

Síndrome de Gitelman: Um Caso Clínico de Hipocalemia Persistente

I. Patrício*, H. Pinto**, R. Marques*, J. Queiró*, A. Silva***, N. Afonso****, E. Trigo***

Resumo

A Síndrome de Gitelman é uma tubulopatia de transmissão autossômica recessiva, assim como a Síndrome de Bartter. Ambas cursam com normotensão, alcalose metabólica, hipocalemia, hiperreninismo e hiperaldosteronismo. No entanto, tipicamente, a Síndrome de Gitelman cursa com hipomagnesemia persistente e hipocalciúria. Os autores apresentam um caso clínico de uma mulher de 25 anos com hipocalemia persistente e períodos transitórios de fraqueza muscular. Após estudo complementar foi estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Gitelman.

Abstract

Like Bartter's syndrome, Gitelman's syndrome is a tubulopathy of autosomal recessive transmission. Both present with normotension, metabolic alkalosis, hypokalemia, hyperreninemia and hyperaldosteronism. However, typically, Gitelman's syndrome presents with persistent hypomagnesemia and hypocalciuria. The authors present a clinical case of a 25 year old woman with persistent hypokalemia and transient periods of muscle weakness. After complimentary study, a diagnosis of Gitelman syndrome was established.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gitelman e a Síndrome de Bartter são tubulopatias perdedoras de sal de transmissão autossômica recessiva raras, com uma prevalência de 1:40000 e 1:1000000, respetivamente^(1,2). Inicialmente acreditava-se que seriam uma só patologia, mas uma melhor compreensão dos aspetos clínicos, bioquímicos e genéticos demonstrou que são, de facto, duas entidades diferentes. Ambas as síndromes resultam da perda renal de Na⁺ e Cl⁻, com a consequente contração de volume, ativação do sistema angiotensina-aldosterona e aumento da reabsorção de Na⁺ no tubo contornado distal. Uma vez que esta reabsorção é acompanhada da secreção de K⁺ e H⁺, surge então alcalose metabólica e hipocalemia⁽³⁾. Em síntese, ambas as síndromes cursam com normotensão/hipotensão, alcalose metabólica, hipocalemia, hiperreninismo e hiperaldosteronismo⁽⁴⁾. A Síndrome de Bartter resulta da disfunção do segmento ascendente da ansa de Henle, tendo

sido identificadas mutações inativadoras das suas principais proteínas transportadoras (genes: NKCC2, ROMK, ClC-Kb, barttin)^(5,6). Existe evidência de redução de absorção de Cl⁻ na ansa de Henle, o que inibe a reabsorção voltagem-dependente de Ca²⁺ e Mg²⁺, causa hipercaliúria e hipermagnesúria. A hipercaliúria é uma característica importante da síndrome de Bartter e está associada a nefrocalcinose. Geralmente não há desenvolvimento de hipomagnesemia significativa. Secundariamente a estes distúrbios crónicos, com hipocalemia, contração de volume e elevação de angiotensina II, há produção de prostaglandina E. Clinicamente, a Síndrome de Bartter divide-se em Neonatal (associada a polidrâmnios marcado, parto prematuro, poliúria pós-natal, vômitos, atraso de desenvolvimento, hipercaliúria e nefrocalcinose) e Clássica (início mais tardio, pelos 2-3 anos, com poliúria, polidipsia, vômitos, episódios recorrentes de desidratação, obstipação e atraso de desenvolvimento)⁽³⁾.

O tratamento será dirigido a cada uma das formas clínicas da Síndrome de Bartter, sendo que inclui perfusões salinas, suplementação com cloreto de potássio e magnésio, espironolactona ou amilorido, inibidores da enzima conversora da angiotensina e inibidores da síntese de prostaglandinas (ibuprofeno ou indometacina). Em relação à Síndrome de Gitelman, foi demonstrada a sua ligação a mutações do gene NCCT, codificador do co-transportador Na/Cl expresso na membrana apical da primeira parte do tubo contornado distal^(1,7). Ao contrário da Síndrome de Bartter, a Síndrome de Gitelman cursa com hipomagnesemia persistente e hipocalciúria. A hipercaliúria é devida à contração de volume plasmático. A perda renal de magnésio é causada pela desregulação do canal de Mg²⁺ TRPM6 no tubo contornado distal⁽³⁾. Os distúrbios crónicos não são suficientes, neste caso, para estimular a produção de prostaglandinas. Clinicamente, a síndrome de Gitelman é habitualmente assintomática, podendo apresentar-se com

* Interna da Formação Específica em Medicina Interna, Serviço de Medicina B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

** Interna da Formação Específica em Nefrologia, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

*** Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

**** Assistente Hospitalar de Nefrologia, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

episódios transitórios de astenia, fraqueza, paralisias musculares ou tetania⁽⁸⁾. Os doentes apresentam-se, geralmente, em idades mais tardias e com hipocalemia sem motivo aparente.

O tratamento recomendado visa a reposição de potássio, suplementação de magnésio, espironolactona e inibidores da angiotensina; será dirigido a cada uma das formas clínicas da Síndrome de Batter, sendo que inclui perfusões salinas, suplementação com cloreto de potássio e magnésio, espironolactona ou amilorido, inibidores da enzima conversora da angiotensina e inibidores da síntese de prostaglandinas (ibuprofeno ou indometacina).

O prognóstico a longo prazo desta síndrome em termos de função renal e crescimento é excelente.

A propósito desta entidade, e procurando chamar a atenção para a inclusão deste diagnóstico nos doentes com hipocalemia persistente, os autores apresentam um caso clínico.

■ CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino, com 25 anos, caucasiana, sem história de hidrâmnios materno e com crescimento e desenvolvimento normais. Como antecedentes patológicos registava-se um hipotireoidismo autoimune.

A doente recorreu ao Serviço de Urgência por queixas de fraqueza muscular e astenia marcada, sem vômitos ou diarreia. Na altura, encontrava-se medicada com levotiroxina, fluoxetina, bromazepam e um agente de herbanária para emagrecer (composto de chá de várias ervas, sumo de limão, fibras e excipiente). Negava uso de outros medicamentos laxantes.

Ao exame físico apresentava-se corada e hidratada, com tensão arterial de 100-60mmHg, frequência cardíaca 70 batimentos por minuto, sem alterações na auscultação cardíaca ou pulmonar, com exame abdominal normal. O exame neurológico sumário era normal.

No estudo analítico efetuado no Serviço de Urgência foi detetada hipocalemia (2.8mmol/L) tendo sido suspenso, de imediato, o produto de

herbanária, e realizada a correção endovenosa do distúrbio detetado. À data de alta foi encaminhada para a Consulta de Medicina Interna.

Por hipocalemia persistente, com períodos transitórios de fraqueza muscular foi realizado estudo complementar. Analiticamente revelou: pH 7.48 (N: 7.35-7.45), HCO₃⁻ 36 mEq/L (N: 22 - 26), Potássio 3.28mmol/L (N: 3.5-5.1), função renal, natrémia e TSH normais, Magnésio 0.65 mmol/L (N: 0.7-1.0), Aldosterona 44.6ng/dL (N: 4.0-31), Renina activa 102µUI/mL (N: 4.4-46), Potássio-U 146mmol/L (N: 12-62), Sódio-U 150mmol/L (N: 20-110), Cálcio-U24h 6.6mmol/L (N: 22-29), Cloro-U24h 143.2mmol/L. O electrocardiograma de 12 derivações e a ecografia renal eram normais. A Angio-TC renal revelou duas artérias renais à direita, tendo excluído estenoses. A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) mostrou uma pressão arterial com comportamento normal.

Após o estabelecimento do diagnóstico de Síndrome de Gitelman, a doente encontra-se assintomática, em normocalemia sob tratamento com cloreto de potássio 600mg 3x/dia, aspartato de magnésio 1229.6mg 2x/dia, espironolactona 25mg/dia.

■ DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial com outros distúrbios que cursam com hipocalemia e alcalose metabólica faz-se, essencialmente, pela pressão arterial e pelo doseamento de cloro urinário. A ausência de hipertensão arterial distingue as Síndromes de Bartter e Gitelman do hiperaldosteronismo primário, síndrome de Liddle, excesso aparente de mineralocorticoides, hiperaldosteronismo remediável, déficit de 11β e 17α-hidroxilase e medicação com glucocorticóides. O doseamento de cloro urinário inferior a 10mmol/L indica a possibilidade de vômitos cíclicos, uso de laxantes, baixa ingesta, fibrose quística, adeno-ma cólico congénito ou uso prévio de diuréticos. Por outro lado, na presença de hipocalemia e alcalose metabólica, doseamentos urinários de cloro superiores a 20mmol/L apontam as hipóteses diagnósticas das duas síndromes em discus-

são ou, por outro lado, a terapêutica com diuréticos. Outros autores fizeram esta separação nos 40meq/L⁽⁹⁾, o que neste caso concreto não faz diferença. Na síndrome de Gitelman pode ser especialmente difícil a exclusão do uso dissimulado de diuréticos tiazídicos.

Existe na literatura referência a fatores exógenos que poderão agravar a hipocalemia destes doentes e provocar sintomas como o alcaçuz, álcool, sumo de limão, *ice tea* e baixa ingestão salina⁽¹⁰⁾. O produto de herbanária que a doente consumia inicialmente tem na sua composição sumo de limão.

No caso clínico apresentado, após a verificação de clínica de fraqueza muscular e astenia, com normotensão, alcalose metabólica, hipocalemia persistente, hipomagnesemia, hiperaldosteronismo hiperreninémico, hipocalciúria, e cloro na urina de 24U superior a 20 mmol/L foi estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Gitelman. Foi assim possível resolver os sintomas e alterações analíticas da doente.

■ CONCLUSÃO

A síndrome de Gitelman, sendo uma patologia rara e, muitas vezes, de evolução assintomática ou apenas episódica, pode ser causa de arritmias, pelo que é importante o seu diagnóstico e tratamento. O diagnóstico diferencial com a toma oculta de diuréticos é muito difícil, sendo muito importante estabelecer uma relação de confiança com os doentes. ■

Correspondência:

Inês Mateus Patrício
Serviço de Medicina B
Hospital Geral - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo
E-mail: patricio.ines@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Knoers NVAM, Levitchenko EN. Gitelman syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 22.

2. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* 2008; 40: 592.
3. Kriz W, Elger M. Renal Anatomy. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 4ed. 2010; 573-583,
4. Puchades MJ, González Rico MA, Pons S, Miguel A, Bonilla B. Alcalosis metabólica hipopotasémica: a propósito de un síndrome de Gitelman. *Nefrología.* 2004; 24(Suppl. III): 72-5.
5. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: A review of Gitelman and Bartter syndromes. *AM J Med Sci.* 2001; 322: 316-332.
6. Simon DB, Karet FE, Hamblen JM, et al. Bartter syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalcuria, is caused by mutations in the Na+K+2Cl- co-transporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996; 13: 183-188.
7. Reissinger A, Ludwig M, Utsch B, Prömse A, Baulmann J, Weisser B, et al. Novel NCCT gene mutations as a cause of Gitelman's syndrome and a systematic review of mutant and polymorphic NCCT alleles. *Kidney Blood Press Res.* 2002; 25: 354-62.
8. Mazzeo T, et al. Relato de caso: Aspectos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Gitelman - três casos. *J Bras Nefrol.* 2001; 23 (1): 40-44.
9. Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: utility of urinary chloride determinations. *Am J Med.* 1979; 66: 361.
10. Knobel U, Modarres G, Schneemann M, Schmid C. Gitelman's Syndrome With Persistent Hypokalemia. Don't Forget Licorice, Alcohol, Lemon Juice, Iced Tea and Salt Depletion: A Case Report. *J Med Case Reports.* 2011; 5(312)