Diagnóstico del síndrome de Bartter por estudio sistemático de la hipokalemia

Dres. Raúl Fernández S.¹ José A. Rodríguez P.² Francisco Barrera Q.³ Jorge Weinberger K.⁴

Bartter's syndrome: Diagnosis by systematic approach to hypokalemia

The case of a 4 year-old female patient with persistent and severe hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemia with hyperplasia of the juxtaglomerular apparatus and normal blood pressure is presented. A systematic search for other possible causes of hypokalemia was undertaken. A decrease in renal fractional distal chloride reabsorption comparable to that found in other patients with Bartter's syndrome, allows a rational explanation for the development of her signs and symptoms.

Dentro de las causas de hipokalemia importante y mantenida debe considerarse el síndrome de Bartter, que a pesar de ser un diagnóstico poco frecuente es susceptible de un enfoque terapéutico que puede mejorar ostensiblemente el trastorno metabólico.^{1,2,3}

En la descripción original de este síndrome,⁴ Bartter consideró la existencia de hipokalemia con alcalosis metabólica, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular con hiperreninemia e hiperaldosteronismo secundario con presión arterial normal. Últimamente se le atribuye importancia a alteraciones en el transporte activo renal de cloro como factor etiológico primario.⁵

A continuación se describe el caso de una pre-escolar en que se llegó al diagnóstico mediante el estudio sistemático de su hipokalemia y se comentan las diferencias entre el síndrome de Bartter y cuadros clínicos similares.

CASO CLINICO

P.P.Q., pre-escolar de 4 años 6 meses de edad,

¹ Médico becario, Servicio de Pediatría, Hospital Paula Jaraquemada.

² Departamento de Enfermedades Metabólicas, Endocrinológicas y Reumatológicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³ Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Servicio de Pediatría, Hospital Paula Jaraquemada.

⁴ Director Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, División Sur.

antecedentes de padres sanos no consanguíneos, hija única. Proviene de un embarazo que cursó con prurito gravídico en su tercer trimestre.

Parto de término, pesó al nacer: 3.500 g, con aumento normal hasta los 3 meses de vida. A los 4 meses inicia desnutrición llegando a Grado III a los 11 meses. Se descartó desnutrición primaria, enteroparasitosis, infección urinaria, enfermedad celíaca.

Ingresó al Servicio de Pediatría del Hospital Paula Jaraquemada a los 3 años 7 meses de edad con deshidratación grave y marcado compromiso de conciencia. A pesar de ello tenía poliuria de más de 120 ml/kg/día, a lo que inicialmente se atribuyó la deshidratación.

En el coprocultivo se aisló *Shigella Flexneri*, en el urocultivo, más de 100.000 col. de *E. Coli* x mm³ y en el sedimento urinario habían pirocitos y placas de pus abundantes. La pielografía endovenosa mostró sombras renales de forma y tamaño normal con dilatación marcada de ambos uréteres.

La paciente presentaba alcalosis metabólica hipokalemia con hiponatremia, hipocloremia y presión arterial normal. Pasado el cuadro agudo evolucionó ambulatoriamente por 1 año con suplementación de 8 g de NaCl y 5 g de KCl al día.

Rehospitalizada a los 4 años 6 meses de edad se observó pre-escolar de mejor aspecto general. Peso: 10,6 kg (percentil < 3), talla: 87 cm (percentil < 3), P.C.: 47 cms (percentil < 3), presión arterial: normal (85/46 mm Hg).

Había marcada atrofia de masas musculares y de

tejido adiposo, hipotonía muscular y fatigabilidad fácil e hiporreflexia osteotendínea. Coeficiente de desarrollo para 3 años. Edad ósea 3 años. Sedimento urinario: normal.

MÉTODOS DE ESTUDIO

El sodio y potasio en plasma y orina se determinaron por fotometría de llama; el cloro por titulación. El CO_2 total y pH por medio de un pH/Blood Gas Analyzer. El nitrógeno ureico por el método de masa y reacción de Berthelot. La creatinina en plasma y orina con Technicon Auto Analyzer. La aldosterona urinaria se midió por radioinmunoanálisis del compuesto ácido lábil a $\text{pH} 1$.⁶

La actividad de renina en plasma se midió por radioinmunoanálisis como concentración de angiotensina I, generada en una hora de incubación con "kit" de New England Nuclear. Los 17 hidroxisteroides urinarios se determinaron según la técnica de Porter y Silber.⁷ Los 17 ketoesteroides urinarios se determinaron según la técnica de Zimmermann.⁸

La osmolalidad plasmática y urinaria se midió determinando el descenso del punto de congelación.

Los resultados se expresan como promedio $\pm$ error standard.

RESULTADOS

Los valores de electrolitos plasmáticos y urinarios, pH y CO_2 en plasma, nitrógeno ureico, actividad de renina plasmática, aldosterona, pH y volumen urinarios se muestran en la Tabla 1.

La depuración de creatinina fue de 128 ml/min/1.73 m^2 . Los 17 hidroxisteroides en orina de 24 horas fluctuaron entre 1.0 y 2.6 mg/24 horas y los 17 ketoesteroides variaron entre 0.8 y 1.8 mg/24 horas . El magnesio plasmático fue de 1.42 mEq/l .

Se efectuó infusión de Angiotensina II (Hiper-tensina CIBA)⁹ y noradrenalina, observándose que para producir un aumento de 20 mm Hg en la presión diastólica, se necesitó infundir 135 ng/kg/min de angiotensina II y 400 ng/kg/min de noradrenalina, siendo lo normal hasta 10 ng/kg/min de angiotensina II y 50 ng/kg/min de noradrenalina (Figura 1).

A continuación, en equilibrio con una dieta es-

TABLA Nº1

SÍNDROME DE BARTTER, ESTUDIO METABÓLICO

INGESTA PROMEDIO: (mEq/kg/día)

Na: 4,7 K: 2,8—4,5

Agua: (ml/kg/día): 162,7 Calorías: (cal/kg/día): 90,36

n	PLASMA	$\bar{x}$	E.S.	n	ORINA	$\bar{x}$	E.S.
7	Na mEq/l	129	1,2	8	Na mEq/24 h	40,8	4,3
6	K mEq/l	1,8	0,1	8	K mEq/24 h	23,8	1,9
7	Cl mEq/l	74,7	1,3	7	Cl mEq/24 h	91,3	4,7
4	pH	7,85	0,03	9	pH	7,76	0,05
3	CO_2 total mEq/l	62,4	3,2	8	Aldosterona mcg/24 h	4,9	0,8
3	KLi $\text{mg \%}$	9,7	0,8	11	Volumen ml/kg/24 h	101,4	7,5
3	PRA ng/ml/h	489,3	87,8				

PRA: actividad de renina plasmática medida como concentración de Angiotensina I $\text{N} = 1,87 \pm 0,83 \text{ ng/ml/h}$.

SÍNDROME DE BARTTER INFUSIÓN DE ANGIOTENSINA II

INFUSIÓN DE NORADRENALINA ng/kg/min .

Figura 1. El alza de 20 mm Hg en la presión diastólica se observó al infundir 135 ng/kg/min de A II y 400 ng/kg/min de noradrenalina ($\text{N} < 10 \text{ ng/kg/min}$ para A II y $< 50 \text{ ng/kg/min}$ para noradrenalina).

table (Na 50 mEq/día , K 30 mEq/día) se procedió a la sobre hidratación leve de la paciente con

infusión de suero glucosado al 5% hasta obtener un volumen urinario de 2 ml/min. En estas condiciones se midió la reabsorción fraccional distal de cloro, según la fórmula $C_{H_2O}/C_{H_2O} + C_{Cl}$ ¹⁰ donde C_{H_2O} = depuración agua libre y C_{Cl} = depuración de cloro. El resultado obtenido fue de 0.57, siendo lo normal 0.65 o más.¹¹ La biopsia renal efectuada por lumbotomía derecha, demostró hiperplasia del aparato yuxtaglomerular en el 30% de los glomérulos observados (Figura 2).

Figura 2. Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

DISCUSION

En esta paciente lo más llamativo fue la hipokalemia severa, mantenida y refractaria a la suplementación con potasio en altas dosis, con sus consecuencias de alcalosis metabólica, hiperreninemia y síndrome poliúrico.

La presión arterial normal permitió descartar desde el comienzo el hiperaldosteronismo primario, lo cual fue reafirmado por la presencia de hiperreninemia. Asimismo, la alcalosis metabólica persistente hizo descartable la acidosis tubular renal. Los antecedentes clínicos descartaron también la posibilidad de ingesta crónica de diuréticos o los vómitos subrepticios, situación esta última en que la excreción urinaria de cloro es mínima a diferencia de lo observado en nuestra paciente,¹² que presentaba marcada cloruresis.

El estudio demostró además que la pérdida de potasio ocurría en este caso por vía urinaria: potasio urinario 23.8 ± 1.9 mEq/24h ($n = 8$), para una ingesta de menos de 5 mEq/kg/día y en presencia de kalemias inferiores a 2.0 mEq/l.

En un sujeto normal, el potasio urinario proviene principalmente de secreción por las células del túbulo distal. El potasio filtrado se reabsorbe casi completamente en el túbulo proximal mientras

que en el asa de Henle su reabsorción es pasiva y depende de la reabsorción de cloro y sodio.

Es así como, frente a toda pérdida exagerada de potasio por el riñón, debe procederse a examinar la función del túbulo distal y del asa de Henle.

Entre las tubulopatías que pueden acompañarse de hipokalemia está la llamada "nefropatía perdedora de sal", que puede corresponder a una etapa en la evolución de la nefritis crónica en que la destrucción tubular afecta parcialmente a los receptores celulares para aldosterona. En estos casos se produce hiponatremia con elevación de aldosterona la que al actuar sobre los receptores restantes puede inducir kaliuresis.

Las deficiencias de magnesio también pueden producir pérdida renal de potasio.¹³

Por último hay algunos casos descritos de tubulopatías con degeneración de las células del túbulo distal^{14, 15, 16} o asociados a estigmas somáticos¹⁷ que pueden llevar a hipokalemia. Ninguna de estas se acompaña de hiperplasia del aparato yuxtaglomerular que si bien es inespecífica, es indispensable para el diagnóstico del síndrome de Bartter. Nuestra paciente, en cambio, además de presentar marcada hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, no presentaba fenómenos degenerativos tubulares ni distorsión parenquimatosa renal, como tampoco hipomagnesemia ni hiperaldosteronismo exagerado. Todo esto permite razonablemente descartar en ella la presencia de una tubulopatía perdedora de potasio como las mencionadas.

En cambio, la función del asa de Henle se encontraba claramente alterada. La reabsorción de cloro, que es un buen marcador del funcionamiento de este segmento del nefrón, se encontraba deprimida tal como se ve en el síndrome de Bartter.^{10, 11}

Al deprimirse la reabsorción de cloro en el asa de Henle, deja de reabsorberse también sodio y potasio. Todo esto aumenta el flujo de electrolitos y agua al túbulo distal con el que se intensifica la reabsorción de sodio y se agrega secreción de potasio; esto explica que el sodio urinario pueda bajar mucho y en cambio el potasio urinario no pueda disminuir como correspondería a un sujeto con hipokalemia.

La hipokalemia mantenida produce mayor déficit de potasio. Es posible que ésta sea también la causa de la hiperproducción de prostaglandinas¹⁸ y de brandikina¹⁹ que se ve en el síndrome de Bartter lo que explica la falta de respuesta vascu-

lar al efecto presor de angiotensina II y noradrenalina²⁰ como lo observamos en nuestra paciente.

En resumen, pensamos que el defecto de la reabsorción de cloro demostrado en esta paciente permite explicar la secuencia fisiopatológica de sus signos y síntomas (Figura 3), configurando así el diagnóstico de síndrome de Bartter.

Figura 3. Secuencia fisiopatológica de signos y síntomas del síndrome de Bartter, explicados a partir de un defecto en la reabsorción de cloro en la porción ascendente del asa de Henle, como el comprobado en esta paciente. Las líneas punteadas indican los pasos para los que todavía no hay suficiente evidencia experimental.

Consideramos que la comprobación de dicho defecto en un paciente con las características clínicas y bioquímicas del síndrome restringe el nombre de "síndrome de Bartter" sólo a aquellos en quienes se pueda así explicar la causa de su afección. Por el contrario, si dicho defecto no se puede demostrar, deberán agotarse los esfuerzos por llegar al diagnóstico histológico y funcional de otra nefropatía de las que pueden dar un cuadro similar.

RESUMEN

Se presenta el caso de una pre-escolar de 4 años con hipokalemia grave y persistente, alcalosis metabólica, hiper-reninemia con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular y presión arterial normal. Se efectuó un estudio sistemático de las posibles causas de hipokalemia. La comprobación de un defecto en la reabsorción fraccional distal de cloro, como se describe en el síndrome de Bartter, permite explicar razonablemente la secuencia fisiopatológica de sus signos y síntomas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Guillermo Murray, Anatómo-Patólogo, Universidad de Chile, por el detallado estudio morfológico renal. También agradecen a la señorita Gladys Solari, Enfermera Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Paula Jaraquemada, por su cooperación al estudio.

REFERENCIAS

- Cunningham, R.J.; Bronhard, B.H.; Petrusick, T. y Travis, L.B. Long-term use of propranolol, ibuprofen and spironolactone in the management of Bartter's syndrome. *Pediat.* 63: 754-756, 1979.
- Donker, A.J.M. Indomethacin in Bartter's syndrome. *Nephron* 19: 200, 1977.
- Dillon, M.J.; Shah, V. y Mitchell, D. Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. Results of long-term indomethacin therapy. *Quart. J. Medicine, New Series XLVIII*, 191: 429-446, 1979.
- Bartter, F.C.; Pronove, P.; Gill, J.R.; Mac Cardle, R.C. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am. J. Med.* 33: 811-828, 1962.
- Gill, J.R. Jr.; Bartter, F.C.; Taylor, A.A.; Radfar, N. Impaired tubular chloride reabsorption as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Clin. Res.* 25: 526A, 1977.
- Godoy, R.; Parot, M.A.; López, J.M. Validación de un método radioinmunológico para cuantificación de aldosterona urinaria. Libro de Resúmenes de las VI Jornadas Científicas del Área Biológica, Universidad Católica de Chile, Santiago, Octubre, 1980, p. 59.
- Silber, R.H. y Porter, C.C. The determinations of 17,21 dihydroxy-20 ketosteroids in urine and plasma. *J. Biol. Chem.* 210: 923, 1954.
- Zimmermann, V. Eine farbreaktion der sexual hormone und ihre Anwendung zur quantitative colorimetrischen Bestimmung. *Hoppe Segler Z. Physical Chem.* 233: 257, 1935.
- Kaplan, N.M. y Silah, J.G. The effect of angiotensin II on blood pressure in humans with hypertensive disease. *J. Clin. Invest.* 43: 659, 1964.
- Gill, J.R. Jr. y Bartter, F.C. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am. J. Med.* 65: 766-772, 1978.
- Rodriguez, J.A.; Siragy, H.M.; Fox, R.F.; Delea, C.S. y Bartter, F.C. Effectiveness of fractional distal chloride reabsorption in the diagnosis of Bartter's syndrome. *Clin. Res.* 28: 845A, 1980.

- ¹² Veldhuis, J.D.; Bardin, C.W. y Demers, L.M. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting. *Am. J. Med.* 66: 361-363, 1979.
- ¹³ Shils, M.E. Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 48: 61, 1969.
- ¹⁴ Guilner, H.G.; Gill, J.R.; Barter, F.C. Chan, J.C.M. y Dickman, P.S. A familial disorder with hypokalemic alkalosis, hyperreninemia, aldosteronism, high urinary prostaglandins and normal blood pressure that is not "Bartter's syndrome". *Trans. Am. Physicians* 92: 175, 1979.
- ¹⁵ Rosenbaum, P. y Hughes, M. Persistent, probably congenital, hypokalemic metabolic alkalosis with hyaline degeneration of renal tubules and normal urinary aldosterone. *AMA J. Dis. Child.* 96: 560, 1958.
- ¹⁶ Slater, R.J.; Azzopardi, P.; Slater, P.E. y Chute, A.L. An unusual case of chronic hypokalemia associated with renal tubular degeneration. *Am. J. Dis. Child.* 96: 469-470, 1958.
- ¹⁷ Takeda, R.; Morimoto, S.; Kuroda, M.; Murakami, M. Renal tubular acidosis presenting as a syndrome resembling Bartter's syndrome in a patient with arachnodactyly. *Acta Endocrinol.* 73: 531-542, 1973.
- ¹⁸ Galvez, O.G.; Bay, W.H.; Roberts, B.W. y Ferris, T.F. The hemodynamic effects of potassium deficiency in the dog. *Circulation Res.* 40: suppl. 1, pp. 11-16, 1977.
- ¹⁹ Vind, J.M.; Gill, J.R. Jr.; Bowden, R.E.; Pisano, J.J.; Izzo, J.L.; Radfar, N.; Taylor, A.A.; Zusman, R.N.; Barter, F.C. y Keiser, H.R. The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibitors. *J. Clin. Invest.* 61: 1671-1682, 1978.
- ²⁰ Vane, J.R.; Mc Giff, J.C. Possible contributions of endogenous prostaglandins to the control of blood pressure. *Circulation Res.* 36: suppl. 1, pp. 68-75, 1975.