

Síndrome de Gitelman – um diagnóstico a considerar

Gitelman's syndrome – a diagnosis to have in mind

Mário Barbosa, Eleonora d'Apresentação, Menezes Falcão

Resumo

A síndrome de Gitelman, também denominado hipocaliémia-hipomagnesiémia familiar ou variante benigna do síndrome de Bartter, é uma tubulopatia de transmissão autossômica-recessiva caracterizada por hipocaliémia, alcalose metabólica, hipomagnesiémia, hipocalciúria e hiperaldosteronismo secundário.

A mutação no gene SLC12A3 (transportador de soluto da família 12, membro do gene 3), que codifica o cotransportador de NaCl tiazido-sensível (NCCT), é responsável por esta entidade nosológica.

Embora se trate de patologia rara, sabe-se que a prevalência de heterozigóticos é de cerca de 1%, tornando-a uma das tubulopatias hereditárias mais frequentes.

A maioria dos casos são descobertos casualmente, durante a adolescência ou em idade adulta.

A fraqueza, parestesias, tetania e valores tensionais mais baixos que os da população geral, respondem satisfatoriamente aos suplementos dos sais em falta e a diuréticos poupadores de potássio, permitindo um prognóstico a longo prazo excelente, de que o caso que reportamos é um exemplo.

Palavras-chave: Síndrome de Gitelman, hipocaliémia-hipomagnesiémia familiar, variante benigna do síndrome de Bartter, SLC12A3, cotransportador de NaCl tiazido-sensível, NCCT.

Abstract

Gitelman's syndrome, also referred to as familial hypokalaemia-hypomagnesaemia or benign variant of Bartter's syndrome, is an inherited renal tubular disorder transmitted with an autosomal recessive pattern.

Clinically it is characterized by hypokalaemia, metabolic alkalosis, hypomagnesaemia, hypocalciuria and secondary hyperaldosteronism.

A mutation in the SLC12A3 gene (Solute Carrier Family 12, Member 3 gene) encoding the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCCT), is responsible for this syndrome.

Although a rare disease, the heterozygotes prevalence is about 1%, making it one of the most common hereditary renal tubular diseases.

Most cases are identified, by chance, during adolescence or in adulthood.

Weakness, paraesthesias, tetany and lower blood pressure than in the general population, respond well to supplements of the lacking salts and to potassium sparing diuretics, granting an excellent long term prognosis, being our case an example.

Key words: Gitelman's syndrome, familial hypokalaemia-hypomagnesaemia, benign variant of Bartter's syndrome, SLC12A3, thiazide-sensitive NaCl cotransporter, NCCT.

INTRODUÇÃO

Relata-se o caso de uma jovem com história de múltiplos internamentos em contexto de hipocaliémia e que abandonou a consulta de Nefrologia Pediátrica, onde era seguida por patologia que ignorava. Apresentava antecedentes familiares de tubulopatia que não sabia especificar.

A síndrome de Gitelman é das tubulopatias hereditárias mais comuns, embora na maioria dos casos seja diagnosticado casualmente e apresente excelente prognóstico, reveste-se de interesse incluir esta en-

tidade no diagnóstico diferencial das hipocaliémias, especialmente nos casos em que há história familiar.

CASO CLÍNICO

EFS, 21 anos, sexo feminino, etnia cigana, solteira, comerciante. Natural e residente em Lisboa.

Tratava-se de doente com história de vários internamentos por hipocaliémia e hipomagnesiémia sem etiologia clarificada.

Fora seguida em consulta de Nefrologia Pediátrica por patologia, diagnosticada aos 13 anos, que não sabia especificar, mas abandonou a consulta, estando medicada com suplemento de potássio e de magnésio, que fazia de forma errática.

De realçar como antecedentes familiares, tubulopatia, que também não sabia especificar, aparentemente sem complicações graves, diagnosticada a dois irmãos, seguidos na referida consulta.

Serviço de Medicina I Hospital de Santa Maria
Recebido para publicação a 31.03.10
Aceite para publicação a 11.11.10

QUADRO I

Alterações laboratoriais

Parâmetro	Doente	Valores de Referência
Sódio urinário	407 mmol/24 h	40-220
Potássio urinário	108.3 mmol/24 h	25-125
Cloreto urinário	440 mmol/24 h	110-250
Cálcio urinário	224.2 mg/24 h	100-320
Magnésio urinário	324.5 mg/24 h	60-210
Aldosterona urinária	23.8 µg/ 24h	6-25
Aldosterona sérica	209 pg/mL	10-160
Renina sérica	42.1 pg/mL	1-20
pH sérico	7.472	7.35-7.45
HCO ₃ sérico	28.7 mmol/L	22-26
Potássio sérico	2.4 mEq/L	3.5-4.5
Magnésio sérico	1.2 mg/dL	1.7-2.2
Cloro sérico	95 mmol/L	98-107

Recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, a 27 de Julho de 2008, em contexto de quadro caracterizado por parestesias nas mãos, palpitações e ansiedade, com vários dias de evolução, referindo agravamento nos 3 dias que antecederam o internamento.

À entrada apresentava-se ansiosa, com pressão arterial de 128/78 mmHg, frequência cardíaca de 136 bpm e temperatura timpânica 36.7°C, não se tendo verificado alterações ao exame objectivo, exceptuando taquicardia.

Laboratorialmente constatou-se hipocaliémia de 2.4 mEq/L e hipomagnesiémia de 1.2 mg/dL.

Realizou ECG que apresentou taquicardia sinusal (resposta ventricular: 121 bpm), sem alterações sugestivas de hipocaliémia.

A radiografia do tórax PA não revelou alterações.

Foi internada no Serviço de Medicina 1 C para correcção do desequilíbrio iónico e para esclarecimento do quadro.

No internamento fez reposição de potássio e magnésio por via endovenosa e iniciou espironolactona, verificando-se progressiva correcção da caliémia e magnesiémia, com remissão do quadro.

Da investigação etiológica destacou-se no ionogra-

ma urinário: sódio 407 mmol/24 h (40-220), potássio 108.3 mmol/24 h (25-125), cloretos 440 mmol/24 h (110-250), cálcio 224.2 mg/24 h (100-320), magnésio 324.5 mg/24 h (60-210). O valor de aldosterona na urina foi de 23.8 µg/24 h (6-25). O nível sérico de aldosterona foi de 209 pg/mL (10-160) e de renina 42.1 pg/mL (1-20).

A gasimetria arterial apresentou pH de 7.472 (7.35-7.45) com HCO₃ de 28.7 mmol/L (22-26), sem outras alterações a relevar.

Para além das alterações iónicas identificadas à entrada constatou-se também hipoclorémia de 95 mmol/L (98-107), sem alterações de outros iões, conforme representado no *Quadro I*.

Durante o internamento manteve valores tensionais baixos, variando entre 98-112/40-70 mmHg.

Contactou-se a médica que a havia seguido em consulta de Nefrologia Pediátrica, que informou que a doente padecia de síndrome de Gitelman, confirmado através de estudo genético. A jovem integrou uma coorte de doentes de etnia cigana com suspeita clínica desta patologia e confirmou-se por análise mutacional que apresentava uma mutação pontual homozigótica inactivadora do gene SLC12A3.¹

Teve alta, assintomática, com indicação para manter suplemento de potássio e de magnésio e foi referenciada à consulta de Medicina.

DISCUSSÃO

Perante a evidência de hipocaliémia com alcalose metabólica, associadas a valores de renina e aldosterona elevados, numa jovem com tendência para valores tensionais baixos, as etiologias mais consistentes são a anorexia nervosa ou a bulimia, a utilização de diuréticos e as tubulopatias espoliadoras de sal e potássio, nomeadamente as síndromes de Gitelman ou de Bartter.

As patologias do foro psicológico que cursam com a indução do vômito podem apresentar-se com alcalose metabólica e hipocaliémia por perda de HCl nas secreções gástricas, com consequente diminuição da volémia.²

A contracção da volémia provoca diminuição da tensão arterial que induz a activação compensatória do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Contudo, a doente não apresentava estigmas de indução do vômito tais como úlceras, calos e cicatrizes do dorso das mãos ou erosões dentárias pela exposição crónica ao HCl, que são quase patognomónicas das

referidas entidades.³

A hiperclorúria constatada no caso apresentado também é um elemento que permite descartar de forma segura a presença de vômitos, dado que a excreção urinária de cloreto é invariavelmente baixa na última situação (inferior a 20 mEq/L).²

Nas tubulopatias espoliadoras de sal a perda de NaCl condiciona diminuição da volémia com consequente queda dos valores tensionais, compensada pela activação do SRAA que provoca um estado de hiperaldosteronismo secundário, como constatado no caso clínico.⁴

O incremento da produção da aldosterona promove a excreção de K⁺ e H⁺, nos tubos colectores, provocando hipocaliémia e alcalose metabólica.

O mecanismo de acção dos diuréticos de ansa e tiazídicos mimetiza o processo supracitado,⁵ porém a doente negava a toma destes fármacos.

A toma de laxantes também pode cursar com estas alterações metabólicas e com hipotensão,⁶ contudo no caso relatado não há história da sua utilização.

Em virtude de haver antecedentes familiares de tubulopatia hereditária, aparentemente benigna, da hipomagnesiémia, da hipoclorémia e das alterações constatadas no ionograma urinário, foi efectuado o diagnóstico de síndrome de Gitelman, confirmado posteriormente pela pediatra que dispunha do estudo genético e havia seguido a doente.

Foi descrita pela primeira vez, em 1966, por Gitelman e col., uma tubulopatia hereditária, espoliadora de sal, caracterizada por alcalose hipocaliémica hipoclorémica, associada a hipomagnesiémia e hipocalciúria.⁷⁻⁹

A síndrome de Gitelman tem uma transmissão autossómica recessiva e está associado a mutações inactivadoras do gene SLC12A3, responsável pela codificação do cotransportador de NaCl tiazido-sensível, localizado na membrana apical do tubo contornado distal (TCD).⁸⁻¹²

Uma prevalência estimada em 1/40.000, acrescida duma prevalência de heterozigóticos de cerca de 1%, fazem desta patologia uma das mais frequentes tubulopatias familiares e um diagnóstico a não negligenciar.⁷

Mais de 140 mutações foram identificadas, conferindo uma grande heterogenicidade genética.^{7,8} Estas mutações são simples, caracterizando-se na maioria das vezes pela substituição de um único aminoácido, mas afectam elementos fulcrais no transporte tubular.¹³

Foram descritas, também, mutações no gene CLCNKB, responsável pela codificação do canal de cloro CLC-Kb, num grupo escasso de doentes.⁷

Esta diversidade genética traduz-se por uma marcada variabilidade fenotípica intra e inter-familiar e para uma mesma mutação, condicionando uma grande variabilidade no que concerne a idade de apresentação, magnitude das alterações bioquímicas e manifestação clínica.⁸

A excreção urinária de cálcio dentro dos parâmetros de normalidade, verificada na doente, não exclui o diagnóstico, e atesta da grande heterogenicidade fenotípica desta síndrome.¹⁴

Embora seja possível estabelecer um diagnóstico pré-natal, é de pouco interesse, dada a fraca correlação entre o genótipo e o fenótipo e a evolução benigna desta patologia.²

Os indivíduos heterozigóticos apresentam excreção de NaCl aumentada¹⁵ e menor incidência de hipertensão, estimada numa redução do risco aos 60 anos de cerca de 59% e uma redução média da pressão arterial de 6.3/3.4 mmHg.¹⁶

A forma heterozigótica determina, também, uma maior sensibilidade aos diuréticos de ansa e tiazídicos.¹³

Contudo, nos indivíduos homozigóticos, a resposta aos diuréticos de ansa é semelhante à da população geral, mas a natriurese potenciada pelos diuréticos tiazídicos é inferior à expectável dado o cotransportador de NaCl tiazido-sensível ser afuncional.¹⁷⁻¹⁹

Embora se saiba que no túbulo contornado distal ocorre reabsorção de magnésio, os mecanismos subjacentes à hipomagnesiémia e à hipocalciúria, constatados nesta síndrome, não estão suficientemente clarificados.⁹

Especula-se que a reabsorção proximal aumentada de sódio e cálcio e a apoptose das células do TCD possam explicar este processo.⁹

Diagnostica-se tipicamente na adolescência ou na idade adulta por queixas musculoesqueléticas ou acidentalmente, por hipocaliémia, como no caso exposto.^{5,7,12}

Valores tensionais mais baixos do que os verificados na população geral são característicos desta entidade, conforme observado no caso clínico apresentado.⁷

Foram documentados raríssimos casos de arritmias fatais por desequilíbrio iónico.⁷

O *Quadro II* sistematiza os sintomas que caracte-

QUADRO II

Sintomas e sua prevalência²⁴

Sintomas	Prevalência (%)
Avidez por sal	90
Cãibras	84
Fadiga	82
Tonturas	80
Nictúria	80
Parestesias	78
Sede	76
Fraqueza muscular	70
Polidípsia	64.6
Hipotensão	62
Palpitações	62
Artralgias	54
Dores musculares	52
Poliúria	50
Fraqueza	44.2
Lipotímias	34
Obstipação	16
Dor abdominal	16
Tetania e espasmos	11.7
Enurese	11.9

rizam esta patologia e a sua prevalência.

A resposta a suplementos de magnésio e potássio, associados a diuréticos poupadores de potássio, tais como a espironolactona e o amiloride, em doses mais altas que as habituais, 300 mg e 40 mg/dia, respectivamente, costuma ser excelente.^{5,7,20}

Para além destas medidas é recomendável uma dieta rica em sal e potássio.⁶

No caso dos indivíduos assintomáticos, costuma-se fazer seguimento anual, muitas vezes sem necessidade de se instituir terapêutica.⁶

Por apresentar um curso favorável, a síndrome de Gitelman é também denominado variante benigna da síndrome de Bartter, outra tubulopatia espoliadora de sal, com a qual era confundida até à sua caracterização genética em 1996.⁵

A síndrome de Bartter é uma tubulopatia geneti-

camente diferente, condicionando defeitos no transporte de iões a nível da porção ascendente densa da ansa de Henle.⁵

Diagnostica-se habitualmente à nascença, cursando com atraso mental, atraso no crescimento e nefrocalcinose, pela hipercalciúria, que pode determinar desenvolvimento de insuficiência renal crónica.⁵

Esta síndrome diferencia-se da de Gitelman, também, por apresentar capacidade de concentração renal deficiente,⁴ não cursar com hipomagnesiémia⁵ e apresentar excreção urinária de prostaglandinas (PGE2) elevada, por aumento da produção da ciclooxygenase 2, através da activação do SRAA.²¹

Dos 5 tipos de síndrome de Bartter existentes, o tipo III é o que mais se assemelha à síndrome de Gitelman por apresentar um espectro clínico intermédio entre as duas tubulopatias citadas, podendo não cursar com nefrocalcinose, nem produção exacerbada de prostaglandinas e manifestar-se na adolescência.²²

Se nos outros tipos de síndrome Bartter um simples ionograma sérico e urinário permitem a distinção da síndrome de Gitelman, como constatámos neste caso clínico, no tipo III o diagnóstico diferencial é mais difícil, carecendo muitas vezes de caracterização genética.

No caso apresentado, o estudo genético realizado durante o seguimento em consulta de Nefrologia Pediátrica, confirmou a suspeita de síndrome de Gitelman.

Outra tubulopatia hereditária que poderia suscitar dúvidas quanto à etiologia do quadro apresentado é a síndrome de Liddle, que também cursa com hipocaliémia e alcalose metabólica, porém, demarca-se da síndrome de Gitelman por cursar com HTA e por apresentar níveis séricos de renina e aldosterona diminuídos.²³

CONCLUSÃO

A síndrome de Gitelman é a tubulopatia hereditária espoliadora de potássio e magnésio mais comum, apresentando uma prevalência de heterozigóticos elevada. Embora congénita, manifesta-se clinicamente na adolescência ou mais tarde, na idade adulta.

O espectro clínico, varia desde a ausência de sintomas a raríssimos casos de arritmias fatais, sendo a resposta à terapêutica excelente.

Importa ponderar esta patologia nos casos de hipocaliémia e hipomagnesiémia crónicas, sem etiologia objectivada, especialmente na presença de antecedentes familiares. ■

Bibliografia

1. Coto E, Rodriguez J, Jeck N et al. A new mutation (intron 9 + 1 G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int.* 2004;65(1):25-29.
2. Rose BD, Post TW. In *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders* 5th edition. New York: McGraw-Hill. 2001:565-567.
3. Mitchell JE, Seim HC, Colon E, Pomeroy C. Medical complications and medical management of bulimia. *Ann Intern Med* 1987;107:71.
4. Watanabe S, Uchida S. Bartter's syndrome and Gitelman's syndrome: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy. *Nippon Rinsho* 2006;64(2):504-507.
5. Hansen KW, Mosekilde L. Gitelman syndrome. An overlooked disease with chronic hypomagnesemia and hypokalemia in adults. *Ugeskr Laeger* 2003;165(11):1123-1127.
6. Oster JR, Materson BJ, Rogers AI. Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol* 1980; 74:451.
7. Knoers NV, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22.
8. Riviera-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, Devuyst O. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):326-332.
9. Cornelissen EA, Bindels RJ, Hoefsloot LH, Knoers NV. From gene to disease; mutations in the SLC12A3 gene as the cause of Gitelman's syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149(24):1330-1333.
10. Reissinger A, Ludwig M, Utsch 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(6):354-362.
11. Yasujima M, Tsutaya S. Mutational analysis of a thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (SLC12A3) gene in a Japanese population- the Iwaki Health Promotion Project. *Rinsho Byori* 2009;57(4):391-396.
12. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322(6):316-332.
13. Bhandari S. The pathophysiological and molecular basis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Postgrad Med J* 1999;75(885):391-396.
14. 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* 2004; 43:304.
15. Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C et al. Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* 2001; 37:1458.
16. 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.
17. Kurschat C, Heering P, Grabensee B. Gitelman's syndrome: an important differential diagnosis of hypokalemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128(22):1225-1228.
18. Yeum CH, Kim SW, Ma SK et al. Attenuated renal excretion in response to thiazide diuretics in Gitelman's syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 2002;17(4):567-570.
19. Colussi G, Rombolà G, Brunati C, De Ferrari ME. Abnormal reabsorption of Na⁺/Cl⁻ by the thiazide-inhibitable transporter of the distal convoluted tubule in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1997;17(2):103-111.
20. Gjata M, Tase M, Gjata A, Gjergji Zh. Gitelman's syndrome (familial hypokalemia-hypomagnesemia). *Hippokratia* 2007;11(3):150-153.
21. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th edition. New York: Mc Graw Hill 2008:1800-1803.
22. 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(2):61-69.
23. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin. Nephrol* 2006;26(6):422-433.
24. Cruz DN. Prevalence of symptoms in Gitelman's syndrome. *Kidney Int.* 2008