



CASO CLÍNICO

Síndrome de Gitelman en un paciente pediátrico: a propósito de un caso



María Jesús Andrés-Otero^{a,*}, Miguel Ansón-Manso^b y Juan José Puente-Lanzarote^c

^a Laboratorio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Sección de Función Renal, Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 13 de mayo de 2016; aceptado el 9 de junio de 2017

Disponible en Internet el 19 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Gitelman;
Hipopotasemia;
Hipomagnesemia;
Tubulopatías

Resumen El síndrome de Gitelman es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva debida a mutaciones inactivantes en el gen SLC12A3 que codifica para el cotransportador sodio-cloro (NCC). El NCC es una proteína de membrana que pertenece a la familia de transportadores SLC12 cloro-catiónicos que constituye la principal vía de reabsorción de sodio y cloro (NaCl), determina la presión arterial y es el lugar de acción de los diuréticos tipo tiazida. El síndrome de Gitelman se caracteriza por hipopotasemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica, normocalcemia e hipocalciuria. El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Bartter tipo III y la hipomagnesemia renal con hipocalciuria. Puede ser asintomático o expresarse con síntomas leves (calambres, fatiga o dolor articular) o con síntomas más graves (tetania, convulsiones). A pesar de considerarse benigno, la combinación de hipopotasemia con hipomagnesemia puede prolongar el intervalo QT y desencadenar arritmias que pueden amenazar la vida del paciente. Por todo ello resulta importante el diagnóstico diferencial y la confirmación mediante el estudio genético de cara al seguimiento de los pacientes y al asesoramiento genético.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gitelman syndrome;
Hypokalaemia;
Hypomagnesaemia;
Tubulopathies

Gitelman syndrome in a paediatric patient: A case report

Abstract Gitelman syndrome, an autosomal recessive tubulopathy, is caused by inactivating mutations in SLC12A3 gene. This gene codes for the sodium chloride co-transporter (NCC), a membrane protein that belongs to the family of SLC12 chloride-cationic transporters. NCC constitutes the main route of sodium chloride (NaCl) reabsorption, determines blood pressure, and is the site of action of thiazide-type diuretics. Gitelman syndrome usually involves hypokalaemia, hypomagnesaemia, metabolic alkalosis, and hypocalciuria. The differential diagnosis for

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjesusotero@gmail.com (M.J. Andrés-Otero).

Gitelman syndrome includes Bartter syndrome type III and renal hypomagnesaemia. Symptoms reported in the literature range from asymptomatic, to mild symptoms of cramps and fatigue, to severe manifestations such as tetany and seizures. The prognosis is generally good, but a few patients with hypokalaemia and hypomagnesaemia may have a prolonged QT interval and trigger potentially life-threatening arrhythmias. Thus, genetic testing is important to confirm the diagnosis, as well as in the follow-up of patients.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades del túbulo renal, o tubulopatías, se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con afectación escasa o nula de la función glomerular en estadios precoces. Se clasifican en tubulopatías primarias o hereditarias y tubulopatías secundarias debidas a fármacos, tóxicos u otras enfermedades^{1,2}. El síndrome de Gitelman, también llamado hipokalemia-hipomagnesemia familiar, es una tubulopatía primaria que se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Se debe a mutaciones en el gen *solute carrier family 12, member 3* (SLC12A3) (OMIM #263800), cromosoma 16q13, que codifica el cotransportador del túbulo distal Na/Cl sensible a las tiazidas, también conocido como *thiazide sensitive Na-Cl cotransporter* (TSC) o *sodium-chloride co-transporter* (NCCT)¹⁻³. Recientemente se han identificado mutaciones en el gen CLCNKB (OMIM #602023), cromosoma 1p36, que codifica para el canal de cloro (*Chloride Channel, Voltage-Sensitive Kb* [ClC-Kb]) como causa de síndrome de Gitelman en una minoría de pacientes⁴. Este síndrome se caracteriza por alcalosis metabólica, presión arterial normal con hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalciuria. La presentación clínica es muy heterogénea, así como la edad de inicio, desde pacientes pediátricos con manifestaciones muy claras hasta adultos con síntomas muy leves o asintomáticos. Su prevalencia estimada es de 1/1.000.000 de habitantes. El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Bartter tipo III y la hipomagnesemia renal, con hipocalciuria. La confirmación se realiza mediante el estudio genético^{2,4,5}. Presentamos un caso de diagnóstico casual en un paciente pediátrico que acude a urgencias por vómitos.

Caso clínico

Niña de 4 años de edad que acude al servicio de urgencias del hospital por presentar un cuadro de vómitos de más de 24 h. Los padres no refieren la presencia de fiebre, pero sí cefaleas y dolor abdominal epigástrico. Sin antecedentes personales de interés, en los antecedentes familiares destaca una tía materna con síndrome de Gitelman.

En la exploración física presenta un estado general conservado, sin hallazgos significativos. Los resultados más destacados de la analítica solicitada en el servicio de urgencias se muestran en la [tabla 1](#). Los hallazgos más significativos en dicha analítica son la presencia de una ligera alcalosis en la gasometría venosa (pH 7,48), hipopotasemia severa (1,98 mEq/l) y presencia en la tira de

orina de cuerpos cetónicos ++++ y proteínas ++. Se decide el ingreso de la paciente para su estudio y tratamiento.

Los resultados de la bioquímica en suero y orina se muestran en la [tabla 1](#). La hipopotasemia se define como la existencia de una concentración de potasio (K) plasmático inferior a 3,5 mEq/l, leve de 3-3,5 mEq/l, moderada de 2,5-3 mEq/l y severa cuando es menor de 2,5 mEq/l. La paciente presenta vómitos de larga evolución y se inicia un tratamiento con perfusión intravenosa de electrolitos, normalizándose el ionograma, a excepción del K. Ante una hipopotasemia confirmada se debe realizar una historia clínica detallada, valorar el volumen extracelular (VEC), los iones (Na, K y Cl) en suero y en orina, incluyendo la determinación de magnesio (Mg) y la gasometría junto con un estudio hormonal (aldosterona y renina). Entre las múltiples causas de una hipopotasemia, algunas tienen su origen en un defecto renal primario que impide la retención de potasio por parte de este órgano, por lo que se debe realizar también el estudio de la función renal, glomerular y tubular^{6,7}.

En este caso se descarta la toma subrepticia de diuréticos. Se debe sospechar el síndrome de Bartter y el síndrome de Gitelman, ambos tubulopatías hereditarias, cuando se presenta una hipopotasemia con alcalosis metabólica y los electrolitos urinarios Na, K y Cl son elevados o inadecuados para el VEC, que puede estar bajo o normal.

Estos síndromes presentan pérdida renal de sales, alcalosis metabólica hipopotasémica, hiperaldosteronismo hiperreninémico, presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular⁸⁻¹⁰.

El diagnóstico diferencial entre el síndrome de Gitelman y el síndrome de Bartter (tipo III) se basa en la excreción urinaria de calcio: en el síndrome de Gitelman está disminuida, mientras que en el síndrome de Bartter es normal o está aumentada. Respecto al diagnóstico diferencial con la hipomagnesemia renal con hipocalciuria, se diferencian en que la concentración de potasio se mantiene en valores dentro del rango de referencia.

Los criterios diagnósticos del síndrome de Gitelman¹¹ en pacientes con presión arterial normal y en ausencia de ingesta de diuréticos son:

- Hipomagnesemia de origen renal (Mg < 1,6 mg/dl, en presencia de magnesuria inapropiadamente elevada, excreción fraccional [EF] de Mg > 9%).
- Hipopotasemia de origen renal (K < 3,6 mEq/l, en presencia de una concentración de potasio urinario inapropiadamente elevado, EF K > 16%).

Tabla 1 Resultados de las magnitudes analíticas urgentes y programadas de la paciente

Magnitud (unidades)	Ingreso	3 h	6 h	24 h	48 h	Intervalos de referencia
Srm-Glucosa;c.masa(mg/dl)	93			83	81	(60-100)
Srm-Urea;c.masa (g/l)	0,50			0,18	0,28	(0,15-0,36)
Srm-Crea;c.masa (mg/dl)	0,60			0,27	0,27	(0,31-0,47)
Srm-Proteínas;c.masa (g/dl)	8,9		6,3	6,6	7,19	(6-8)
Srm-Sodio;c.sust. (mEq/l)	134,7	131	132,9	137	139	(138-145)
Srm-Potasio;c.sust. (mEq/l)	1,98	1,74	2,6	2,99	2,97	(3,1-5,1)
Srm-Cloro;c.sust. (mEq/l)	81	85,8	97,9	98,5	96	(98-107)
Srm-Magnesio;c.sust. (mEq/l)				1,05	1,24	(1,3-2,5)
Srm-Calcio total;c.masa(mg/dl)				9,83	10,33	(8,8-10,8)
Srm-Fósforo;c.masa(mg/dl)				3,81	5,26	(3,3-5,6)
San-pH	7,48	7,45				(7,33-7,43)
dUri-Sodio;c.sust. (mEq/l)		27		102		(40-220)
dUri-Potasio;c.sust. (mEq/l)		11,46		8		(25-125)
dUri-Cloro;c.sust. (mEq/l)				102		(110-250)

Tabla 2 Magnitudes de función renal

Magnitud (unidades)	48 h	Intervalos de referencia
Srm-β2microglobulina;c.masa (mg/ml)	1,31	(0,8-2)
Srm-Osmolaridad;cont.sust. (mOsm/kg)	275	(275-300)
Uri-Osmolaridad;cont.sust. (mOsm/kg)	649	(50-1400)
Excreción fraccionada de potasio (%)	11,8	(5,2-11)
Uri-Eliminación de potasio;c.sust. (mEq/kg/24 h)	1,54	
Gradiente transtubular de potasio GTTK	8,22	(4,1-10,5)
Excreción fraccional de magnesio (%)	0,10	
Uri-Magnesio;c.masa (mg/kg/24 h)	0,06	
Uri-Cociente magnesio y creatinina;c.masa (mg/kg/24 h)	0,005	
Tasa de reabsorción de fosfato TRP(%)	94,5	(85-95)
Uri-Calcio;c.masa (mg/kg/24 h)	0,27	(0,96-2,86)
Uri-Cociente calcio y creatinina (Ca/Crea);c.masa (mg/kg/24 h)	0,003	(0-0,21)

c) Excreción urinaria de calcio < 2 mg/kg/24 h (raramente superior a 0,5 mg/kg/24 h).

Los análisis más significativos, bioquímica en suero, en orina, función glomerular y tubular se muestran en las [tablas 1 y 2](#). Se confirma la hipopotasemia, se observa hipomagnesemia e hipocalciuria. Los resultados de la función glomerular están dentro de los rangos de referencia.

La β2-microglobulina, marcador de la función tubular, obtuvo valores dentro de los rangos de referencia. El estudio hormonal muestra valores de renina y angiotensina por encima de los rangos de referencia, ya que se produce hiperaldosteronismo secundario a la pérdida de NaCl.

El valor del gradiente transtubular de K, GTTK o TTKG (*Transtubular K Gradient*) es superior a 7 (8,22), indicando la presencia de actividad mineralocorticoide en el túbulo contorneado distal^{6,7}. La excreción fraccionada de potasio (EFK) es del 11,8%, elevada, aunque no llega a ser > 16%. Presenta hipomagnesemia con un Mg en suero de 1,51 mg/dl (< 1,6 mg/dl) con una magnesuria de < 9%. La calcemia es normal y la calciuria es de 0,27 mg/kg/24 h (< 0,5 mg/kg/24 h), por lo que está muy disminuida.

La proteína C reactiva y el estudio de inmunidad (IgG, IgA, IgM, IgE) obtuvieron valores dentro del rango de referencia. Los anticuerpos para el estudio de la celiaquía y los análisis microbiológicos (coprocultivo, virus en heces y urocultivo) resultaron negativos. Se descarta gastroenteritis aguda por la limitación del cuadro y los análisis microbiológicos negativos.

Pruebas de imagen y pruebas funcionales: radiografía de carpo acorde con la edad cronológica, no se aprecian signos de raquitismo; ecografía renal y suprarrenal: riñones de tamaño y morfología normal con buen índice corticomedular, vejiga sin hallazgos; ecocardiograma: normal; ECG: rítmico, sinusal, alargamiento del QT (0,45).

La confirmación del síndrome de Gitelman se realiza siempre con el estudio genético, que consiste en una amplificación y secuenciación completa del gen SLC1A3. El resultado del estudio genético confirma el diagnóstico de síndrome de Gitelman: la paciente es homocigota para la mutación intrón 9+1G>T; esta mutación específica se ha descrito en la etnia gitana a la que pertenece la paciente³.

El diagnóstico definitivo es síndrome de Gitelman con hipopotasemia y aplanamiento de la onda T. Se establece el tratamiento con perfusión intravenosa con electrolitos y posteriormente con suplementos vía oral, normalizándose el ionograma pero manteniendo la hipopotasemia. Durante el ingreso permanece afebril con constantes dentro de la normalidad, buen estado general y buena tolerancia oral.

Se le da el alta días después con las recomendaciones terapéuticas: dieta rica en potasio y magnesio; medicación, suplementos de potasio y magnesio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morata Alba J, Hervás Andrés A. Síndrome de Gitelman, a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2015;17:183–7.
2. Rodríguez Soriano J. Tubulopatías renales hereditarias: de la clínica a la biología molecular. *Nefrología*. 2003;23:71–83.
3. Coto E, Rodríguez J, Jeck N, Álvarez V, Stone R, Loris C<ET AL>. A new mutation (intron 9+1G>T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int*. 2004;65:25–9.
4. Ohkubo K, Matsuzaki T, Yuki M, Yoshida R, Terawaki Y, Maeyama A, et al. A novel mutation of CLCNKB in a Japanese patient of Gitelman-like phenotype with diuretic sensitivity to thiazide administration. *Meta Gene*. 2014;2:342–8.
5. Moreno E, Pacheco-Álvarez D, Ríos Argáiz E. Aspectos estructurales, funcionales y patológicos del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas. *Rev Invest Clin*. 2014;66:559–67.
6. Martínez Rodríguez YC, López Sánchez FJ, Yestec AL. Hipopotasemia. *Rev Clin Med Fam*. 2007;2:41–2.
7. Sequera Ortiz P, Albalade Ramón M, Alcázar Arroyo R, Corchete Prats E, Puerta Carretero M, Ortega Díaz M. Algoritmos en Nefrología. Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 2011 [aprox. 42 pp.] [consultado 28 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/>
8. Serna Higuera LM, Betancur Londoño LM, Medina Vásquez CM, Pineda Trujillo N, Vanegas Ruiz JJ. Síndromes de Bartter y Gitelman: revisión de los aspectos genéticos, fisiopatológicos y clínicos. *Iatreia*. 2009; 22 [aprox. 11 pp.] [consultado 2 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513868007>
9. Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Asociación Española de Pediatría. Protocolo diagnóstico pediátrico*. 2014;1:135–53 [consultado 15 Feb 2016]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/files/documentos/10_tubulopatias.pdf.
10. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en pediatría. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría* [aprox. 15 pp.] [consultado 8 Mar 2016]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_evaluacion_basica_fr.pdf
11. Vidal Company A, Ruiz Cano R, Gutiérrez Junquera C, Lillo Lillo M, Onsurbe Ramírez I. Variabilidad fenotípica del síndrome de Gitelman. *Anales Españoles de Pediatría*. 2000;52:285–8.