

Síndrome de Bartter neonatal. Seguimiento durante veinte años

A. Vila, L. M. Callis, J. Arenas y M. Urgellés

Hospital Materno Infantil. Vall d'Hebrón. Barcelona.

RESUMEN

El síndrome de Bartter es atribuido a un defecto tubular renal primario en la reabsorción de sal, bien sea a nivel del túbulo proximal, del asa de Henle o del túbulo distal. En una paciente con las alteraciones características del síndrome de Bartter, diagnosticada a la edad de cinco meses, hemos estudiado la reabsorción tubular renal de sal y agua en los diferentes segmentos tubulares bajo los efectos de una expansión aguda de la volemia obtenida con una perfusión de suero salino hipotónico. Dicha exploración fue efectuada en cuatro ocasiones durante el curso de la enfermedad, cuando nuestra paciente contaba siete, once, quince y diecinueve años.

En la primera exploración se puso de manifiesto un importante defecto tubular proximal y distal en la reabsorción de sal, pudiéndose poner en evidencia la desaparición progresiva de la disfunción tubular proximal con el paso de los años.

Palabras clave: **Síndrome de Bartter. Hipocaliemia. Defecto tubular renal.**

NEONATAL BARTTER'S SYNDROME. A TWENTY YEARS FOLLOW UP

SUMMARY

Bartter's syndrome is general attributed to a primary defect in salt reabsorption in the proximal tubule, limb of Henle's loop or distal tubule. We have studied salt and water reabsorption in the different tubular segments by producing acute expansion of the blood volume with hypotonic fluid in a patient with Bartter's syndrome diagnosed at 5 months of age. These studies were carried out on four occasions when the patient was 7, 11, 15, and 19 years old. The first study demonstrate important proximal and distal defect in salt reabsorption. The proximal tubular dysfunction disappeared when the patient was eleven years old.

Key words: **Bartter's syndrome. Hypokaliemia. Renal tubular salt reabsorption defect.**

Recibido: 14-I-1992.

En versión definitiva: 14-IV-1992.

Aceptado: 20-IV-1992.

Correspondencia: Dr. Angel Vila López.

Servicio de Nefrología.

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón.

P.º Vall d'Hebrón, s/n.

08035 Barcelona.

Introducción

El síndrome de Bartter es un defecto tubular renal caracterizado por retraso de crecimiento, poliuria, hipocaliemia con hiperkaliuria, hipocloremia con hipercloruria y tensión arterial normal a pesar de una marcada actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la patogenia de dicho síndrome desde su primera descripción en el año 1962¹⁻¹⁰. La postura actual más aceptada atribuye el síndrome a un defecto primario en la reabsorción tubular de sal^{2-15, 17-24}. Los estudios de aclaramiento de agua libre, sodio y cloro durante una expansión de la volemia sugieren que el defecto pueda hallarse en la nefrona proximal, en la distal o en ambas.

Las formas más severas de síndrome de Bartter las constituyen la forma neonatal con hipercalciuria²² y aquellos casos que debutan durante los primeros meses de vida con episodios de deshidratación e hiponatremia¹⁷.

Nosotros presentamos el caso de una niña con esta segunda forma clínica en la que la pérdida tubular renal de sal fue estudiada en cuatro ocasiones a la edad de siete, once, quince y diecinueve años.

Caso clínico

Hija de padres sanos y no consanguíneos, nacida tras una gestación normal de treinta y nueve semanas, con un peso de 4,500 kg. Dos hermanos varones sanos, un primo hermano fallecido con el diagnóstico de acidosis tubular distal. El período neonatal fue considerado normal hasta la edad de cinco meses, en que comenzó a presentar episodios de fiebre y vómitos con deshidratación, que se caracterizaban bioquímicamente por hiponatremia, hipocloremia, hipocaliemia y alcalosis metabólica. Posteriormente aparecieron crisis hipotónicas y de supuesta tetania.

A la edad de dos años y cinco meses fue vista por nosotros por primera vez. Se trataba de una niña de aspecto grácil y rasgos menudos, con una talla de 64 cm (por debajo de -4 DS) y un peso de 6 kg (por debajo de -4 DS). Exploración física por aparato anodina. Tensión arterial, 90/50. Cociente intelectual, 59 en la escala de Wist. Hematócrito, 42%; hemoglobina, 14 g/ml; pH, 7,52; bicarbonatemia, 32 mEq/l; natremia, 131 mEq/l; cloremia, 88 mEq/l; kaliemia, 1,6 mEq/l; calcemia, 10,2 mEq/l; fosforemia, 3,7 mg/ml; magnesemia, 2,1 mg/dl; urea, 28 mg/dl, y creatinina, 0,4 mg/dl.

Diuresis de veinticuatro horas: 1.900 ml; sedimento urinario normal; ausencia de proteinuria y glucosuria. Filtrado glomerular por aclaramiento de creatinina de 116 ml/min/1,73 m²; calciuria, 2,4 mg/kg/día; reabsorción tubular de fosfatos, 97%; aclaramiento de ácido úrico, 7,4 ml/min/1,73 m²; aminoaciduria normal; osmolaridad máxima tras restricción hídrica de doce horas, 645 mOsm/l. Actividad renina plasmática en reposo, 18,7 ng/ml/h (VN, 0,8-4,2 ng/ml/h). Aldosteronemia en reposo y dieta alimenticia normal, 1,38 nmol/l (VN, 0,5 ± 0,2). Urografía intravenosa: riñones y vías normales. No nefrocalcinosis.

Biopsia renal: el material obtenido contenía 5E glomérulos, de los cuales 57 (96,6%) presentaban un aspecto normal, a excepción de un ligero grado de proliferación mesangial difusa. Los dos restantes presentaban una esclerosis. Se pudo apreciar

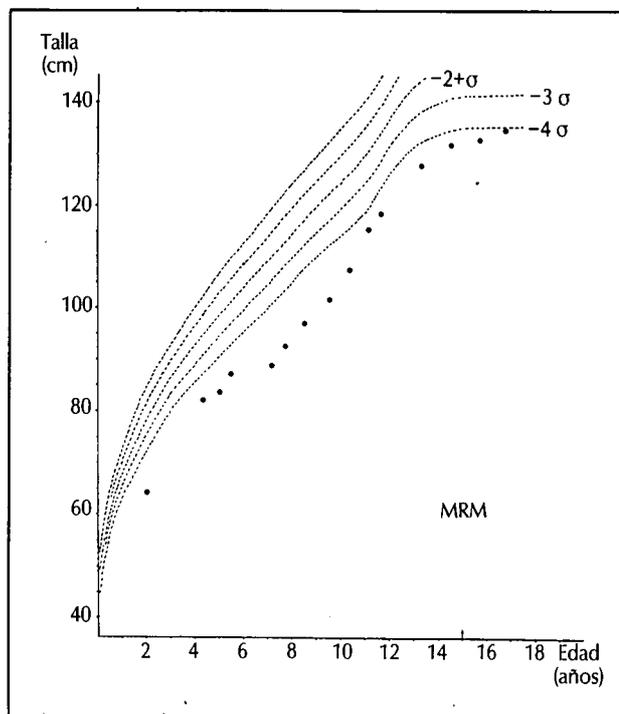


Fig. 1. Curva de desarrollo estatural.

un total de 31 aparatos yuxtaglomerulares, en 28 de los cuales (90,3%) se observó una franca hipertrofia e hiperplasia celular. Túbulos normales. Discreto grado de fibrosis intersticial. En segmentos aislados de arterias interlobulares se observaba una discreta hipertrofia de las células musculares.

La paciente fue sometida desde entonces a un tratamiento con suplementos orales de sal y potasio (2 mEq/kg/día) y espironolactona (5 mg/kg/día), manteniéndose clínicamente estable a partir de los diez años de edad, con concentraciones séricas de potasio entre 2-3 mEq/l y con un desarrollo estatural y mental deficiente (fig. 1).

Métodos

Dieta hiposódica

La paciente se sometió a una dieta basada en una ingesta diaria de 0,3 mEq/kg/día durante un período de cinco días. Esta prueba se efectuó a las edades de siete y once años.

Estudio de la capacidad de concentración

Se efectuó sometiendo a la paciente a una dieta hidropénica de doce horas de duración con determinación de la osmolaridad urinaria a las cero, cuatro, ocho y doce horas del inicio de la prueba. Esta exploración se practicó en seis ocasiones a las edades de nueve, diez, once, catorce, diecisiete y veinticuatro años.

Estudio de la función tubular renal durante una perfusión con suero salino hipotónico

El día de la prueba se comenzó administrando a la paciente una sobrecarga oral de agua a razón de 20 cc/kg, a ingerir en un período de treinta minutos. A continuación se inició una perfusión de suero salino al 0,45 % a una velocidad inicial de 5 cc/minuto, la cual se fue ajustando al volumen minuto urinario, si éste excedía dicha cantidad. La perfusión se continuó hasta obtener osmolaridades urinarias inferiores a 100 mOsm/l. Durante todo el tiempo que duró la exploración se efectuaron recogidas de orina por períodos de veinte minutos y en el punto medio de cada período se hizo una toma de sangre venosa.

En cada muestra de sangre y orina se determinaron creatinina, osmolaridad, cloro, sodio y potasio. Con estos parámetros se calculó en cada período de veinte minutos: el volumen minuto, aclaramiento osmolar, aclaramiento de agua libre, aclaramiento de sodio, aclaramiento de potasio y aclaramiento de cloro, expresándolos todos en valores referidos a 100 cc de filtrado glomerular.

Para efectuar los cálculos de la «carga fraccional de sodio que llega al túbulo distal» ($CH_2O + CNa$) como valoración de la reabsorción tubular proximal de sal y del «porcentaje de la reabsorción tubular distal de sal» ($CH_2O/CH_2O + CNa \times 100$) se utilizaron los datos obtenidos en el período de veinte minutos en que se había conseguido una osmolaridad urinaria más baja.

Resultados

Resultados de la prueba con dieta hiposódica

En la primera exploración que se efectuó a los siete años se puso en evidencia la existencia de una pérdida renal de Na, expresada porque la paciente mantenía una excreción urinaria de Na de 26 mEq/veinticuatro horas, muy superior a la cantidad ingerida de 5,4 mEq/veinticuatro horas, produciéndose una pérdida de peso de 400 g. La segunda exploración, realizada a los once años de edad, no mostró pérdida evidente de sal.

Resultados del estudio de la capacidad de concentración

En la figura 2 se exponen las cifras de osmolaridad máximas obtenidas a las edades de nueve, diez, once, catorce, diecisiete y veinticuatro años.

Resultados obtenidos en la prueba de dilución aguda mediante la perfusión de suero salino hipotónico

En las figuras 3 y 4 se exponen los resultados. Todos ellos corresponden a la fase de mayor dilución obtenida en el curso de la prueba.

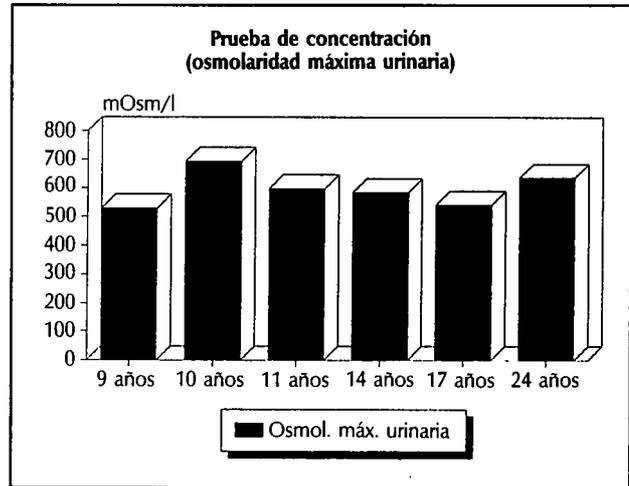


Fig. 2. Prueba de concentración.

Discusión

En 1962, Bartter y cols. describieron un síndrome caracterizado por retraso del desarrollo físico y mental, alcalosis hipocaliémica, elevada actividad del sistema renina-angiotensina con tensión arterial normal, ausencia de respuesta presora a la administración intravenosa de angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. La aparición posterior de numerosas publicaciones ha aumentado la constelación de manifestaciones clínicas y/o analíticas consideradas como más o menos específicas del mencionado síndrome, ocasionando una cierta confusión en la identidad del mismo y de los criterios estrictos para su diagnóstico. Hoy día son considerados como tales los siete siguientes: hipocaliemia, hipocloremia, al-

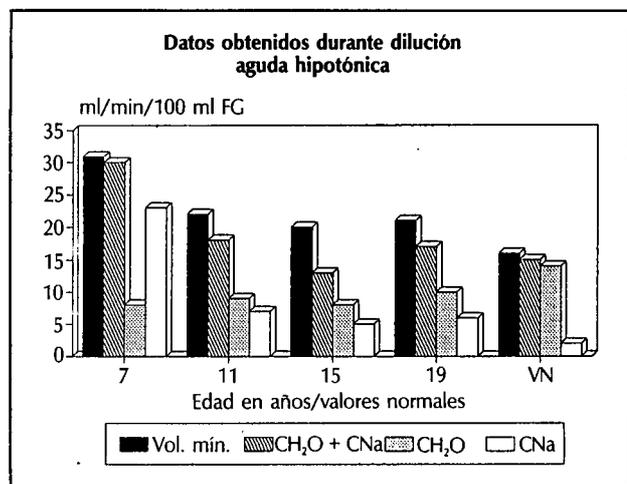


Fig. 3. Dilución aguda hipotónica.

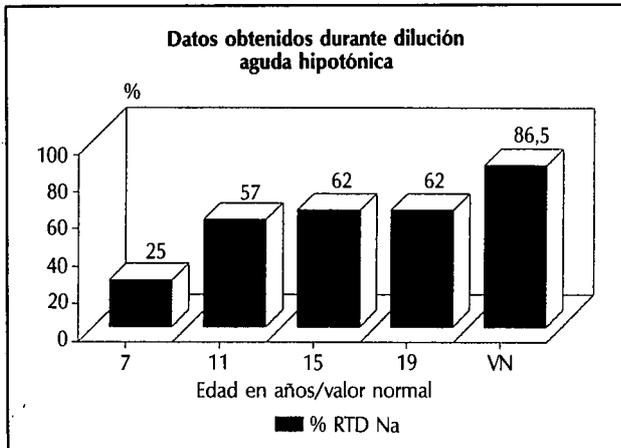


Fig. 4. Dilución aguda hipotónica.

calosis metabólica, hiperreninemia, normotensión, hipercalemia e hipercloruria. El diagnóstico condicionaría asimismo haber excluido previamente otros procesos que puedan causar similares alteraciones.

En 1974, Bartter postuló que la causa del síndrome de Bartter era un defecto en la reabsorción de sodio y de cloro en la rama ascendente del asa de Henle^{2,5,13}, y posteriormente otros especialistas^{8,13,16} aportaron nuevas pruebas en favor de esta hipótesis. Utilizando una técnica similar, otros autores demostraron la existencia de un defecto tubular proximal avalado por «la elevada oferta de sodio al túbulo distal», con valores de dos a cuatro veces superiores a los normales^{9,14,15}. Zoccaly²⁰ y Urribarri²¹, basándose en la coexistencia de un aclaramiento de agua libre disminuido, una capacidad de concentración normal y la presencia de una hipocalciuria, sugieren la existencia de un defecto tubular distal al asa de Henle.

En nuestra paciente, el diagnóstico de síndrome de Bartter fue confirmado desde el primer estudio a la edad de dos años y cinco meses por los datos analíticos arriba citados, la demostración de una hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtglomerular y un defectivo desarrollo pondoestatural y psíquico. Con el propósito de obtener una información más específica sobre la reabsorción tubular renal de sal en los distintos segmentos de la nefrona, volemia con suero salino hipotónico a la edad de siete años, repitiendo dicha exploración en tres ocasiones a los once, quince y diecinueve años de edad.

El primer estudio, efectuado a la edad de siete años, demostró que la fracción de filtración glomerular que escapaba a la reabsorción proximal (VM/100 ml de FG = 30,6) y la carga de sodio liberada a la nefrona distal (CH₂O + CNa/100 ml de FG = 29,2) eran muy elevados, traduciendo un fallo en el comportamiento del túbulo proximal en respuesta a la expansión de la volemia. Un aclaramiento de agua libre bajo de 7,5, un aclaramiento de sodio muy aumentado de 21,7 y el porcentaje de reab-

sorción tubular distal de sodio muy bajo del 25 % traducían el fracaso del túbulo distal en el manejo del elevado aporte de sal procedente del túbulo proximal.

La segunda exploración, practicada cuatro años más tarde, a la edad de once años, permitió comprobar una normalidad funcional del túbulo proximal (VM/100 ml de FG = 19,3 y CH₂O + CNa/100 ml de FG = 16) y una notable mejoría de la función tubular distal (CH₂O = 9,1, CNa = 6,9 y reabsorción tubular distal de sal del 57 %).

Una tercera exploración se llevó a cabo a la edad de quince años y confirmó el buen manejo tubular proximal (VM/100 ml de FG = 16,6 y CH₂O + CNa/100 ml de FG = 11,1) y una mejoría de la función tubular distal (CH₂O = 6,8, CNa = 4,2 y reabsorción porcentual de sal en el túbulo distal = 62 %).

Resultados similares se obtuvieron en la cuarta exploración, realizada cuatro años más tarde, a la edad de diecinueve años, alcanzando una reabsorción porcentual de sal en el túbulo distal del 62 %, idéntica al estudio anterior.

Nuestra paciente, al ser sometida a una dieta hiposódica a la edad de siete años, demostró la existencia de una pérdida salina que corroboraba los datos obtenidos en la primera exploración con suero salino hipotónico y puso de manifiesto una importante y generalizada alteración en el manejo tubular renal de sal. La disfunción a nivel tubular proximal era muy severa y muy posiblemente agravaba el defecto tubular distal.

Cuatro años más tarde, la respuesta renal a la dieta hiposódica era normal y en una segunda expansión aguda de la volemia ya no existía alteración tubular proximal, persistiendo, sin embargo, un defecto en el manejo tubular distal, que fue atenuándose con el paso del tiempo hasta la edad de quince años, en que parece que alcanza su máxima capacidad de recuperación, dado que una nueva exploración, efectuada cuatro años más tarde, no mejora la capacidad de reabsorción.

El lugar de ubicación del defecto tubular distal en esta paciente, habida cuenta de la persistente alteración de la capacidad de concentración que se ha mantenido a lo largo de los años, estaría localizada a nivel de la rama ascendente del asa de Henle, zona tubular responsable de esta función.

Este trabajo, efectuado en una paciente afecta de síndrome de Bartter que es estudiada desde la edad de dos años y cinco meses y sometida a una expansión aguda de la volemia en cuatro ocasiones, a las edades de siete, once, quince y diecinueve años de edad, demuestra: primero, la existencia de una alteración del manejo tubular renal de sal a nivel de ambos segmentos tubulares, proximal y distal, y segundo, la normalización con el paso de los años del manejo tubular proximal de sal y la notable mejoría de la capacidad de reabsorción tubular distal.

Los estudios realizados en esta paciente vienen a corroborar la impresión actual de que el síndrome de Bartter presenta una gran heterogeneidad, que se manifiesta básicamente por el variable grado de severidad del cua-

dro clínico-biológico y por las diferencias en la ubicación del defecto tubular renal.

Bibliografía

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR y MacCardle RC: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med*, 33:811-822, 1962.
2. Brackett NC, Koppel M, Randll RE y Nixon WP: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with secondary aldosteronism without hypertension (Bartter's syndrome). *Am J Med*, 44:803-819, 1968.
3. Cannon PJ, Leemin JM, Sommer SC, Winters RW y Laragh JH: Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a reevaluation of the pathophysiology. *Medicine (Baltimore)*, 44:107-131, 1968.
4. Goodman AD, Vagnucci AH y Hartroft PM: Pathogenesis of Bartter's syndrome. *N Engl J Med*, 281:1435-1439, 1969.
5. Norby LH, Kaloyanides CJ y Mark AL: On the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Clin Res*, 22:540, 1974.
6. Sutherland LE, Hartroft P, Balls JU y cols.: Bartter's syndrome. *Acta Paediatr Scand (suppl.)*, 201:1-24, 1970.
7. White MC: Bartter's syndrome. A manifestation of renal tubular defects. *Arch Intern Med*, 129:41-47, 1972.
8. Chaimovitz C, Levi J, Better OS, Oslander L y Benderli A: Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. *Pediatr Res*, 7:89-94, 1973.
9. Chan JCM: Bartter's syndrome. *Nephron*, 26:155-162, 1980.
10. Kurtzman WA y Gutiérrez LE: The pathophysiology of Bartter's syndrome. *Am J Med Ass*, 243:758-759, 1975.
11. Fichman MP, Telfer N, Zia P, Speckart P, Golub M y Rude R: Role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Am J Med*, 60:785-797, 1976.
12. Tomko DJ, Yeh BPY y Falls EF: Bartter's syndrome. Study of a 52 year old man with evidence for a defect in proximal tubular sodium reabsorption and comments on therapy. *Am J Med*, 61:111-118, 1976.
13. Fujica T, Sanaguchi H, Shibagaki M, Fukui T, Nomura M y Sekeguchi S: The pathogenesis of Bartter's syndrome. Functional and histologic studies. *Am J Med*, 63:467-474, 1977.
14. Vila A, Callis L, Fortuny G y Vilaplana E: Síndrome de Bartter: aspectos fisiopatológicos. *An Esp Pediat*, 11:663-674, 1978.
15. Rodríguez Soriano J, Vallo A y Oliveros R: Bartter's syndrome presenting with features resembling renal tubular acidosis. *Helv Paediat Acta*, 33:141-151, 1978.
16. Gill JR y Bartter FC: Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of the Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med*, 65:766-772, 1978.
17. Danovitch GM: Clearance methodology in the study of the function of the distal tubule. *Renal Physiol Basel*, 1:56, 1978.
18. Robson WL, Arbus GS y Balfe JW: Bartter's syndrome differentiation into two clinical groups. *Am J Dis Child*, 133:636-638, 1979.
19. Bartter FC: On the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Mineral Electrolyte Metab*, 3:61-65, 1980.
20. Zoccali C, Bartoli E, Curatola G y Maggiore Q: The renal tubular defect of Bartter's syndrome. *Nephron*, 32:140-148, 1982.
21. Urribarri J, Alveraga D, Oh MS, Kukar NM, Del Monte ML y Carroll HJ: Bartter's syndrome due to a defect in salt reabsorption in the distal convoluted tubule. *Nephron*, 40:52-56, 1985.
22. Proemans W, Derlieger H, Van Assche A, Eggemout E, Vanderbergke K, Lemmens F, Sieprath P y Lijnen P: Bartter's syndrome in two siblings: antenatal and neonatal observations. *J Pediatr Nephrol*, 6:63-70, 1985.