



Síndrome de Gitelman: cuándo sospecharlo

Júlia Morata Alba^a, Laia Morata Alba^b

^aPediatra. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia. España

• ^bMédico de Familia. Departamento 14. Xàtiva-Ontinyent. Valencia. España.

Publicado en Internet:
30-enero-2023

Júlia Morata Alba:
juliamorataalba@gmail.com

Palabras clave:

- Poliuria
- Potasio
- Síndrome de Gitelman

Resumen

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. El síndrome de Gitelman, objeto de nuestro artículo, está causado por mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3*, que codifica el cotransportador Na-Cl sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal, produciendo así una pérdida urinaria de Cl-Na.

Se exponen tres casos clínicos de síndrome de Gitelman, cada uno con una clínica de presentación. La finalidad de este artículo es sensibilizar al lector en esta tubulopatía y ayudar en su diagnóstico precoz.

Gitelman syndrome, when to suspect it

Key words:

- Gitelman syndrome
- Polyuria
- Potassium

Abstract

Tubulopathies are a heterogeneous group of entities defined by abnormalities of renal tubular function. Gitelman syndrome, the subject of our article, is caused by inactivating mutations of the *SLC12A3* gene, which encodes the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter of the distal convoluted tubule, thus producing a urinary loss of Cl-Na.

Three clinical cases of Gitelman syndrome are presented, each with a clinical presentation. The purpose of this article is to familiarize the reader with this tubulopathy and to help in its early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Característicamente, no presentan hipertensión arterial ni disminución de la función glomerular. En algunos pacientes las manifestaciones clínicas son leves y pueden pasar desapercibidas.

Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas, según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias.

Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico propios. Se pueden clasificar

Cómo citar este artículo: Morata Alba J, Morata Alba L. Síndrome de Gitelman: cuándo sospecharlo. Rev Pediatr Aten Primaria. 2023;25:57-61.

según la zona del túbulo afectada o según su mecanismo fisiopatológico.

El diagnóstico de sospecha de las distintas tubulopatías se basa en la anamnesis, exploración y pruebas complementarias, que se muestran en la **Tabla 1**.

El síndrome de Gitelman, objeto de nuestro artículo, es una tubulopatía causada por mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3* (OMIM #263800), que codifica el cotransportador Na-Cl sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal, produciendo una pérdida urinaria de Cl-Na, con la depleción moderada de volumen secundaria y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia una reducción en la expresión del canal de Mg TRPM6 en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal, que es responsable de la hipomagnesemia y un aumento en la reabsorción de calcio que causa la hipocalciuria^{1,2}.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o presentan síntomas leves neuromusculares de inicio en la infancia tardía o en la juventud; no obstante, existen formas más graves en la primera infancia, difíciles de distinguir clínicamente de un síndrome de Bartter tipo III. No existe correlación

fenotipo-genotipo y los síntomas principales son avidez por alimentos salados, presión arterial normal o baja, intolerancia al ejercicio físico, retraso de crecimiento y talla baja². Los síntomas neuromusculares son leves, secundarios a hipopotasemia e hipomagnesemia, pero puede haber tetania o convulsiones. Puede existir prolongación del intervalo QT y arritmias³⁻⁵.

El tratamiento se basa en la administración de cloruro potásico y sales de magnesio (en forma de cloruro, lactato o aspartato). En situaciones graves se administran por vía intravenosa. Se pueden asociar diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona. Se deben evitar los ejercicios físicos intensos para minimizar las arritmias, junto a una dieta rica en potasio, magnesio y sodio. No se deben tomar fármacos arritmogénicos.

CASO CLÍNICO 1

Niña de tres años de edad que se diagnostica de neumonía con condensación parenquimatosa en el lóbulo inferior derecho. No hay antecedentes personales de interés. El embarazo fue controlado sin incidencias. Nació a las 38 semanas de edad gestacional por cesárea por falta de progresión. El peso al nacimiento fue de 2870 g. Está bien vacunada y el desarrollo psicomotor es normal. Desde el primer año de vida bebe bastantes líquidos, con diuresis abundante. El peso y la talla están en el percentil 50. Los padres refieren avidez por la sal (se bebe el agua de la playa con avidez y prefiere alimentos salados) y calambres musculares en ocasiones. No hay antecedentes familiares a destacar.

Ingresa por neumonía. Peso: 12,4 kg (p10-25), talla: 95 cm (p50), tensión arterial: 100/60 mmHg, frecuencia cardiaca: 90 lpm, frecuencia respiratoria: 28 rpm, temperatura: 38,3 °C. Tiene regular aspecto general por facies febril, está decaída y muestra discreta sequedad de mucosas. El cráneo es normal. Los signos meníngeos son negativos. No presenta exantemas ni petequias. La otoscopia y la orofaringe son normales. A la auscultación se observa una disminución de la entrada de aire en

Tabla 1. Diagnóstico de sospecha de las distintas tubulopatías basado en la anamnesis, exploración y pruebas complementarias

- Anamnesis: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis
- Exploración: crecimiento y desarrollo (peso, talla, presión arterial), exploración general, hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos
- Evaluación de la función renal:
 - Orina: inspección, tiras reactivas y sedimento
 - Volumen urinario (orina de 24 horas o corregido por 100 ml de filtrado glomerular)
 - Cálculo del filtrado glomerular renal
 - Función renal (excreciones fraccionales de bicarbonato Na, K, Cl, ácido úrico, tasa de reabsorción tubular de fosfato)
 - Excreción de Ca, Mg, glucosa, proteínas de bajo peso molecular (calculada en orina de 24 horas o cocientes urinarios)
- Otros estudios: ecografía renal, estudios oftalmológicos, de audición y estudio genético

base derecha. No hay signos de dificultad respiratoria. El resto de la exploración es normal.

En los análisis realizados se objetivó leucocitosis de 22 000 con neutrofilia (neutrófilos: 87%) y proteína C reactiva (PCR) de 200 mg/l, pero destacaba la hipopotasemia de 2,2 mmol/l con Na: 129 mmol/l, Cl: 92,2 mmol/l, Ca: 9,5 mg/dl, Mg: 1,7 mg/dl, Cr: 0,5 mg/dl y alcalosis metabólica (pH: 7,50 y bicarbonato: 24,1 mmol/l). La renina y la aldosterona estaban elevadas.

Se solicitó estudio de orina: densidad: 1005, pH: 8, sedimento: normal. Iones en orina: K: 17,5 mEq/l, Cl: 10 mEq/l, Na: 7 mEq/l, Na orina/K orina: 0,4. Excreciones fraccionadas de K elevadas (8,32%), de Na (0,06%) y de Cl (0,11%) en valores de normalidad. Ca/Cr: 0,56 mg/mg. El aclaramiento de creatinina fue normal y el filtrado glomerular, de 104,50 ml/min/1,73 m².

La ecografía renal fue normal y en el electrocardiograma (ECG) se confirmó la hipopotasemia por prolongación del intervalo PR en el ECG.

Ante el diagnóstico de neumonía basal derecha, se inició tratamiento antibiótico con cefuroxima intravenosa y de modo progresivo fue mejorando clínica, radiológica y analíticamente.

Ante la sospecha de tubulopatía, dada la hipopotasemia y la pérdida urinaria elevada de este electrolito, se inició tratamiento con suplementos intravenosos de potasio y se corrigieron poco a poco las cifras, siendo al alta el K de 3,9 mmol/l.

Se controló en consultas de Nefrología pediátrica, confirmándose la tubulopatía genéticamente (síndrome de Gitelman) y se mantuvieron adecuados niveles de K sérico con suplementos orales y dieta rica en este electrolito.

La paciente es portadora de las variaciones p.Gly741Arg y p.Cys994Tyr, ambas en heterocigosis, en el gen *SLC12A3*, localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Transmisión autosómica recesiva.

Nuestra paciente, desde su diagnóstico, recibe una dieta rica en potasio y magnesio y suplementos orales de potasio. Tras varios años de tratamiento, dada las altas dosis de suplementos orales de K (4,3 mEq/kg/día) para mantener niveles séricos

de K entre 3,1 y 3,5 mmol/l, se decide asociar al tratamiento diuréticos ahorradores de potasio.

En ocasiones, coincidiendo con episodios de diarrea y vómitos, presenta hipopotasemia sintomática, que precisa suplementos intravenosos de potasio.

Tras cuatro años del diagnóstico muestra datos de hipomagnesemia leve y se inician suplementos orales de magnesio, así como dieta rica en magnesio.

Se trata de una enfermedad de carácter permanente con evolución y pronóstico favorables si se cumple el tratamiento.

CASO CLÍNICO 2

Niña de 7 años de edad con diagnóstico genético, al nacimiento, de síndrome de Gitelman realizado por antecedente de dicho síndrome en la hermana. La paciente es portadora de las variaciones p.Gly741Arg y p.Cys994Tyr, ambas en heterocigosis, en el gen *SLC12A3*, localizado en el brazo largo del cromosoma 16. Transmisión autosómica recesiva.

Se realizó estudio analítico periódico desde nacimiento y hasta los 7 años con electrolitos en sangre normales. La ganancia ponderal es buena, con progresiva avidez por alimentos salados. No tiene otra clínica.

A los 7 años, coincidiendo con mayor avidez por los alimentos salados y cansancio se detectó hipopotasemia de 2,7 mEq/l, potasio en orina de 35,4 mEq/l, sodio en orina de 174 mEq/l con sodio sérico de 138 mEq/l, cociente en orina de sodio/potasio: 4,9 mEq/l, magnesio sérico: 2,1 mg/dl (1,6-2,5 mg/dl). Se inició tratamiento oral con espironolactona 25 mg/día (1,2 mg/Kg/día) y suplementos orales de potasio, normalizándose los valores de potasio sérico.

CASO CLÍNICO 3

Niña de 21 meses de edad que consultó por poli-dipsia y poliuria desde un par de meses antes, sin otra clínica.

Antecedentes familiares referidos sin interés. Antecedentes personales: estreñimiento habitual

con heces Bristol tipo 1. Edad gestacional de 35 semanas, ovodonación. El peso al nacimiento fue de 1600 g. Su hermano mellizo padece síndrome de Temple. No aportan otros datos ni informes.

Ingresó a la edad de 12 meses por bronquiolitis aguda y no tuvo nuevos broncoespasmos posteriores.

La exploración fue normal con peso de 9,510 kg (p3) y longitud de 83,5 cm (p50).

En la cuantificación inicial no se detectó poliuria, ni polidipsia (ingesta de líquidos al día de 900 ml/día; diuresis: 249 ml al día, 1,09 ml/kg/hora). En una segunda determinación la ingesta fue de 1350-1560 ml al día y la diuresis de 2,2 ml/kg/hora.

Ante la clínica de fallo de medro, polidipsia y poliuria intermitente referida por los padres se solicitó estudio analítico en sangre y orina, siendo los electrolitos en sangre normales, osmolalidad plasma 297 mOsm/kg, glucemia de 91 mg/dl, gasometría venosa con pH de 7,37, bicarbonato de 23,1 mmol/l y pCO₂ de 27,78 mmHg.

En orina: pH: 8, densidad: 1012, osmolalidad: 414 mOsm/kg, microalbuminuria: 2,7 mg/l, cloro en orina: 43 mEq/l, potasio en orina: 111,5 mEq/l (elevado), sodio en orina: 28 mEq/l, sodio/potasio en orina: 0,25 mEq/l (bajo), calciuria baja Ca/Cr: 0,09 mg/mg, no proteinuria, no hematuria.

Los datos en orina hicieron sospechar tubulopatía (Bartter tipo 3 o Gitelman) por potasio elevado en orina, con calciuria baja.

El estudio genético confirmó síndrome de Gitelman.

En el primer año de evolución, la paciente siguió con poliuria y polidipsia intermitente con valores de sodio y potasio sérico normales, pero con excreción fraccionada (EF) de K elevada (10,05 mEq/l), EF de Na normal (0,41 mEq/l), EF de Cl normal (0,88 mEq/l) y Ca/Cr normal (0,15 mg/mg), GFR-Schwartz: 174,17.

Posteriormente, ante valores bajos de potasio sérico, precisó espironolactona y suplementos orales de potasio con buena evolución.

DISCUSIÓN

Es importante conocer la existencia de las tubulopatías para poder pensar en ellas en el momento de hacer un diagnóstico. Son entidades poco frecuentes, pero lo suficientemente importantes como para realizar un correcto diagnóstico.

En nuestras pacientes el diagnóstico se sospechó ante varios cuadros clínicos: hipopotasemia, calambres musculares y cansancio, avidez por la sal, fallo de medro, polidipsia y poliuria o estudio genético familiar. Presentaron clínica compatible o antecedentes familiares que hicieron sospechar tubulopatía y que fue confirmada genéticamente.

Dependiendo del momento del diagnóstico las cifras de potasio sérico fueron bajas o no; de ahí la importancia de un diagnóstico precoz para poder iniciar, en cada caso, el tratamiento adecuado y en el momento oportuno.

En el síndrome de Gitelman, los datos analíticos típicos son la alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipomagnesemia, con pérdida renal excesiva de potasio y magnesio e hipocalciuria, sin hipertensión arterial. En ocasiones la hipomagnesemia no es objetivada hasta varios años después del diagnóstico^{2,3}.

Es importante comunicar a los pacientes que sigan una dieta rica en potasio y magnesio y que eviten medicamentos que alarguen el intervalo QT por el riesgo de arritmias que estos podrían ocasionar.

Se ha de tener en cuenta que procesos de diarrea pueden provocar una pérdida elevada de potasio, ocasionando un empeoramiento de los síntomas por descenso de los valores de potasio sérico, y en estos casos pueden precisar aportes intravenosos de este electrolito.

CONCLUSIONES

Las tubulopatías se pueden presentar en un contexto clínico diferente o por antecedentes familiares conocidos, pero debemos pensar en algunas de ellas (como el síndrome de Bartter o el síndrome

de Gitelman) ante síntomas de fallo de medro, polidipsia-poliuria, cansancio, calambres musculares o avidez por la sal. Una primera aproximación diagnóstica, ante la sospecha clínica, se puede realizar con un análisis de sangre con electrolitos y con el cálculo de pérdidas urinarias de algunos electrolitos en la primera orina de la mañana. En el caso del síndrome de Gitelman, una vez confirmada la alteración electrolítica en sangre (hipopotasemia con o sin hipomagnesemia) y orina (pérdida urinaria excesiva de K y Mg con hipocalciuria) se debe remitir a Nefrología pediátrica para realizar el estudio genético e iniciar el tratamiento con suplementos orales de K y/o Mg y realizar el seguimiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viganò C, Amoruso C, Barretta F, Minnici G, Albisetti W, Syrèn ML, et al. Renal phosphate handling in Gitelman syndrome, the results of a case-control study. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:65-70.
2. Scholl UI, Dave HB, Lu M, Farhi A, Nelson Williams C, Listman JA, et al. SeSAME/EAST syndrome--phenotypic variability and delayed activity of the distal convoluted tubule. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:2081-90.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

RESPONSABILIDAD DE LAS AUTORAS

Contribución de las autoras: trabajo de campo (JMA), redacción (JMA), revisión (JMA, LMA). Las autoras confirman que cuentan con el consentimiento informado de los padres/tutores para publicar información de su hijo/a.

ABREVIATURAS

ECG: electrocardiograma • PCR: proteína C reactiva.

3. Blázquez CJ, Gil Peña H, Ordóñez FA, Santos F. Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021;41:182-90.
4. Ungaro CM, Odstrcil Bobillo MS, Russo PM. Gitelman syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2020;80:87-90.
5. García E, Jiménez M, De la Cerda F. Delayed growth and puberty in Gitelman syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:588-9.