

Presentación atípica de un síndrome de Gitelman: reporte caso.

Atypical presentation of Gitelman's syndrome: case report.

Laura Carolina Neira-Ruiz ^{1,a}, Sharom Barbosa-Velázquez ^{1,a}, Julio César Moreno-Alfonso ^{2,a}, Juan Santiago Serna-Trejos ^{3,b}, Diego Andrés González-Sánchez ^{4,c}.

RESUMEN

El síndrome de Gitelman es una patología poco común con una prevalencia de 25 casos por millón de habitantes, sin embargo, la prevalencia de heterocigotos es de aproximadamente el 1% en la población caucásica. Este se origina por una alteración en la expresión del cotransportador Na⁺/Cl sensible a las tiazidas lo que genera una serie de alteraciones hidroelectrolíticas características, aunque con sintomatología inespecífica. Se presenta el caso de una mujer de 37 años de edad con un síndrome convulsivo de novo en la que se documentó una hipopotasemia severa y refractaria acompañada de alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria, siendo diagnosticada de síndrome de Gitelman. Puesto que los trastornos del potasio son frecuentes en los servicios de urgencias, es importante no olvidar este síndrome en el diagnóstico diferencial de las hipocalemias persistentes, aún en presentaciones atípicas.

Palabras Clave: síndrome de Gitelman, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalciuria. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Gitelman syndrome is a rare pathology with prevalence of 25 cases per million inhabitants, though, the prevalence of heterozygotes is approximately 1% in the caucasian population. This is caused by an alteration in the expression of the Na⁺/Cl cotransporter sensitive to thiazides, which generates a series of characteristic hydroelectrolytic alterations, but with non-specific symptoms. We present the case of a 37-year-old woman who presented with of *novo* convulsive syndrome in which severe and refractory hypokalemia was documented accompanied by metabolic alkalosis, hypomagnesemia and hypocalciuria, being diagnosed with Gitelman syndrome. Since potassium disorders are common in emergency departments, it is important not to overlook this syndrome in the differential diagnosis of persistent hypokalemia, even in atypical presentations.

Key words: Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalciuria. (Source: MeSH).

¹ Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali. Palmira, Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad Navarra. Pamplona, España.

³ Departamento de Epidemiología, Universidad Libre. Cali, Colombia.

⁴ Departamento de Nefrología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^a Médico Cirujano.

^b Médico Cirujano, Maestría en Ciencias.

^c Médico Cirujano, especialista.

Correspondencia: Juan Santiago Serna Trejos.

✉ juansantiagosernatrejos@gmail.com

Recibido: 26/03/2023

Aceptado: 23/04/2023

Citar como: Neira-Ruiz L, Barbosa-Velásquez S, Moreno-Alfonso J, Serna-Trejos J, González-Sánchez D. Presentación atípica de un síndrome de Gitelman: Reporte Caso. Rev méd Trujillo.2023;18(2):043-46.

doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2023.v18i2.5598>



© 2023. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

INTRODUCCIÓN

Los riñones son órganos complejos y vitales que mantienen las funciones corporales normales. Su función principal es regular la homeostasis de fluidos, electrolitos y el equilibrio ácido-base del organismo para crear un entorno estable para el metabolismo celular y tisular [1]. Los riñones tienen diferentes estructuras con distintas funciones, dentro de estas se encuentran los túbulos renales. En ciertas patologías nefrológicas hay alteración de la función tubular, a lo que se denomina tubulopatías, dentro de ellas se encuentran los trastornos hereditarios perdedores de potasio, como el síndrome de Bartter y de Gitelman.

El síndrome de Gitelman es un trastorno caracterizado por una falta de expresión del cotransportador Na⁺/Cl sensible a las tiazidas (NCC). Los NCC se expresan en la parte proximal del túbulo distal (DCT1) y la parte distal se conoce como DCT2 y conducto colector, en esa parte se expresan un canal apical de sodio (ENaC) y de potasio (ROMK). La falta de expresión de dicho cotransportador (NCC) conlleva al aumento en la reabsorción de sodio a través del canal de sodio epitelial (ENaC) mediado por un aumento en la excreción de aldosterona y renina, generando un potencial electronegativo a través de ROMK que desencadena una secreción excesiva de potasio e hidrogeniones a través del túbulo distal, lo que conlleva a hipopotasemia severa y consecuentemente a una alcalosis metabólica que puede tener desenlaces fatales [2].

Presentamos el caso de una paciente valorada en el servicio de urgencias por síndrome convulsivo de novo con hipopotasemia severa refractaria a tratamiento, siendo diagnosticada de síndrome de Gitelman. Mediante este caso clínico se pretende hacer hincapié en la importancia de las alteraciones del potasio, al ser trastornos comunes en los servicios de urgencias. Además, este caso puede contribuir al conocimiento de esta enfermedad al tener una presentación atípica

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 37 años sin antecedentes relevantes que acudió a urgencias por alteración del estado de conciencia y primer episodio convulsivo tónico-clónico generalizado de 2 minutos de duración, alucinaciones visuales y dolor lumbar agudo. Sus familiares refieren que en días previos había presentado parestesias e hipoestesis en extremidades superiores e inferiores, al examen físico presentaba una tensión arterial de 98/64 mmHg, glasgow 14/15, sin evidencia de erosión dental, nudillos callosos o lesiones cutáneas que sugirieran vómitos autoinducidos o uso de sustancias psicoactivas, el resto de la exploración fue normal. En búsqueda de infecciones y/o alteraciones electrolíticas, se realizaron estudios paraclínicos detectando como única anomalía un potasio sérico en 1,5 mmol/L y sodio sérico 134 mmol/L, una segunda prueba confirmó la hipopotasemia severa, por lo que se realizaron estudios adicionales identificando un magnesio sérico 1,56 mg/dL. Se indicó tratamiento analgésico con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y se realizó reposición enteral de potasio, con recuperación completa del estado de conciencia, sin embargo no hubo mejoría de los niveles del potasio por lo que se indicó reposición a través de acceso venoso central con lo cual se logró un control parcial de la kalemia (2,7 mmol/L).

Ante la persistencia de hipopotasemia, se realizaron paraclínicos de extensión encontrando una creatinina sérica levemente alterada (1,38 mg/dL), por lo cual fue valorada por Nefrología, quienes solicitaron gases arteriales en

búsqueda de acidosis tubular, sin embargo se evidenció una alcalosis metabólica (pH 7,495, pCO₂ 35,9 mmHg, HCO₃ 27,1 mmol/L). Continuando con la sospecha de una tubulopatía, se solicitó calcio en orina de 24 horas con el fin de esclarecer si el paciente cursaba concomitantemente con hipercalcemia o hipocalcemia, diferenciando así si se trataba de un síndrome de Bartter o de Gitelman, y se documentó hipocalcemia (49,0 mg/24h), adicionalmente hiperaldosteronismo con aldosterona 71,1 ng/dL y urotomografía sin alteraciones. Debido a limitaciones económicas y administrativas no fue posible realizar un estudio genético confirmatorio, sin embargo, apoyados por la evidencia paraclínica de hipopotasemia con alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalcemia se estableció el diagnóstico de síndrome de Gitelman y se inició tratamiento con suplementos de potasio, magnesio, y espironolactona logrando normalización del potasio sérico. La evolución desde entonces ha sido favorable y la paciente se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

Las alteraciones hidroeléctricas son hallazgos frecuentes en los servicios de urgencias y constituyen una causa importante de morbimortalidad. Dentro de estas, las alteraciones del potasio son una de las diselectrolitemias más frecuentes, siendo más común la hipocalcemia. Estos trastornos aparecen por pérdidas renales o gastrointestinales excesivas, disminución importante de la ingesta de potasio, uso de medicamentos como los diuréticos de asa u otras menos frecuentes, como las tubulopatías. El síndrome de Gitelman es un trastorno congénito autosómico recesivo, su prevalencia se estima en 25 casos por millón de habitantes. Sin embargo, la prevalencia de heterocigotos es de aproximadamente el 1% en la población caucásica, por lo que llama la atención encontrar este caso en nuestra etnia poblacional [3].

La hipopotasemia severa refractaria a tratamiento fue el principal signo de sospecha en nuestra paciente, inicialmente se excluyeron otras causas como deshidratación, infecciones, sobremedicación y/o automedicación, todas negativas, por lo que fue necesario excluir causas menos frecuentes, como las tubulopatías. Estas últimas son enfermedades que por su baja incidencia pueden ser difíciles de reconocer o sospechar, sin embargo, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los trastornos hidroeléctricos. Conviene destacar que en la analítica inicial de nuestra paciente además de hipopotasemia, se evidenció alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalcemia, datos analíticos muy típicos y compatibles con el síndrome de Gitelman.

Los síndromes de Bartter y Gitelman son tubulopatías hipopotasémicas hereditarias con pérdida de sal. Estos se caracterizan por un transporte transepitelial de electrolitos disfuncional en el asa de Henle y/o el túbulo contorneado distal. La alcalosis hipopotasémica se debe en parte a la absorción compensatoria de sodio y, en consecuencia, extrusión de potasio e hidrogeniones mediado por aldosterona [4]. El síndrome de Gitelman se presenta principalmente en adolescentes y adultos, pero también se puede encontrar en niños, ya en el período neonatal. Las manifestaciones clínicas más comunes (> 50%) son: avidez por la sal, calambres, fatiga, nicturia, polidipsia, parestesias, palpitaciones e hipertensión arterial, y entre el 20-50% de los pacientes presentan fatiga, artralgias, condrocalcinosis y prolongación de QT, y menos del 20% tienen crecimiento retardado, vértigo, ataxia, constipación, tetania o enuresis. Sin embargo, muy infrecuentemente debutan con

convulsiones, taquicardia ventricular o rabdomiolisis, con lo cual no hay reportes de la incidencia de estos síntomas en el síndrome de Gitelman, siendo este caso uno de los pocos reportados con este tipo inusual de presentación [5,6].

La etiología de la hipocalciuria en estos casos aún no está clara. La hipótesis más aceptada es que la pérdida de sodio genera como mecanismo de compensación una mayor reabsorción proximal de calcio, siendo un punto clave para el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Bartter. De igual forma, el mecanismo que origina la hipomagnesemia en el síndrome de Gitelman aún no está completamente comprendido. Una explicación puede encontrarse en la atrofia del túbulo contorneado distal (TCD) que se ha observado en un modelo de ratón con este síndrome, además, un potencial de membrana apical reducido y una reducción en la activación o movilización de Miembro 6 de la subfamilia M de canales catiónicos de receptores de potencial transitorio (TRPM6) podrían desempeñar un papel. Se puede especular que el potencial de membrana apical reducido es causado por el aumento NHE2 (transportador de Na⁺/H⁺) mediada por la reabsorción de Na⁺ en el TCD como medio para compensar la disfunción del NCC, lo que produce una pérdida de magnesio urinario e intestinal que conduce a la hipomagnesemia que se observa en nuestra paciente [7].

Existe evidencia clínica limitada con respecto al tratamiento debido a la rareza del síndrome. El tratamiento puede variar ampliamente entre facultativos basándose principalmente en aumentar niveles de potasio en suero para con ello disminuir las complicaciones asociadas a hipopotasemia. La terapia farmacológica clásica incluye suplementos de cloruro de potasio, inhibidor de prostaglandina (indometacina) y antagonista de la aldosterona (espironolactona). A pesar del tratamiento, la hipopotasemia suele persistir, pero con niveles de potasio sérico aceptables respecto al momento del diagnóstico. Además de la suplementación con potasio, que

a menudo no es bien tolerado en dosis más altas, el uso de diuréticos ahorradores de potasio, como espironolactona, eplerenona o amilorida, deberían ayudar a elevar el potasio sérico revirtiendo condiciones asociadas a hipocalcemia metabólica. La espironolactona y la eplerenona bloquean la aldosterona, pero debido a que la hipopotasemia puede inducir niveles más bajos de aldosterona, algunos investigadores han planteado la hipótesis de que la amilorida (un inhibidor directo del canal ENaC) posiblemente podría funcionar mejor. Además, la ginecomastia, un efecto indeseable que puede limitar el uso de espironolactona, no se observa con amilorida [8].

El síndrome de Bartter es el trastorno genético más importante para considerar en el diagnóstico diferencial (Tabla 1) y (Figura 1). Especialmente el síndrome de Bartter tipo III, que es causado por mutaciones en el gen CLCNKB, se superpone clínica y bioquímicamente con el síndrome de Gitelman. Las formas primarias de hipomagnesemia renal pueden distinguirse del síndrome de Gitelman por la ausencia de hipopotasemia, otras condiciones adquiridas importantes que deben diferenciarse son abuso de diuréticos y laxantes y vómitos crónicos. Las dos últimas condiciones pueden confirmarse midiendo la excreción urinaria de cloro, usualmente baja en estos casos [3].

Teniendo en cuenta lo anterior se presentan los criterios paraclínicos para sospechar un síndrome de Gitelman: Hipopotasemia crónica (< 3,5 mmol/L) con pérdida renal inapropiada de potasio (proporción puntual de potasio-creatinina > 2,0 mmol/mmol [> 18 mmol/g]), alcalosis metabólica, hipomagnesemia (< 0,7 mmol/L [<1,70 mg/dl]) con inapropiada pérdida renal de magnesio (excreción fraccional de magnesio > 4%), hipocalciuria (relación calcio-creatinina < 0,2 mmol/mmol [< 0,07 mg/mg]) en adultos, alta actividad o niveles de renina plasmática, excreción fraccional de cloruro > 0,5%, presión arterial baja o normal-baja, ultrasonido renal normal [5], y detección genética.

Tabla 1. Principales diferencias entre el Síndrome de Gitelman y Bartter.

Variables de interés	Síndrome de Bartter	Síndrome de Gitelman
Patrón de herencia	Autosómico Recesivo	Autosómico Recesivo
Túbulo principalmente involucrado	Asa ascendente de Henle	Túbulo contorneado distal
Cotransportador afectado	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl	Na ⁺ /Cl ⁻
Edad de Inicio	Varía según subtipo (prenatal o infancia)	Adolescencia/Adultez
Tetania	Ausente	Quizá
Alcalosis Metabólica	Presente	Presente
Potasio sérico	Bajo	Bajo
Magnesio sérico	Normal	Bajo
Prostaglandinas urinarias	Alto	Bajo
Calcio Urinario	Alto	Bajo
Calcio Sérico	Normal	Normal

Fuente: Elaboración Propia.

CONCLUSIONES

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía sumamente infrecuente que se presenta en pacientes jóvenes con síntomas inespecíficos y su diagnóstico suele ser incidental, sin embargo, puede asociar complicaciones muy graves. Por todo esto, es importante tenerlo presente en el diagnóstico diferencial de hipocalcemia persistente, especialmente por la frecuencia de los trastornos del potasio en los servicios de urgencias, aún ante presentaciones atípicas, ya que un diagnóstico y tratamiento oportunos permiten alcanzar niveles iónicos cercanos a la normalidad, lo cual tiene serias implicaciones en la morbimortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, Bachmann S, Eckardt KU, Scholl UI, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(5):335–49. Available from: doi:10.1038/s41581-021-00394-7
- [2] Malvinder S, Parmar VM. Gitelman syndrome [Internet]. StatPearls, editor. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459304/>
- [3] Schlingmann KP, De Baaij JHF. The genetic spectrum of Gitelman(-like) syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2022;31(5):508–15. Available from: doi:10.1097/MNH.0000000000000818
- [4] Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):121–34. Available from: doi:10.1016/j.pcl.2018.08.010

- [5] Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular basis, diagnostic challenges and therapeutic approaches of bartter and gitelman syndromes: A primer for clinicians. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(21). Available from: doi:10.3390/ijms222111414
- [6] Shahzad MA, Mukhtar M, Ahmed A, Ullah W, Saeed R, Hamid M. Gitelman syndrome: A rare cause of seizure disorder and a systematic review. *Case Rep Med* [Internet]. 2019;2019. Available from: doi:10.1155/2019/4204907
- [7] Reyes J V, Medina PMB. Renal calcium and magnesium handling in Gitelman syndrome. *Am J Transl Res* [Internet]. 2022;14(1):1–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8829599/pdf/ajtr0014-0001.pdf>
- [8] Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2018;11:291–301. Available from: doi:10.2147/IJNRD.S155397

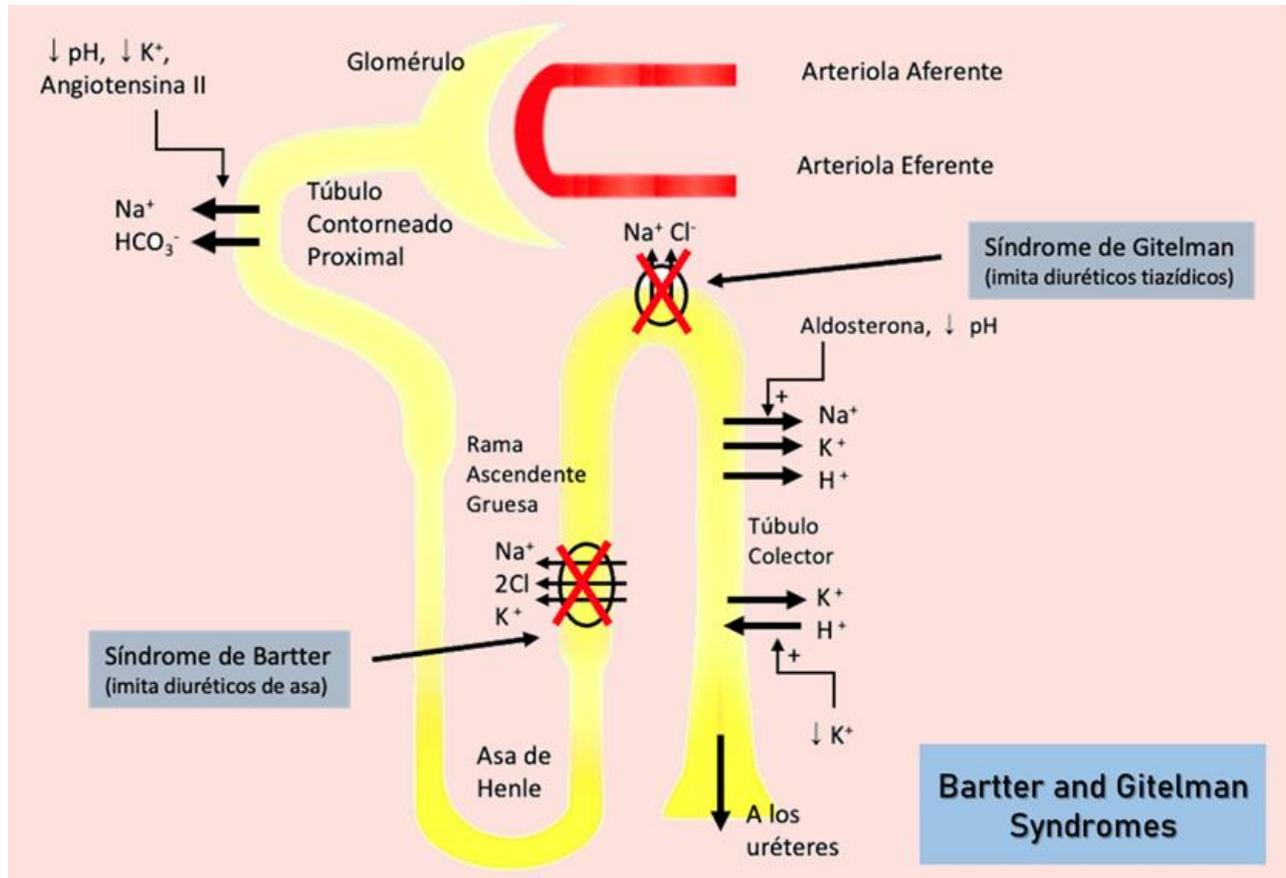


Figura 1. Principales alteraciones estructurales a nivel renal de los Síndromes de Gitelman y Bartter. La alteración principal en el Síndrome de Bartter se instaura a nivel del Asa ascendente de Henle, mientras tanto que en el síndrome de Gitelman está dada en el túbulo contorneado distal, condicionando en ambos defectos canalopatías. Tomada de: <https://acrosscell.creative-bioarray.com/bartter-syndrome.html>