores de mutaciones en ClC-Kb cuyas características clínicas fueron transformándose de síndrome de Bartter a Gitelman a lo largo del tiempo¹⁷. En esta línea, deben situarse los trabajos de Konrad y Peters. Inciden en la idea que en mutaciones ClC-Kb puedan cursar síndromes que clínicamente recuerden a Bartter y a Gitelman¹⁸.

Más sorprendente quizá resulta el estudio de Shi Hual y cols. realizado en dos familias portadoras de mutación en el canal NCCT del túbulo contorneado distal, donde encontraron sólo 5 de los 13 miem-

bros de las familias afectados (3 mujeres y 2 hombres). Pero, mientras las mujeres tenían un síndrome de Gitelman completo, los varones cursaban con normomagnesemia y la presentación clínica era mucho más abrupta, con cifras de potasio menores (1,8 mEq/l) que en el caso de las mujeres (2,8, 2,6 y 3 mEq/l respectivamente)¹⁹.

Por tanto, estos estudios demuestran que el síndrome de Gitelman no puede considerarse un trastorno genético homogéneo y quizá el amplio grado de variabilidad en la presentación clínica pueda estar motivado por la presencia de otras rutas alternativas para la salida del Cl de la célula del TCD.

BIBLIOGRAFÍA

- Zelikovic, I: Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1696-700, 2003.
- Cole DE, Quamme GA. Inherited disorder of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 11: 1937-47, 2000.
- Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM: Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 159: 601-6, 1999.
- Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS: Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 89: 463-8, 1996.
- Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD: Prior treatment with diuretic augments the hypokalaemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 86: 653-7, 1989.
- Pérez GO, Oster JR, Rogers A: Acid-base disturbances in gastrointestinal diseases. *Dig Dis Scd* 32: 1033-43, 1987.
- Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM: Metabolic mimicry of Barter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations. *Am J Med* 66: 361-3, 1979.
- Reimann D, Gross P: Chronic diagnosis resistant hypokalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2957-61, 1999.
- Jeck N, Konrad M, Hess M, Seyberth HW: The diuretic and Bartter-like-salt-losing-tubulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 15: 19-20, 2000.
- Paters M, Jeck N, Reinalter S: Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalaemic salt-losing-tubulopathies. *Am J Med* 112: 183-90, 2002.
- Guay-Woodford L: Bartter Syndrome unveiling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 105: 151-161, 1998.
- Jeck N, Derst C, Wischmeyer E: Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int* 59: 1803-11, 2001.
- Seyberth, HW, Rascher W, Schweer H, Kuhl PG, Mehls O, Scharer K: Congenital hypokalaemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 107: 694-701, 1985.
- Simon DB, Karet FE, Rodríguez Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed in mutations by the K channel ROMK. *Nat Genet* 14: 152-6, 1996.
- Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendoca E, Stone R, Schurman S, Nayir A, Alpay H, Bakaloglu A, Rodríguez-Soriano J, Morales JM, Sanjad SA, Taylor 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: 171-8, 1997.

A. MOLINA y cols.

16. 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 hypokalaemia alkalosis is caused by mutations in the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30, 1996.
17. Jeck N, Konrad M, Peters M, Webers S, Bonzel KE, Seyberth HW: Mutations in the chloride channel gene CLCNKB leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediat Res* 48: 754-8, 2000.
18. Peters M, Jeck N, Reinhalter S, Leonhardt A, Tonshoff B, Klaus GG, Konrad M, Seyberth HW. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalaemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med* 112: 183-90, 2002.
19. Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML: Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am J Kidney Dis* 43: 304-12, 2004.