

Síndrome de Bartter: diagnóstico diferencial da hipopotassemia intensa e assintomática: relato de caso e revisão de literatura

Bartter Syndrome: distinguishing diagnosis of the intense and asymptomatic hypokalemia: case story and review of the literature

Guilherme Moreira Borges Araújo¹; Rodrigo Doré Brzezinski²; Caroline Guimarães Cardoso³; Marcelo Lopes Ribeiro⁴; Wilson Rodrigues Souza⁵

RESUMO

Relata-se caso de paciente de 51 anos de idade com hipocalemia intensa e assintomática em que foi iniciada a suplementação de potássio sem sua normalização. A identificação de hiperaldosteronismo hiperreninêmico permitiu estabelecer o diagnóstico de síndrome de Bartter.

Palavras-chave: Síndrome de Bartter; Hipocalemia; Distúrbio Genético; Nefrologia.

SUMMARY

A case of a 51-year-old patient with intense hypokalemia and without symptoms is described. The potassium intake was initiated but not normalized. Bartter Syndrome was diagnosed after the identification of hyperaldosteronism and increased rennin production.

Key words: Bartter Syndrome; Hypokalemia; Genetic Disturbance; Nephrology.

¹ Médico Residente em Clínica Médica do Hospital Belo Horizonte, MG

² Médico Especializando em Endocrinologia e Metabolologia do Hospital Belo Horizonte, MG

³ Acadêmica do 10º período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

⁴ Acadêmico do 6º ano da Faculdade de Medicina de Barbacena, MG

⁵ Médico Gastroenterologista, Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Belo Horizonte, MG

INTRODUÇÃO

A síndrome de Bartter é forma rara de perda renal de potássio, caracterizada por hipocalemia, pressão arterial normal, insensibilidade vascular a agentes pressores e concentrações plasmáticas elevadas de renina e aldosterona. Em certas famílias, o distúrbio é herdado de modo autossômico recessivo. Constitui diagnóstico diferencial com outras causas de hipocalemia.

CASO CLÍNICO

Paciente feminino, 51 anos, doméstica, procedente de Belo Horizonte, com dor abdominal há 24 horas da avaliação médica inicial, queixava-se de dor em flanco esquerdo, intensa, sem irradiação, sem náuseas ou vômitos. Negava uso de medicação diária, doenças crônicas, etilismo e tabagismo. Sem queixas ginecológicas. Histerectomizada há 10 anos. Apresentava bom estado geral, com mucosas normocoradas e hidratadas. Eupnéica, acianótica e anictérica. A pressão arterial sistêmica era de 120X80 mmHg, com frequência cardíaca e de pulso de 88 bpm. O abdome era globoso, com ruídos hidroaéreos presentes,

Serviço de Clínica Médica do Hospital Belo Horizonte-MG

Endereço para correspondência:
Guilherme Moreira Borges Araújo
R: Guajajaras, nº 712, apto: 303
Belo Horizonte – MG – Brasil.
CEP: 30180-100
E-mail: gmbaraujo@yahoo.com.br

levemente doloroso à palpação profunda em flanco esquerdo e punho-percussão negativa. O estudo radiológico dos seios da face, tórax e abdome e o US abdominal estavam normais. Os exames complementares revelaram: hemograma completo normal; potássio: 2,0 mEq/l; uréia: 29 mg/dl; creatinina: 0,5 mg/dl; sódio: 138 mEq/l; magnésio: 1,9 mg/dl; pH arterial: 7,5; pCO₂: 30 mmHg; pO₂: 88 mmHg; HCO₃ sérico: 23 mEq/l; CO₂ total: 24 mmol/l; excesso de base: +1; saturação de oxigênio de 97% e o exame de urina mostrou alguns cristais de fosfato triplo. Foi internada para a correção dos níveis séricos de potássio.

Após realização de dieta normosódica, foram realizados a medição da aldosterona, que mostrou 19,0 ng/dl (VR: 4,0-16,0 ng/dl), e renina: 10,0 ng/ml/hora (VR: 0,98-4,18 ng/ml/hora). O cortisol sérico estava em 17,7 µg/dl (VR: 5,0-25,0 µg/dl). E na urina encontraram-se sódio: 98 mEq/24h (VR: 27-287 mEq/24h); cálcio: 56 mg/24h (VR: até 180 mg/24h); potássio: 64 mEq/24h (VR: 26-123 mEq/24h).

O tratamento foi iniciado com 100 mg/dia de espironolactona e suplementação oral de 300 mg de potássio por dia. Houve melhora clínico-laboratorial, sem normalização da potassemia.

Foi transferido o seu seguimento para o nível ambulatorial. Nos retornos posteriores, foi feita avaliação dos seus três irmãos, sendo observada, em um deles, hipocalcemia assintomática.

DISCUSSÃO

A síndrome de Bartter é doença rara que se manifesta principalmente durante a infância. Acomete mais freqüentemente o sexo masculino. São descritos casos em adultos.

O padrão de herança é relatado como autossômico recessivo, embora muitos casos possam ser esporádicos.^{1,2}

Existem pelo menos três defeitos gênicos que podem ser responsáveis pela síndrome: tipo I, em que há perda de função por mutações do gene que codifica o co-transportador Na-K-2Cl sensível à bumetanida na membrana luminal da porção ascendente espessa da alça de Henle³; tipo II, em que há defeito no gene do canal de potássio na membrana apical (ROMK I presente na forma neonatal)⁴; tipo III, um defeito no canal de cloreto basolateral (ClCKB)⁵. A depleção leve do volume extracelular

provoca hiperaldosteronismo hiperreninêmico, bem como hiperplasia justaglomerular evidente ao estudo microscópico de biópsia renal. O aumento do aporte de cloreto de sódio ao ducto coletor estimula a secreção de potássio (exacerbada pelo hiperaldosteronismo concomitante), resultando em acentuada hipopotassemia. A hipertrofia do aparelho justaglomerular encontrada na biópsia renal justifica a produção aumentada de renina e de aldosterona com menor resposta à ação angiotensina II, o que tem sido considerado o fator inicial provocador do distúrbio.⁶

Outros estudos demonstram que existe não só a resistência à ação da angiotensina II⁷, aventando-se a possibilidade desta condição clínica se relacionar ao aumento da produção de prostaglandinas ou de óxido nítrico. Vários autores⁸ acreditam que o defeito esteja na alça de Henle e, portanto, no local de absorção ativa de sódio com cloreto e que as alterações metabólicas da síndrome podem ser observadas com o uso de diurético de alça.

Outro achado, nem sempre presente, é o de hipercalcúria⁹ e até nefrocalcinose¹⁰, que podem ser revertidas com o uso de indometacina, o que revela, provavelmente, a importância das prostaglandinas na fisiopatologia dessa entidade clínico-patológica^{11,12}.

As manifestações clínicas dependem, predominantemente, da hipocalcemia e podem ocorrer logo após o nascimento, na infância ou até na idade adulta. Associa-se ao retardo no desenvolvimento pômbero-estatural e sintomas de fraqueza muscular. Os níveis pressóricos são normais. Pode raramente ocorrer retardo mental e insuficiência renal crônica.^{2,13}

O diagnóstico de síndrome de Bartter é estabelecido pela exclusão de condições associadas à hipopotassemia, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo hiperreninêmico secundário.¹³ A presença de vômitos incoercíveis, diarreia crônica ou o uso abusivo de diuréticos ou de laxativos pode causar sintomatologia e alterações laboratoriais indistinguíveis da síndrome de Bartter.

A alcalose metabólica é a alteração predominante, embora, à exceção da caliúria, as outras anormalidades nem sempre estejam presentes.

É necessário, para estabelecer o diagnóstico, verificar a presença de concentrações urinárias de cloreto de sódio superior a 20 mmol/l e ausência de diuréticos na urina ou laxativos nas fezes.

É possível excluir facilmente outros estados de hipermineralocorticoidismo, visto que estes estão normalmente associados à hipertensão.^{7,13} No hiperaldosteronismo primário, observam-se, no plasma, aldosterona aumentada e renina diminuída, que não respondem ao estímulo postural, diferenciando-se da síndrome de Bartter, que possui aldosterona e renina plasmáticas aumentadas.

Na síndrome de Gitelman, condição mais benigna, cujo diagnóstico costuma ser feito na idade adulta, as alterações laboratoriais clássicas que a diferenciam da síndrome de Bartter são a hipomagnesemia e a hipocalciúria.^{14,15}

O defeito tubular na síndrome de Bartter não pode ser corrigido. Assim, o tratamento para toda a vida deve minimizar os efeitos da elevação na produção de prostaglandina e aldosterona.

A hipocalemia é a preocupação terapêutica fundamental. O tratamento com suplementação de potássio (50-100 mEq/dia para adultos) e de magnésio, se há hipomagnesemia, associado a diuréticos poupadores de potássio (100-200 mg/dia para adultos), raramente resultam na normalização permanente das alterações laboratoriais e clínicas.

Os inibidores da produção de prostaglandinas têm sido atualmente usados com relativa eficácia. A indometacina¹⁶ parece ser mais benéfica, embora de curta duração se utilizada isoladamente, na dose de 25-50 mg/kg/dia, duas a quatro vezes/dia, para adultos, associada ou não à espironolactona. O ibuprofeno¹⁷ parece ser uma alternativa útil à indometacina. Observa-se, em alguns casos, o efeito útil dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, que diminuem a produção de angiotensina II e de aldosterona, com normalização da calemia em médio e longo prazo.¹⁸

O prognóstico da síndrome de Bartter é incerto. Muitos pacientes permanecem bem e relativamente assintomáticos, mas alguns podem evoluir com insuficiência renal.

A hipocalemia é situação comum na prática clínica. A dificuldade diagnóstica muitas vezes se impõe, sendo necessário recorrer à literatura específica como auxílio na condução do caso. Neste caso, após a exclusão das causas mais comuns de hipopotassemia, com o auxílio da anamnese, exame físico e avaliação laboratorial inicial, a propedêutica foi dirigida no sentido de confirmar a suspeita diagnóstica e excluir as prováveis variantes. A presença de níveis séricos normais de magnésio e a ausência de

hipocalciúria tornam a síndrome de Gitelman remota. A identificação do hiperaldosteronismo hiperreninêmico associado a níveis tensionais normais permitiu a caracterização da síndrome de Bartter.

No presente caso, manteve-se espironolactona na dose de 100 mg por dia e suplementação oral com potássio na dose de 300 mg em três tomadas diárias. Com isso, obteve-se aumento na calemia, sem a sua normalização. O tratamento é instituído para adequar o balanço total de potássio (ganhos e perdas) e para que o paciente, ao ser acometido por alguma afecção que curse com a diminuição dos seus níveis, não desenvolva hipocalemia grave, minimizando a sintomatologia.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de hipocalemia deve incluir, necessariamente, o estudo de suas causas, no qual se destacam o exame clínico minucioso e o raciocínio clínico fundamentado no conhecimento fisiopatológico.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Professor Ênio Roberto Pietra Pedroso, pela disponibilidade e orientação.

REFERÊNCIAS

1. Rudin A. Bartter's syndrome. A review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1988; 224: 165-71.
2. Coutinho NP, Oliveira JMF, Caldas MLR, Ruch TEA, Mizrahi LD. Síndrome de Bartter. Relato de um caso e fisiopatologia atual. *Arq Bras Med* 1985; 59: 141-4.
3. Sutton RA, Mavichak V, Halabe A, Wilkins GE. Bartter's syndrome: evidence suggesting a distal tubular defect in a hypocalciuric variant of the syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:43-51.
4. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, Di Pietro A, Trachtman H et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996; 14:152-6.
5. Vargas-Poussou R, Feldmann D, Vollmer M, Konrad M, Kelly L, van den Heuvel LP et al. Novel molecular variants of the Na-K-2Cl cotransporter gene are responsible for antenatal Bartter syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1332-40.

6. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997; 17:171-8.
7. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-28.
8. Fujita, T, Ando K, Sato Y, Yamashita K, Nomura M, Fukui T. Independent roles of prostaglandins and the renin-angiotensin system in abnormal vascular reactivity in Bartter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 71-6.
9. Calò L, D'angelo A, Cantaro S, Bordin MC, Favaro S, Antonello A, Borsatti A. Increased urinary NO₂/NO₃- and cyclic guanosine monophosphate levels in patients with Bartter's syndrome: relationship to vascular reactivity. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 784-9.
10. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 3-17.
11. Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 1995; 69:242-7.
12. Matsumoto J, Han BK, de Rovetto CR, Welch TR. Hypercalciuric Bartter syndrome; Resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *Am J Radiol* 1989; 152: 1251-3.
13. Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay-Woodford LM. Bartter Syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 296-301.
14. Bettinelli A, Bianchetti M, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemia alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120: 38-43.
15. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM. Gitelman's variant of Bartter syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.
16. Craig JC, Falk MC. Indomethacin for renal impairment in neonatal Bartter's syndrome. *Lancet* 1996; 347:550-5.
17. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.
18. Kleta R, Basoglu C, Kuwertz-Broking E. New treatment options for Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 661-2.