

CASO CLINICO***A PROPÓSITO DE UNA TUBULOPATÍA CONGÉNITA: SÍNDROME DE BARTTER, Y SU DIAGNÓSTICO EN VENEZUELA.***

* Amizaday Romero Tortorici; * Oriana Salazar Berrio; * María González Hernández; * Astrix Marieni Llovera; * Esthela García Rivero; * Nersis Arrieta Rivero; * Dorangela López Ramírez; ** Pedro Estrada Corona.

Palabras Clave: Bartter. Hipokalemia. Hipercalcemia. Alcalosis. Hiperaldosteronismo.

RESUMEN

El Síndrome de Bartter es un trastorno autosómico recesivo, en el que existe un defecto en la reabsorción de cloro y sodio en la rama ascendente del asa de Henle, resultando en pérdida de sal, hipokalemia, alcalosis metabólica e hipercalcemia; es una forma de hiperaldosteronismo secundario y tiene como síntomas guías, falla en la alimentación, poliuria, retardo del crecimiento y tensión normal. Bartter et al. reportaron diferentes formas de presentación: neonatal (tipo 1 y 2), clásico (tipo 3) y con sordera neurosensorial (tipo 4). En el 2002, se describió la existencia del tipo 5, de herencia autosómica dominante, con déficit de hormona paratiroidea. El síndrome de Gitelman presenta alteración del canal de cloruro de sodio del túbulo proximal, sus síntomas son similares a los de Bartter pero en menor intensidad, además de cursar también con hipocalciuria, constituyendo así un diagnóstico diferencial. Se describe caso de un preescolar masculino, de 3 años edad, con hipokalemia, megauréter obstructivo bilateral, nefropatía por depuración nutricional, talla baja, parasitosis intestinal, normotenso, delgado y con un dismorfismo facial característico de Síndrome de Bartter. El diagnóstico de enfermedades genéticas constituye un verdadero reto en Venezuela, hallazgos en la historia clínica pueden ser decisivos a la hora de establecer un diagnóstico conciso, nuestro objetivo a través de la presentación de este caso clínico es agrupar las bases científicas suficientes que sustentaron el diagnóstico de esta rara entidad.

ON PURPOSE OF A CONGENITAL TUBULOPATHY: BARTTER SYNDROME, AND ITS DIAGNOSIS IN VENEZUELA.

KEY WORDS: Bartter. Hypokalemia. Hypercalcemia. Alkalosis. Hyperaldosteronism

ABSTRACT

Bartter syndrome is an autosomal recessive disorder in which there is a defect in the reabsorption of sodium and chloride in the ascending limb of the loop of Henle, resulting in salt wasting, hypokalemia, metabolic alkalosis and hypercalcemia; it is a form of secondary hyperaldosteronism and has as guide symptoms, feeding's failure, polyuria, growth retardation and normal blood pressure. Bartter et. al. reported different forms of presentation: neonatal (type 1 and 2), classic (type 3) and with sensorineural deafness (type 4). In 2002, it was described the existence of a type 5, autosomal dominant's inheritance with parathyroid hormone deficit. Gitelman syndrome presents alteration of the proximal tubule's sodium chloride channel, Its symptoms are similar to Bartter but less intense plus also presents with hypocalciuria, thus constituting a differential diagnosis. It is described case of a male preschooler, 3 years old, with hypokalemia, bilateral obstructive megaureter, nephropathy for nutritional depuration, low height, intestinal parasitosis, normotensive, thin and with facial dysmorphism characteristic to Bartter Syndrome. The diagnosis of genetic diseases is a real challenge in Venezuela, findings in the medical record can be decisive in establishing a concise diagnosis, our objective through the presentation of this case is grouping scientific basis's sufficient to support the diagnosis of this rare entity.

* Estudiante – Investigador de la Unidad de Genética Médica, socio activo de la sociedad científica federada AIDECITH del Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado del estado Lara, Venezuela.

** Asesor. Mg. Sc. en Genética Médica. Especialista en Anatomía Patológica y Dr. En Ciencias Médicas, asociado a la Unidad de Genética Médica, Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado del estado Lara, Venezuela. Autor Responsable; Amizaday Romero Tortorici. Departamento de Genética, Decanato de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Av. Libertador, Barquisimeto, Municipio Iribarren, Estado Lara, Venezuela. Correo Electrónico: amizurro@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Bartter abarca varios trastornos de herencia autosómica recesiva, con alteración en la reabsorción de Cl^- y Na^+ en la pars gruesa del asa ascendente de Henle¹; así un error en una de las proteínas implicadas en este proceso, causa esta tubulopatía². Cursa con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (hiperaldosteronismo e hiperreninemia), presión arterial normal, pérdida de sal, hipokalemia, alcalosis metabólica e hipercalciuria^{1, 2, 3}. Se ha subdividido en 5 tipos de acuerdo al defecto genético y fenotipo: Tipo 1 con anomalía del cotransportador Na-K-2Cl o NKCC2 (cromosoma 15q 15-21), encargado de la reabsorción del NaCl filtrado (30%), explicando la pérdida renal del mismo; la hipercalciuria se debe a que el 25% del Ca^{++} filtrado es reabsorbido acoplado con la actividad de éste cotransportador; tipo 2 con anomalía del canal de K^+ ATP-sensible o ROMK (cromosoma 11q 24-25), encargado del reciclaje de K^+ , entonces la baja concentración de K^+ no permite la actividad Na-K-2Cl ². Estas dos variantes se denominan síndrome de Bartter neonatal, caracterizado por polihidramnios, parto prematuro, deshidratación grave episódica, hipercalciuria y nefrocalcinosis precoz^{2, 4}. El tipo 3 o clásico, expresa daño del canal de Cl^- renal: ClC-Kb (cromosoma 1p36), donde existe menor reabsorción tubular de NaCl ; pero existe otro canal de Cl^- (ClC-Ka), lo que explica la menor pérdida de NaCl , de Ca^{++} y menor probabilidad de nefrocalcinosis que en la variante neonatal; los síntomas inician durante los primeros 2 años de vida, incluyen poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal y retraso de crecimiento e intelectual^{2, 4}. El tipo 4 con sordera neurosensorial, hay alteración de la proteína Barttin BSND (cromosoma 1p31); necesaria para la funcionalidad de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb ⁵. En el 2002, se describió la existencia del tipo 5, de herencia autosómica dominante². Relatamos un caso diagnosticado en la Unidad de Genética Médica, de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, con la finalidad de informar e incentivar la investigación acerca del Síndrome de Bartter, el cual es poco común, y transmitiremos la experiencia adquirida sobre el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente preescolar masculino, de 3 años y 9 meses de edad, producto de gesta simple a término, que acude a consulta del Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga”, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, el 6 de Octubre de 2011; con enfermedad actual desde el 21 de Julio de 2011, caracterizado por fiebre intermitente, cuantificada a 39°C que cede con antipiréticos y recidiva 2 días después, recibe tratamiento antibiótico en múltiples oportunidades; asocia aumento de volumen abdominal por lo que acude a consulta externa de nefrología de dicho hospital, en vista de clínica es referido a este centro para su evaluación y diagnóstico. Paciente con sueño nocturno de 9 horas con despertares en número de 4 por alimentación; con antecedente de parasitosis intestinal hace un mes, tratada parcialmente; ameritó hospitalización hace 2 años para corrección de hernia umbilical e inguinal; posee hermano que padece de litiasis renal, madre niega consanguinidad con el padre del niño.

Examen Físico: Peso: 9.7 Kg., Talla: 90 cm., frecuencia cardíaca: 105 lpm, frecuencia respiratoria: 28 rpm, presión arterial: 99/63 mmHg, temperatura: 37 grados centígrados; paciente en regulares condiciones generales. Facies con frente prominente, ojos grandes y orejas protuberantes (fig. 1). Cardiopulmonar: ruidos cardíacos rítmicos normofonéticos sin soplos, se auscultó ruidos respiratorios tenues bilaterales. Abdomen globoso, ruidos hidroaéreos presentes, circunferencia abdominal de 49 cm, timpánico. Neurológico: consciente, orientado en los tres planos.

Paraclínicos: se realiza hematología completa y química sanguínea el 07/10/11, electrolitos séricos el 11/10/11 (tabla 1); uroanálisis el 14/10/11 (tabla 2) y gasometría venosa el 15/10/11 (tabla 3). Se realiza interconsulta con nutrición el 21/10/11, donde se estima un peso ideal de 12.6 Kg y se indica una dieta completa hiposódica de protección renal. Se practicó ultrasonido renal de alta resolución el 13/10/11 donde se concluye: enfermedad parenquimatosa renal grado II bilateral; hidroureteronefrosis grado I bilateral. El 20/10/11 se realiza una urografía de eliminación que concluye ureterohidronefrosis bilateral. Un diagnóstico diferencial planteado es el síndrome de Gitelman, de herencia autosómica recesiva, que cursa igualmente con a hipokalemia, con mayor frecuencia hipomagnesemia y contrario al síndrome de Bartter, con hipocalciuria, se presenta a mayor edad (escolar-adultez); donde las cifras de

presión arterial son bajas en comparación con la población promedio y predominan los síntomas neuromusculares (debilidad muscular, calambres, parestesias), que escasamente se presentan en el síndrome de Bartter^{2, 6}. Otro diagnóstico diferencial es la acidosis tubular renal distal tipo I que se manifiesta clínicamente antes de los tres primeros años de vida, con episodios repetidos de vómitos, estreñimiento y escasa ganancia ponderal. Puede presentarse también poliuria, facilidad para la deshidratación, hipercalciuria y nefrocalcinosis precoz; pero cursa con acidosis metabólica hiperclorémica^{7, 8}. El paciente conserva la capacidad de concentración urinaria y tasa de filtración glomerular (calculada mediante fórmula de Schwartz); en la gasometría se evidencian niveles normales de bicarbonato con leve elevación del pH

venoso, llama la atención la cifra de presión arterial diastólica en el percentil 95. Los padres niegan consanguinidad, pero evidenció isonimia entre ellos, por lo que se indica la realización en mapa genealógico de ambos, con la finalidad de identificar un posible antecesor común. Para la fecha (octubre 2011) tratado con gluconato potásico en tabletas, 5 mEq cada 6 horas. En el mes de noviembre acude nuevamente a consulta de nefrología, con control sérico de K⁺ (14/11/11) en 1,9mEq/L, por lo que se ajusta el tratamiento con cloruro de potasio 3,8 mEq cada 6 horas y gluconato de potásico 5mEq cada 8 horas. La madre del niño no fue consecuente en la consulta y se perdió el seguimiento del Paciente para evaluar respuesta al nuevo tratamiento y evolución ponderal-estatural.

Tabla1. Resultados de: hematología completa, química sanguínea y electrolitos séricos.

Parámetro	Resultado	Valor de Referencia
Eritrocitos	5,53 10 ⁶ /mm ³	4,29 – 5,6 10 ⁶ /mm ³
VCM	65 fL	73 – 87 fL
HCM	20,2pg	30-35 pg
CHCM	31,3 g/dL	28 – 32g/dL
Plaquetas	474 10 ³ /mm ³	150 – 450 10 ³ /mm ³
Leucocitos	12300/mm ³	6000 – 15000/mm ³
Neutrófilos	59,5 %	30 – 50%
Linfocitos	25,4 %	40 – 60%
Monocitos	14,2%	1 – 6%
Eosinófilos	0,7%	1 – 5%
Basófilos	0,2%	0 – 1%
Hemoglobina	11,2 g/dL	11 – 14g/dL
Hematocrito	36,7 %	34 – 42%
*Potasio sérico	1,65 mEq/L Na	3,5 – 5,1mEq/L
*Sodio sérico	133 mEq/L	135 – 145 mEq/L
*Cloro sérico	89 mEq/L	96 – 106mEq/L
*Calcio sérico	7,3 mg%	8,5 – 10,5mg%
Magnesio sérico	2,4 mEq/L	1,6 – 2,5 mEq/L
Urea sérica	17,5 mg/dL	14 – 36 mg/d
Creatinina sérica	0,36 mg/dL	0,3 – 1 mg/dL.
*Proteínas séricas totales	7,16 g%	6,1 – 7,9 g%
Albumina sérica	4,91 g%	3,5 – 4,8 g%

Tabla 2. Resultados de uroanálisis y gasometría venosa.

Parámetro	Resultados	Referencia
Color	Amarillo	Límpido
Aspecto	Ligeramente turbio	Amarillo
Densidad	1010 g/L	1005 – 1030 g/L
PH	7	4,5 – 8,5
Albúmina	Indicios	Ausente
Bacterias	Escasas	Ausente*
Leucocitos	1 – 2 por campo	< 5 por campo
pH	7,47	,33 – 7,43
*pCO ₂	36,6 mmHg	38 – 50 mmHg
pO ₂	46,5 mmHg	30 – 50 mmHg
HCO ₃	26,1 mmol/L	23-27 mmol/L
BE	2,5 mmol/L	-3 a +3 mmol/L

Figura 1. Facies del paciente.



DISCUSIÓN

En el caso de dos hermanas venezolanas con síndrome de Bartter, reportados por Revilla et al. (2009), se registra el acceso al estudio de genética molecular realizado en España, para el diagnóstico definitivo de ésta tubulopatía ⁹. Sin embargo actualmente, en nuestro país no contamos con la ventaja de la genética molecular, al carecer de medios idóneos para la conservación y transporte de las muestras; por lo que elaboramos un diagnóstico basado firmemente en aspectos clínicos y paraclínicos de éste síndrome, sin que carencia de las pruebas de genética molecular constituya una traba. Así pues, tenemos el deber de diagnosticar en base a la clínica del paciente y resultados paraclínicos como método confirmatorio, para establecer una terapéutica adecuada, que permita la recuperación pondo-estatural del niño, evite la progresión del cuadro clínico y aparición de enfermedad renal terminal o complicaciones cardíacas ^{9,10}. En América Latina se cuenta con múltiples estudios paraclínicos, que sin ser específicos para éste síndrome, asociados a la clínica y antecedentes del paciente, orienta hacia un diagnóstico bastante preciso; Serna y cols. (2009) señalan entre ellos, densidad urinaria disminuida (tipos 1 y 2) o normal (tipo 3); aumento en la fracción de excreción de Ca^{++} , Na^+ , Cl^- y K^+ ; alcalosis metabólica con hipokalemia e hipocloremia; hiperreninemia, que en muchos casos está acompañada con aumento en los niveles de aldosterona y prostaglandina E; y en el período prenatal alto contenido de Cl^- en el líquido amniótico con niveles normales de Na^+ , K^+ , Ca^{++} y prostaglandina E ⁵. De estas alteraciones señaladas por Serna y cols., nuestro paciente presenta hipokalemia e hipocloremia; las pruebas de excreción urinaria de electrolitos por lo general no son accesibles económicamente al paciente que acude al servicio de salud pública, ya que su mayoría se hacen en medios privados. En Europa, García et al. (2011) señalan pruebas farmacológicas para el diagnóstico diferencial con síndrome de Gitelman, basándose en la simulación que representan el síndrome de Bartter y Gitelman al uso prolongado de furosemida y tiazidas respectivamente; pudiendo diferenciarse porque en el primero hay una respuesta natriurética abolida tras la administración de furosemida y en la segunda, esa respuesta natriurética está anulada después de la administración de tiazidas ². No se realizaron en éste paciente. La biopsia renal, aunque demuestra la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular

(no patognomónica de este cuadro), no es necesaria para confirmar el diagnóstico ^{5, 10}, por lo que no se indicó en nuestro paciente. De Paiva et al. (2008) relatan dos casos de mujeres brasileñas a las que se les diagnóstico síndrome de Bartter en la adultez, con antecedentes de hipokalemia, síntomas neuromusculares y escaso desarrollo pondo-estatural; y quienes a diferencia de nuestro caso, presentaron hipomagnesemia y alcalosis metabólica franca; para el momento del diagnóstico una de ellas presentó deterioro de la función renal y litiasis renal, y la otra extrasístoles ventriculares ¹⁰. Nuestro caso tuvo una edad de diagnóstico común según describe la literatura ^{2, 4}, a pesar de esto se demuestra que en la adultez, ante la presencia de hipokalemia, no se debe excluir el diagnóstico de este trastorno ¹⁰. López y Galán, reportan el caso de un neonato colombiano con síndrome de Bartter que presentó distensión abdominal, hiponatremia e hipokalemia persistente al tratamiento con suplementos orales de potasio, similar al caso presentado, diferenciándose en la edad de presentación ¹¹. López et al. (2011) presentan el caso de un lactante de 14 meses de edad en Colombia, con vómito, astenia, adinamia y déficit pondo-estatural; que cursa con las mismas alteraciones hidroelectrolíticas que nuestro caso: hipokalemia, hiponatremia e hipocloremia, con calcemia no estudiada, a quien se le diagnóstica síndrome de Bartter compatible con el tipo 3, sin uso de pruebas de genética molecular; tratado con suplementos de potasio y a diferencia de nuestro caso se le adiciona diuréticos ahorradores de potasio ¹². En un estudio observacional descriptivo realizado por Maia et al. (2011), se evidenció el impacto positivo del tratamiento con suplementos de K^+ y Mg^{++} , AINES, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I y espironolactona, sobre el perfil metabólico y el desarrollo/recuperación pondoestatural de 10 niños con síndrome de Bartter controlados en el ambulatorio de Tubulopatías de Universidade Federal de São Paulo, recalcando la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz para evitar el retraso pondo-estatural y la enfermedad renal crónica ¹³. Respaldamos la importancia de la investigación de este síndrome ante la presencia de hipokalemia, poliuria, polidipsia y manifestaciones neuromusculares, tanto en edades pediátricas como en la adultez; para prevenir las complicaciones del no tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico ¹³, precisamente las alteraciones hidroelectrolíticas tipo hipokalemia, hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia, unido a la edad de presentación; a pesar de que los

síntomas no fueron tan amplios como describe la literatura pudiéndose evidenciar en el niño la polidipsia y distensión abdominal probablemente secundario a hipokalemia; el escaso desarrollo pondo-estatural (peso y talla por debajo del percentil 3) y dismorfismo facial, nos orientaron hacia el diagnóstico de Síndrome de Bartter, y fueron hallazgos decisivos que junto a los paraclínicos y la terapéutica exitosa nos permitieron dejar en segundo plano el diagnóstico por biología molecular y demás pruebas genéticas específicas como método diagnóstico y confirmatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johns Hopkins University School of Medicine [Internet]. Baltimore (MD): Online Mendelian Inheritance in Man. c1985. MIM number: {#607364} - [updated 2005 Nov 17- cited 2014 Jun 12]. Available from: <http://omim.org>.
2. García V, Yanes M, Claverié F. Síndrome de Bartter y enfermedades afines. *Revista nefrología. Organo Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*. Mar 2011; 2(1): [6673]. doi: 10.3265/Nefrologia Suplemento Extraordinario. pre 2011.Mar.10908. [citado 05 Ago 2014].
3. Zamorano M; Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Tubulopatías. Curso Precongreso XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica. *Boletín de Pediatría* [Internet]. 2011 [citado 09 Ago 2014]; 51(215): [67 – 72]. Disponible: http://www.sccalp.org/documents/0000/1715/BolPediatr2010_51_067-072.pdf.
4. Avendaño H, Alijama P, Arias M, Díaz C, de los Ríos E, Lamas S. Tubulopatías En: Rodríguez J. *Nefrología clínica* [Internet]. 3ª Edición. Madrid: Panamericana; 2009 [citado 09 Ago 2014]. pp. 645 – 648. Disponible en: <http://books.google.co.ve/books?id=LfvX3WgYsNIC&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>.
5. Serna L, Betancur L, Medina C, Pineda N, Venegas J. Síndromes de Bartter y Gitelman: revisión de los aspectos genéticos, fisiopatológicos y clínicos. *Iatreia Revista médica Universidad de Antioquia* [Internet]. Mar 2009 [citado 06 Ago 2014]; 22(1): [6776]. Disponible: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513868007>.
6. Johns Hopkins University School of Medicine [Internet]. Baltimore (MD): Online Mendelian Inheritance in Man. c1985. MIM number: {#263800} - [updated 2012 Nov 05- cited 2014 Jun 12]. Available from: <http://omim.org>.
7. López M; Sociedad Latinoamericana de Nutrición-Capítulo Venezolano. Acidosis tubular renal. *Diagnóstico y Tratamiento Médico* [Internet]. Caracas: Servicio de Nefrología. Hospital de Niños JM de los Ríos [citado 08 Ago 2014]: 1 – 2. Disponible en: <http://www.slan.org.ve/descargas/Acidosis%20tubular%20renal.%20Diagn%C3%B3stico%20y%20tratamiento%20m%C3%A9dico.pdf>.
8. Revilla N, Maldonado N, García V, Claverié F. Mutación G47R en el gen SBSN causa Síndrome de Bartter con sordera en dos hermanas venezolanas. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [Internet]. Dic 2009 [citado 06 Ago 2014]; 72(4): [135 – 138]. Disponible: <http://www.scielo.org.ve/pdf/avpp/v72n4/art06.pdf>.
9. De Paiva V, Alves D, Parolin A, Fugikaha I, Fernandes E. Síndrome de Bartter - Relato de 2 casos e revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Nefrología. Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Nefrología* [Internet]. 1998 [citado 10 Ago 2014]; 20(3): [291 – 300] Disponível em: http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=688.
10. López J, Galán G. Síndrome de Bartter. *Actualizaciones Pediátricas* [Internet]. Colombia [citado 08 Ago 2014]; 12(4). Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/revistas-medicas/actpediatricas/volap124/actualizacionesped12402-sidrome/>.
11. López J, Jaimes L, Galvis E. Síndrome de Bartter. Reporte de un caso y revisión de La literatura. *Revista de la Facultad de Medicina de Bogotá* [Internet]. 2011 [citado 10 Ago 2014]; 19(2): [185 – 206]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v19n2/v19n2a06.pdf>.
12. Maia M, Val M, Andrade M, Nogueira P, Carvalhaes J. Bartter's syndrome: evaluation of statural growth and metabolic profile. *Revista Paulista de Pediatría* [Internet]. 2011 [cited 2014 Aug 11]; 29(2): [146 – 151]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822011000200003&script=sci_arttext&tlng=en

