



Variabilidad fenotípica del síndrome de Gitelman

A. Vidal Company, R. Ruiz Cano, C. Gutiérrez Junquera, M. Lillo Lillo e I. Onsurbe Ramírez

Servicio de Pediatría. Hospital General de Albacete.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 285-288)

Presentamos una fratria afecta de síndrome de Gitelman en la que se pone de manifiesto su variabilidad fenotípica. Así mismo se exponen los criterios diagnósticos de la entidad, su fisiopatología y las diferencias genéticas y clínicas con el síndrome de Bartter.

Palabras clave:

Síndrome de Gitelman. Hipopotasemia. Hipomagnesemia. Hipocalciuria.

PHENOTYPE HETEROGENEITY OF GITELMAN'S SYNDROME

A family with three offspring affected of Gitelman's syndrome is reported. The phenotypic variability of this entity is emphasized. Moreover, the diagnosis eriterial of the syndrome, phathophysiology, and genetics and clinical differences with Bartter's syndrome are stated.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las alcalosis metabólicas hipotasémicas hiperreninémicas por disfunción primitiva del túbulo renal, la forma hipomagnesémica familiar, descrita por Gitelman en 1966¹, ha sido frecuentemente confundida durante mucho tiempo con el síndrome de Bartter (SB). En los últimos años diversos estudios clínicos y de genética molecular han permitido diferenciar claramente estas tubulopatías²⁻⁴.

Actualmente se consideran criterios diagnósticos del síndrome de Gitelman (SG) los siguientes^{4,5}: *a*) hipomagnesemia de origen renal (magnesemia < 1,6 mg /dl, en presencia de una magnesuria inapropiadamente elevada: EF Mg > 4%); *b*) hipopotasemia de origen renal (potasemia < 3,6 mEq/L, en presencia de una potasuria inapropiadamente elevada: EF K > 16%), y *c*) una excreción urinaria de calcio < 2 mg/kg/día (raramente superior a 0,5 mg/kg/día), todo ello en sujetos normotensos y en ausencia de ingesta de diuréticos.

Se presenta una fratria afectada de SG que pone de manifiesto su variabilidad fenotípica, ya descrita por otros autores^{3,5}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 8 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, remitida para estudio desde otro centro hospitalario por presentar, en los últimos 2 años, tres episodios caracterizados por fiebre, vómitos, abdominalgia y espasmos carpopedales, constatándose en el segundo y tercer ingresos hipopotasemias de 2,01 mEq/l y 2,2 mEq/L, respectivamente, con calcemias normales. Su examen físico era normal, en estadio I de Tanner, con percentiles de P50 para el peso y P75-90 para la talla, y presión arterial de 106/68. Se descartó la ingesta de diuréticos y se procedió a su estudio, efectuándose: hemograma, pruebas de coagulación, gasometría venosa, bioquímica sérica con glucemia, lípidos, urea, creatinina, ácido úrico, tests de función hepática, ionograma, Ca, P, Mg, fosfatasa alcalina, PTH, actividad renina plasmática (ARP) y aldosterona; sistemático de orina, cuantificación en orina de 24 h de creatinina, Ca, P, Mg, Cl, Na, K y aldosterona; ecografía renal/suprarrenal y ECG. Consideramos significativos los siguientes resultados. En sangre: pH: 7,49; bicarbonato: 29,4 mmol/l; K: 2,9 mEq/l; Mg: 1,46 mg/dl; ARP: 4,02 ng/ml/h (normal: 0,4-2,3 ng/ml/h), y aldosterona: 394 pg/ml (normal: 12,5-150 pg/ml). En orina: EF K: 35%; EF Mg: 5%, y calciuria: 0,4 mg/kg/día. El resto de parámetros analíticos y pruebas de función renal (filtrado glomerular, reabsorción tubular de fosfatos, EF Na, EF Cl), fueron normales, así como la ecografía renal/suprarrenal y el ECG. Con el diagnóstico de SG se indicó tratamiento con solución de Cl₂Mg al 5% a 1,5 mEq/kg/día en 4 tomas, normalizando los parámetros bioquímicos alterados, sin presentar nuevas crisis de tetania tras 2 años de tratamiento.

Se procedió también al estudio de los dos hermanos de la paciente, de 10 y 12 años respectivamente, que no presentaban antecedentes clínicos similares, si bien el hermano de 10 años refería de forma ocasional parestesias.

Correspondencia: Dr. A. Vidal Company. Amadís de Gaula, 12. 02006 Albacete.

Recibido en junio de 1999.

Aceptado para su publicación en enero de 2000.

sias en las manos. Dicho paciente presentaba la siguiente analítica significativa. En sangre: pH: 7,43; bicarbonato: 25,1 mmol/l; K: 3,3 mEq/l; Mg: 1,33 mg/dl; ARP: 3,2 ng/ml/h; aldosterona: 300 pg/ml. En orina: EF K: 17,36%; EF Mg: 4,8%; calciuria: 0,38 mg/kg/día. El estudio del hermano de 12 años, completamente asintomático, ofreció los siguientes datos. En sangre: pH: 7,42; bicarbonato: 27 mmol/l; K: 3,2 mEq/L; Mg: 1,26 mg/dl; ARP: 3,87 ng/ml/h; aldosterona: 273 pg/ml. En orina: EF K: 17,7%; EF Mg: 4,17%; calciuria: 0,5 mg/kg/día. Ambos casos cumplían criterios diagnósticos de SG, por lo que se recomendó idéntico tratamiento al prescrito a su hermana, que no fue cumplimentado, sin presentar, no obstante, en los 2 años de seguimiento descompensaciones metabólicas sintomáticas. El estudio de los padres, no consanguíneos, fue normal.

DISCUSIÓN

Entre las diferentes formas de tubulopatías renales hereditarias asociadas con alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperreninemia y normotensión, se han identificado 2 tipos principales de enfermedades: el SG que parece ser una alteración homogénea post-asa de Henle, y

el SB, una alteración heterogénea localizada en la porción gruesa, ascendente, del asa de Henle^{6,7}. Se ha encontrado un gen específico en el brazo largo del cromosoma 16, que codifica el cotransportador Cl-Na tiacida sensible del túbulo contorneado distal (TSC), cuya mutación asociada a pérdida de función es responsable del SG; mientras que al menos 3 genes distintos han demostrado ser responsables del SB, caracterizado por mutaciones con pérdida de función en las proteínas que conforman el cotransportador Na-K-2Cl bumetanida sensible, el canal renal del K y el canal renal del Cl (tabla 1)⁷; los dos primeros relacionados con las formas neonatales hipercalcémicas asociadas a nefrocalcinosis (respectivamente SB tipo I y tipo II), y la tercera reconocida en la forma no asociada a nefrocalcinosis (SB clásico o tipo III). Desde un punto de vista fenotípico las distintas entidades referidas pueden diferenciarse en función de los hallazgos clínicos y bioquímicos (tabla 2)⁷.

El SG es una enfermedad benigna, de diagnóstico difícil, debido a que su diferenciación frente a una crisis febril o una tetania alcalótica por hiperventilación puede ser complicado, y además muchos casos son oligoasintomáticos⁸, como ocurre en dos casos de nuestra fra-

TABLA 1. Genética de las tubulopatías renales hereditarias hipopotasémicas-hiperreninémicas

Síndrome	Herencia	Localización del gen	Producto del gen
Gitelman	AR	16q13	Na-Cl cotransportador (TSC)
Barter neonatal (tipo I)	AR	15q15-21	Na-K-2Cl cotransportador (NKCC2)
Barter neonatal (tipo II)	AR	11q24-25	Canal renal de K (ROMK)
Barter clásico (tipo III)	AR	1p36	Canal renal de Cl (ClC-Kb)

AR: autosómica recesiva.

TABLA 2. Hallazgos clínicos y bioquímicos de las tubulopatías renales hereditarias hipopotasémicas-hiperreninémicas

	Síndrome de Gitelman	Síndrome de Barter clásico	Síndrome de Barter neonatal
Inicia clínica	Escolares/adultos	Lactantes/preescolares	Neonatal
Polihidramnios/prematuridad	Ausente	Frecuente	Presente
Polidipsia/poliuria	Ausente	Presente	Presente
Avidez de sal	Ausente	Presente	Presente
Retraso del crecimiento	Ausente/ocasional	Presente	Presente
Deshidratación	Ausente	Frecuente	Presente
Debilidad muscular/tetania	Presente	Ocasional	Ausente
Nefrocalcinosis	Ausente	Ausente	Presente
Sordera neurosensorial	Ausente	Ausente	Ocasional
Alcalosis metabólica	Presente	Presente	Presente
Hipopotasemia	Presente	Presente	Presente
Hipomagnesemia	Presente	¿Ocasional?	Ausente/excepcional
Excreción urinaria de ClNa	Normal/elevada	Elevada	Muy elevada
Calciuria	Baja	Normal/elevada	Muy elevada
Capacidad de concentración	Normal	Deteriorada	Deteriorada
Hiperreninemia/hiperaldosteronismo	Presente	Presente	Presente
Hiperprostaglandinismo	Ausente	Presente	Presente
Hipertrofia del aparato yuxtglomerular	Ocasional	Presente	Presente

tría. Por todo ello, el diagnóstico suele retrasarse hasta la adolescencia o la edad adulta, siendo habitualmente una hipopotasemia o una hipomagnesemia detectadas de forma incidental las que alertan sobre su existencia en las formas oligosintomáticas. Se desconocen, por el momento, las razones que justifican la variabilidad fenotípica del SG.

A nivel fisiopatológico, el deficiente funcionamiento del TSC (responsable de la reabsorción de aproximadamente el 7% de la carga filtrada de ClNa) conduce a una pérdida renal incrementada de ClNa, hipovolemia leve, estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con la correspondiente pérdida renal de K y protones y el desarrollo de una alcalosis metabólica hipopotasémica, de forma similar aunque menos intensa a la que se produce en las diferentes formas de SB, y no suficiente para incrementar de forma sustancial la producción renal y sistémica de prostaglandina E_2 ⁹.

En el estudio del funcionalismo renal en pacientes con SG pueden objetivarse ligeras alteraciones en los mecanismos de concentración y acidificación, siendo lo más llamativo la hipocalciuria y la hipermagnesuria. Dichas alteraciones son similares a las que se observan en sujetos sanos tras la administración de diuréticos tiacídicos, que inhiben al TSC, y cuya ingesta hay que descartar para efectuar el diagnóstico de SG. Como parece lógico suponer, los pacientes con SG muestran escasa respuesta natriurética a las tiacidas, en tanto que responden adecuadamente a los diuréticos de asa¹⁰. Los pacientes con SB, en cambio, presentan una mala respuesta natriurética a los diuréticos de asa, en tanto que responden de forma adecuada a las tiacidas¹¹. Estas diferencias han sido utilizadas para diferenciar los dos síndromes.

De hecho, el estudio del efecto farmacológico de las tiacidas ha permitido explicar el mecanismo productor de la hipocalciuria en el SG⁹. Así, la inhibición que provocan en el TSC limita la entrada de ClNa a través de la membrana luminal de las células de túbulo contorneado distal, en tanto que el Cl intracelular sigue siendo extraído de las mismas a través de los canales basolaterales de Cl, provocando una hiperpolarización celular que estimula la entrada de Ca a través de los canales apicales de Ca dependientes del voltaje. El impedimento a la entrada de Na también disminuye su concentración intracelular y facilita el intercambio de Na por Ca a través de la membrana basolateral (fig. 1), incrementándose así la reabsorción tubular de Ca y ocasionando hipocalciuria. Las bases fisiopatológicas exactas que provocan las diferencias en la excreción urinaria de Mg entre el SG y el SB no son conocidas. Se ha propuesto que la excreción neta de Mg en el túbulo contorneado distal está determinada por el balance entre efectos hormonales (vasopresina, aldosterona) favorecedores de su reabsorción y las reservas intracelulares de K, cuya disminución inhibe la reabsorción de Mg.

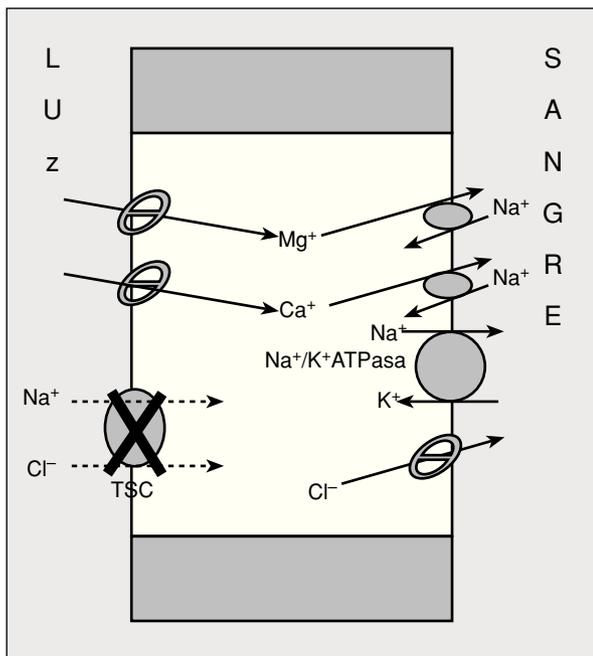


Figura 1. Mecanismos de transporte en el túbulo contorneado distal. En condiciones normales el ClNa es reabsorbido por el cotransportador tiacida sensible (TSC) a favor de las concentraciones bajas de Cl y Na generadas por la actividad de la Na/K-APTasa y un todavía no definido canal basolateral de Cl. Existen además un canal apical de Ca y un intercambiador basolateral Na/Ca, y la evidencia fisiológica indica que los mecanismos de transporte para el Mg son similares a los del Ca. En el síndrome de Gitelman la pérdida de función del TSC conduce a una disminución en la reabsorción de ClNa y a un incremento en la reabsorción de Ca.

En el SB predominarían los mecanismos hormonales favorecedores de la reabsorción de Mg, en tanto que en el SG la depleción de K sería el estímulo preponderante, que conduciría a hipermagnesuria e hipomagnesemia⁹.

Respecto al tratamiento del SG, se ha demostrado la eficacia de la administración de sales de Mg de forma exclusiva, preferentemente Cl_2Mg , que compensa las pérdidas urinarias tanto de Mg como de Cl, con normalización de los parámetros bioquímicos alterados y remisión de las crisis de tetania¹², como ha ocurrido en nuestro caso. De forma ocasional la corrección de la hipopotasemia requiere la administración adicional de sales de K y/o fármacos antialdosterona como espironolactona o amiloride¹³.

El tratamiento mantenido en las formas oligosintomáticas es discutible, entrañando además problemas de cumplimiento, si bien creemos que su diagnóstico es útil para suplementar adecuadamente a estos pacientes en casos de posibles descompensaciones agudas en el curso de procesos intercurrentes.

Finalmente, cabe insistir en la naturaleza benigna del SG en términos de función renal a largo plazo, y en su variabilidad fenotípica, que condiciona muy probablemente el que esté infradiagnosticado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gitelman HJ, Graham JB, Wetl LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-223.
2. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.
3. Lemmink HH, Van Den Heuvel LPWJ, Van Dijk HA et al. Linkage of Gitelman syndrome to the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene with identification of mutations in Dutch families. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 403-407.
4. Károlyi L, Ziegler A, Pollak M et al. Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 551-554.
5. Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella P et al. Genetic heterogeneity in tubular hypomagnesemia-hypokalemia with hypocalcuria (Gitelman's syndrome). *Kidney Int* 1995; 47: 547-551.
6. Bettinelli A, Vezzoli G, Colussi G, Bianchetti MG, Sereni F, Casari G. Genotype-phenotype correlations in normotensive patients with primary renal tubular hypokalemic metabolic alkalosis. *J Nephrol* 1998; 11: 61-69.
7. Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 315-327.
8. Bravo Mata M, Alonso Martín A, Fuster Siebert M, Paz Fernández M, Cocho De Juan J. Tubulopatía de Gitelman: déficit de transfer K/Mg. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 413-415.
9. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340: 1177-1187.
10. Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by clearance renal study: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 637-641.
11. Köckerling A, Reinalter SC, Seyberth HW. Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* 1996; 129: 519-528.
12. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465-472.
13. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-135.