

Presentación tardía del síndrome de Bartter tipo 2: revisión de 11 casos y descripción de una nueva mutación

Ricardo Salcedo¹, Alicia Díaz², Miguel G. Madariaga³, Lucy Cajas¹, María Pilar Churampi¹

¹Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú

²Genética Molecular, Lima, Perú

³Infectious Disease Associates of Naples Comprehensive Health. Naples, Florida, EE. UU.

NefroPlus 2024;16(1):91-96

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El síndrome de Bartter es una tubulopatía debida a la malabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Por lo general, se presenta con poliuria, hipopotasemia y alcalosis metabólica desde el nacimiento. El síndrome de Bartter tipo 2 es una enfermedad autosómica recesiva que se produce por mutaciones en el gen *KCNJ1* que codifica la proteína ROMK, un canal de potasio. Presentamos un caso de síndrome de Bartter tipo 2 de inicio en la edad adulta y describimos variantes genéticas no descritas previamente en el gen *KCNJ1* que podrían explicar el retraso en la presentación de la enfermedad. Además, revisamos todos los casos de síndrome de Bartter tipo 2 de inicio tardío descritos en la bibliografía.

Palabras clave: Síndrome de Bartter. Hipopotasemia. Mutación.

Delayed presentation in Bartter syndrome type 2: review of 11 cases and description of a new mutation

ABSTRACT

Bartter syndrome is a tubulopathy due to malabsorption of sodium in the thick ascending limb of the loop of Henle. It typically presents with polyuria, hypokalemia, and metabolic alkalosis from birth. Bartter type 2 is an autosomal recessive disease that occurs due to mutations in the *KCNJ1* gene encoding the ROMK protein, a potassium channel. We present a case of Bartter type 2 of adult onset and describe genetic variants not previously described in the *KCNJ1* gene that could explain the delayed onset of the disease. Additionally, we review all cases of delayed onset Bartter type 2 described in the literature.

Key words: Bartter syndrome. Hypokalemia. Mutation.

INTRODUCCION

El síndrome de Bartter (SB)¹ es una tubulopatía congénita autosómica recesiva que afecta, aproximadamente, a 1:1.000.000

de personas. La afección se desarrolla debido a la incapacidad de la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGAH) de absorber sodio y causa poliuria, polidipsia, depleción de volumen, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipocalcemia, nefrocalcinosis e hipercalciuria². El SB se clasifica fenotípicamente según el momento de presentación clínica, como prenatal o posnatal, dependiendo de la presencia de polihidramnios gestacional. También se puede clasificar genotípicamente según las proteínas mutadas³. En este caso presentamos un caso de síndrome de Bartter tipo 2 (SB-2) con presentación tardía, asociado a una nueva mutación en el gen *KCNJ1* y revisamos la bibliografía de otros casos similares.

Correspondencia: Ricardo Salcedo, MD

Jefe de Medicina Hospitalaria Clínica SANNA El Golf, Lima, Perú
Av Aurelio Miro Quesada 1030, San Isidro, Lima 15036, Perú
Ricardo.salcedo@sanna.pe

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años con antecedentes de paladar hendido submucoso, asma bronquial, dermatitis de contacto y depresión, que acudió a evaluación ambulatoria con polidipsia (ingería de 7 a 8 l de líquidos diarios) y poliuria desde hace unos 10 años, con episodios recurrentes de diarrea, vómitos y debilidad extrema de miembros superiores e inferiores, así como parestesia y espasmo carpopedal durante los últimos 3 años. Los síntomas eran lo suficientemente graves como para requerir visitas a la sala de Urgencias, donde era tratado habitualmente como un posible trastorno de conversión. Dos años antes de su presentación, desarrolló apendicitis aguda y se descubrió que tenía nefrocalcinosis en una tomografía computarizada de abdomen. Sin embargo, no se realizaron pruebas adicionales.

El paciente nació a término y su desarrollo fue normal. No había antecedente de polihidramnios durante el embarazo de su madre. Tomaba venlafaxina diariamente y negaba uso de diuréticos. Sus constantes vitales eran estables y su exploración física no era reveladora, excepto por la presencia de úvula bifida y una cicatriz en el labio superior. Los resultados de las pruebas de laboratorio revelaron glucosa (80 mg/dl), urea (31,6 mg/dl), creatinina (1,19 mg/dl), calcio total (7,5 mg/dl), calcio iónico (0,88 mEq/l), fósforo (4,35 mg/dl), sodio (135 mEq/l), potasio (2,18 mEq/l), cloro (95,6 mg/l), bicarbonato (30 mEq/l), osmolalidad sérica (283 mOsm/kg) y vasopresina (6,1 pg/ml). La recolección de orina de 24 h confirmó volumen (7.150 ml), aclaramiento de creatinina (107 ml/min), creatinina urinaria (1,95 g/24 h), osmolalidad urinaria (185 mOsm/kg/24 h), sodio urinario (125 mmol/l/24 h), cloro urinario (114 mmol/l/24 h), potasio urinario (90,7 mEq/24 h), calcio urinario (400 mg/24 h) y relación urinaria calcio/creatinina (0,7). Resultados adicionales mostraron parathormona (PTH: 43 pg/ml), 25-hidroxivitamina D (34 ng/ml) y 1,25-hidroxivitamina D (17,1 pg/ml). Más pruebas adicionales incluyeron un nivel de aldosterona de 27,4 ng/dl (que es en rango elevado en la posición supina) y una actividad normal de renina plasmática de 4,1 ng/ml/h. Cabe destacar que las muestras de aldosterona y renina se tomaron después de la repleción intravenosa de potasio y calcio, y sin que el paciente

recibiera espironolactona o indometacina. Dada la probabilidad de SB y el antecedente neonatal de paladar hendido, se obtuvo una secuenciación del exoma completo y se encontraron 2 variantes de significado incierto (VUS, por sus iniciales en inglés) en el gen *KCNJ1* asociados al SB-2 (Ceboxome®, Centogene, Alemania): c.524G > A [p. (Cys175Tyr)] y c. 607C > T [p. (Arg-203Trp)], localizadas en cis. No se pudieron realizar estudios genéticos a los familiares de primer grado.

DISCUSIÓN

Nuestro joven paciente presentó poliuria, polidipsia y episodios de debilidad extrema asociados a espasmo carpopedal sugestivos de hipopotasemia e hipocalcemia. Las pruebas auxiliares revelaron hipopotasemia, hipercaliuria, alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipercaliuria y nefrocalcinosis.

La elevada excreción de cloro y sodio en orina descartó las pérdidas extrarrenales como causa del desequilibrio hidroelectrolítico del paciente, entre ellas la del vomitador subrepticio. Las altas concentraciones de potasio y calcio en orina despertaron la sospecha de tubulopatía como causa de estas manifestaciones. No recibía medicamentos distintos a la venlafaxina y no presentaba manifestaciones de enfermedades vasculares del colágeno (condiciones que pudieran estar asociadas a tubulopatías adquiridas). La diabetes mellitus y la diabetes insípida fueron excluidas por niveles séricos normales de glucosa y sodio, respectivamente. La entrevista médica descartó el uso de diuréticos. Los episodios recurrentes de debilidad podrían sugerir parálisis periódica hipopotasémica. Sin embargo, esta afección se debe a la translocación de potasio al espacio intracelular, por lo que el potasio en orina suele ser normal⁴ y en nuestro paciente estaba elevado. Encontramos hipocalcemia, pero otras causas de metabolismo anormal del calcio fueron rechazadas dados los valores normales de fósforo, PTH intacta, 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidroxivitamina D, por lo que la hipercaliuria de origen renal debería ser la causa. Finalmente, ante un caso de hipopotasemia con alcalosis metabólica, pérdida renal de potasio y cloro, sin hipertensión arterial, quedamos ante la disyuntiva de que se tratara del síndrome de Bartter o el de Gitelman (fig. 1),

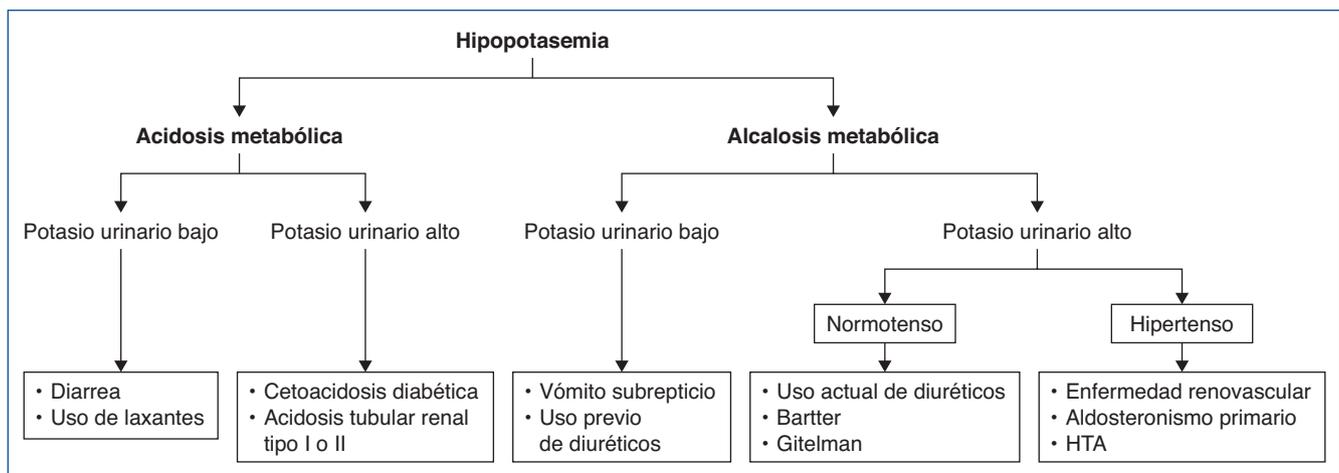


Figura 1. Diagnóstico de la hipopotasemia basado en el estado ácido-básico. HTA: hipertensión arterial.

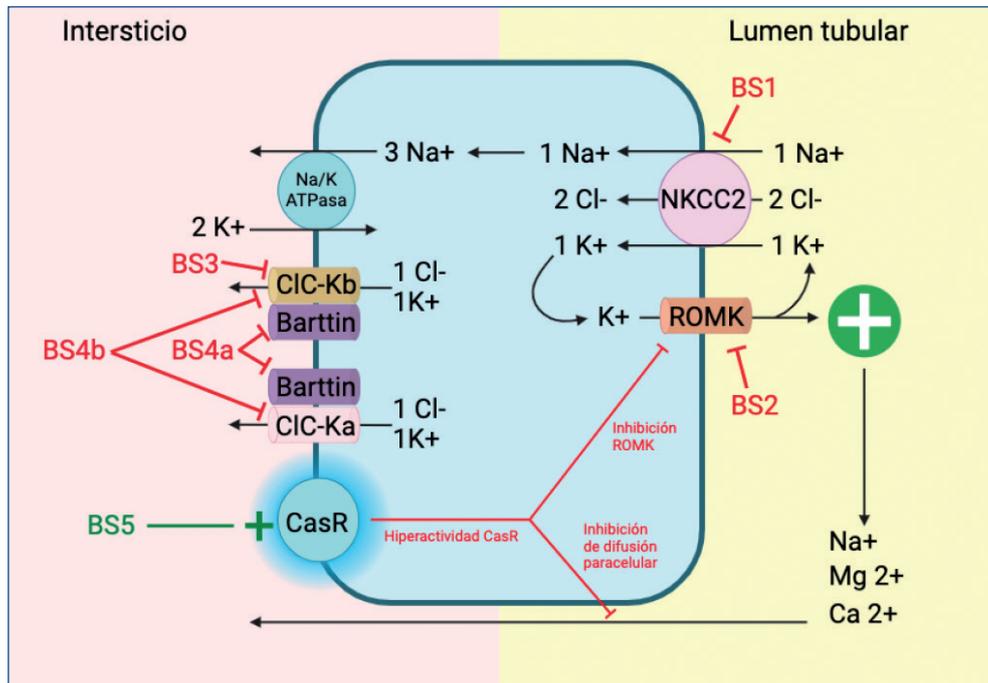


Figura 2. Gráfico de una célula renal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que muestra las diferentes proteínas transportadoras que pueden ser afectadas en los subtipos del síndrome de Bartter. Barttin: proteína Barttin; CaSR: receptor sensor de calcio; CIC-Ka: canal de cloro Ka; CIC-Kb: canal de cloro Kb; Na/K-ATPasa: bomba sodio-potasio-ATPasa; NKCC2: cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$; ROMK: canal de potasio medular externo renal. BS1, BS2, BS3, BS4a, BS4b y BS5 representan los diferentes subtipos del síndrome de Bartter.

los que podrían distinguirse entre sí por la presencia de hipocalcemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis en el primero. Otras tubulopatías congénitas mucho más raras (como el síndrome de EAST o la diarrea congénita por cloro) habrían ocurrido más temprano en la vida⁵.

El SB se produce debido a una absorción insuficiente de NaCl en la RAGAH, lo que aumenta la carga de sodio en el túbulo contorneado distal (TCD). Tratando de contrarrestar el exceso de sodio, el TCD lo intercambia por potasio, causando hipopotasemia y aumento de potasio urinario, así como alcalosis metabólica con hipocloremia, debido al intercambio con iones de hidrógeno⁴. Además, la mala absorción de sodio en la RAGAH bloquea el mecanismo de contracorriente e impide la geneación de una médula renal hiperosmolar, inhibiendo así la capacidad de concentración del riñón y provocando poliuria e hipostenuria. Del mismo modo, no se genera el gradiente electroquímico necesario para la absorción de calcio y magnesio desde la luz del túbulo hacia el intersticio por la vía paracelular, lo que conlleva la pérdida urinaria de calcio, hipocalcemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis, diferente a lo que ocurre en el síndrome de Gitelman, donde la mala absorción de sodio ocurre en el TCD, donde actúan las tiazidas, sin afectar a la absorción de calcio ni magnesio, por lo que en el síndrome de Gitelman no ocurre hipocalcemia, hiper calciuria ni nefrocalcinosis, peculiaridad que permite diferenciarlos mutuamente⁶. En ambos, tanto en el síndrome de Gitelman como en el de Bartter, la depleción de vo-

lumen ocasionada por la poliuria, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona e hipertrofia la mácula densa de la RAGAH, lo que provoca un aumento de los niveles séricos de renina y aldosterona.

El SB es una patología predominantemente pediátrica que puede clasificarse fenotípicamente como prenatal o posnatal³. La forma prenatal se asocia con polihidramnios materno (debido a poliuria fetal), parto prematuro y retraso en el desarrollo. La forma posnatal o clásica suele manifestarse tempranamente, es decir, en los primeros días o meses de vida. Además, el SB se puede clasificar genotípicamente en varios subtipos según la proteína específica dañada que afecta a la absorción molecular de sodio en la RAGAH (fig. 2). El SB tipo 1 (SB-1) ocurre debido a mutaciones en el gen *SCL12A1* que codifica el cotransportador NaK2Cl , que es el sitio de acción de los diuréticos del asa⁷. El SB tipo 2 (SB-2) ocurre debido a mutaciones en el gen *KCNJ1*, que codifica el canal de potasio ROMK, necesario para que el potasio regrese a la luz de los túbulos, manteniendo así la concentración intratubular de potasio necesaria para el correcto funcionamiento del transportador de NaK2Cl ⁸. El sodio sale desde el espacio intracelular hacia el espacio intersticial gracias a la bomba de Na-K-ATPasa . La salida del cloro desde el espacio intracelular hacia el intersticio es fundamental para mantener su gradiente de concentración. Esto ocurre mayormente a través de los cotransportadores de cloro y potasio: el KCC y el CLC subtipos Ka y Kb. Hay

menor aporte del CLC-Ka ya que éste se encuentra predominantemente en la rama descendente delgada del asa de Henle. Ambos, CLC-Ka y CLC-Kb, necesitan a la proteína Barttin, que actúa como chaperona (dirigiéndolos hacia la membrana basolateral) y como cofactor funcional (aumentando la conductividad del canal). La proteína Barttin es indispensable para la funcionalidad de los transportadores CLC-Ka y CLC-Kb⁹. El SB tipo 3 (SB-3) se debe a la mutación del gen *CLCNKB*, que codifica CLC-Kb¹⁰. El SB tipo 4a (SB-4a) se debe a una mutación del gen *BSND* que codifica Barttin¹¹ y el SB tipo 4b (SB-4b) se debe a una mutación simultánea de los genes *CLCNKB* y *CLCNKA*, que codifican los cotransportadores CLC-Kb y CLC-Ka, respectivamente¹². La imposibilidad de excretar cloro al espacio intersticial conlleva un aumento del cloro intracelular, impidiendo el correcto funcionamiento del cotransportador NaK2Cl y causando SB. En el SB-3, sólo se pierde el canal CLC-Kb y la reabsorción de cloro se mantiene parcialmente con CLC-Ka y KCC, lo que explica por qué el SB-3 es más leve y no se presenta prenatalmente¹⁰. En el SB-4a, la pérdida de la proteína Barttin impide el funcionamiento de ambos transportadores de cloro, bloqueando casi por completo la absorción de cloro en el asa de Henle, lo que provoca un SB grave asociado con sordera, ya que estos cotransportadores también se expresan en el oído interno y son responsables de la generación de endolinfa¹¹. El SB tipo 5 (SB-5) se debe a una mutación hiperfuncional del receptor basolateral sensible al calcio CaSR, el cual actúa como si hubiera hipercalcemia¹³. CaSR inactiva directamente el ROMK, bloqueando el funcionamiento de NaK2Cl e impidiendo la generación del gradiente electroquímico necesario para la absorción de calcio y magnesio por la vía paracelular. El fenotipo prenatal suele ser la manifestación de los subtipos SB-1, SB-2 y SB-4. La forma posnatal o clásica es la manifestación fenotípica del SB-3.

El SB-2 es una enfermedad autosómica recesiva que requiere la existencia de una mutación en cada copia del gen *KCNJ1* para producir síntomas. En la actualidad, se han publicado más de 70 mutaciones del gen *KCNJ1*. La gran mayoría se relaciona con la presentación prenatal⁴. En nuestro caso, encontramos dos variaciones de significado incierto: c.524G > A [p.(Cys175Tyr)] y c.607C > T [p.(Arg203Trp)], localizadas en cis. Una variante de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés) es un cambio en el ADN que no se había visto antes en la población. Las dos VUS identificadas en este paciente son deletéreas, patogénicas y altamente conservadas en el modelado tridimensional de silicoproteína. La posición 175 corresponde a un aminoácido transmembrana y, aunque su mutación no ha sido descrita previamente en SB-2, una mutación en la cercana posición 177 desactiva completamente el canal ROMK¹⁴. Del mismo modo, la mutación p. (Arg203Trp) no ha sido descrita previamente, pero la mutación p. (Arg203Glu) sí lo ha sido¹⁴. El residuo 203 se localiza en la porción intracitoplasmática y es esencial para la interacción inhibitoria del ATP, hasta el punto de que la mutación p. (Arg203Glu) mantiene el canal cerrado¹⁴. Las mutaciones que describimos se localizaron en cis, es decir, se encontraron en la misma copia del gen. Es posible que el alelo normal pueda albergar una tercera variación localizada en una región intrónica profunda de *KCNJ1* que el exoma no fue capaz de analizar,

pero en ausencia de una tercera variación confirmada, planteamos la hipótesis de que la VUS en cis explica el inicio tardío del SB-2 en nuestro paciente. Las mutaciones encontradas en este paciente pueden tener un impacto significativo en la estructura terciaria y cuaternaria, causando una disminución parcial de la actividad de la proteína ROMK, lo que explica el inicio tardío y la gravedad relativamente menor del fenotipo de nuestro paciente.

Hemos revisado la bibliografía buscando informes de casos de SB-2 de presentación tardía e, incluyendo el nuestro, hemos encontrado 11 de ellos (tabla 1). Encontramos que el 63,6% de los casos fueron de sexo femenino y que la poli-dipsia y poliuria estuvieron presentes en el 60% de los casos, pero no fueron el motivo de consulta aun cuando estuvieron presentes muchos años antes del diagnóstico. También es frecuente el antecedente de polihidramnios (63%), aunque no siempre haya estado relacionado con parto prematuro (11%) ni con bajo peso al nacer (20%), lo que hace inferir que la tubulopatía no era tan grave, de modo tal que no se llegó a producir sufrimiento en el producto intrauterino. La hipotasemia fue muy frecuente (81,8%) al igual que la hipercaliuria (75%), seguidos de la alcalosis metabólica (55%), hipocalcemia (40%) e hipercaliuria (62%). Sin embargo, la nefrocalcinosis está invariablemente presente en todos los casos (100%). La nefrocalcinosis hallada de manera incidental en estudio de imágenes provoca la sospecha que lleva al diagnóstico en el 55% de los casos. Los niveles de renina y aldosterona estuvieron elevados en (83,3 y 80%, respectivamente) los casos en los que se hizo la prueba. El estudio genético encuentra que las mutaciones heterocigotas compuestas estuvieron presentes en el 70% de los casos y que las mutaciones eran homocigotas en el 30% restante. En los informes en los que se registró la información, ninguno tuvo antecedentes familiares de Bartter. Sin embargo, en los casos donde los padres estuvieron disponibles para las pruebas genéticas, se les encontró el gen mutado a ambos progenitores en todos los casos.

La revisión de los casos confirma la gran cantidad de mutaciones genéticas que pueden afectar a la función del canal ROMK. La mayoría de ellas son mutaciones sinsentido en el exón 2 que codifican un importante dominio del ROMK y causan la producción de proteínas truncadas que se pliegan anormalmente y pierden su capacidad funcional¹⁵.

En resumen, hemos descrito un caso de SB-2 en un adulto. Proponemos que este y otros genotipos explican el fenotipo de SB de inicio tardío debido a mutaciones que llevan a una pérdida sólo parcial de la función de las proteínas mutadas y que debemos considerar la posibilidad de SB en adultos con hipocalcemia y nefrocalcinosis. Creemos que el diagnóstico de SB se debe considerar más allá de su presentación pediátrica habitual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y mutaciones genéticas en 11 casos de síndrome de Bartter tipo 2 de presentación tardía

Sexo	Edad (años)	Manifestaciones clínicas	Mutación 1	Mutación 2	Transmisión genética	Referencia
F	13	Poliuria, polidipsia, enuresis, nefrocalcinosis, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalcemia, hiper calciuria, nació a término, sin polihidramnios y hubo retraso en el desarrollo	p.Gly90Trp	p. Ile211Ser	Heterocigota compuesta	16
F	35	Polihidramnios, poliuria, nefrocalcinosis y hipopotasemia	c.658C > T p.Leu220Phe		Homocigota	17
F	43	Nefrocalcinosis, polidipsia, poliuria, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperaldosteronismo, hiperreninemia, hiper calciuria y sin alcalosis respiratoria	c.197T > A p. Ile66Asn	c.875G > A p. Arg292Gln	Heterocigota compuesta	18
F	17	Polihidramnios, poliuria, nefrocalcinosis y hipopotasemia	c.931C > T p. Arg311trp	c.445-446insCCTGAACAC p.V149Afs, 150X	Heterocigota compuesta	19
F	34	Debilidad, poliuria, polidipsia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiper calciuria, hiperreninemia, polihidramnios y sin problemas de desarrollo	c.701C > T p.Thr234Ile	c.212C>T p.Thr71Met	Heterocigota compuesta	20
M	26	Sed, polidipsia, poliuria, debilidad generalizada, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo, hiperreninemia y nefrocalcinosis	c.658C > T p.Leu220Fen		Homocigota	21
F	14	Poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis, polihidramnios, nació a término y bajo peso al nacer	c.146G > A p. Cys49Tyr	c.657C > G p.Ser219Arg	Heterocigota compuesta	22
F	34	Entumecimiento corporal generalizado, convulsiones de una mano, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, parto a término, sin problemas de desarrollo, sed, polidipsia y poliuria	c.619C > A p.Leu207Ile	c.922C > T p. Cys308Arg	Heterocigota compuesta	23
M	10	Nefrocalcinosis, prematuro de 31 semanas y polihidramnios	c.65G > T p.Arg22Met	c.89G > A p.Cys30Tyr	Heterocigota compuesta	24
M	34	Polidipsia, poliuria, nicturia, espasmo carpopedal, sin polihidramnios y parto a término	c.500 G > A p.Gly167Glu		Homocigota	25
M	20	Poliuria, polidipsia, debilidad generalizada, espasmo carpopedal, desarrollo normal, nefrocalcinosis, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalcemia, hiper calciuria, nació a término y sin polihidramnios	c.524G > A p.Cys175Tyr	c.607C > T p.Arg203Trp	Heterocigota compuesta	Este caso

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr., MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962;33:811-28. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90214-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(62)90214-0).
2. Núñez-Gonzalez L, Carrera N, García-González MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. *Int J Mol Sci.* 2021;22:11414. doi: 10.3390/ijms222111414. PMID: 34768847; PMCID: PMC8584233.
3. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int.*;62:428-37. doi: 10.1111/ped.14089. Epub 2020 Apr 13. PMID: 31830341.
4. Blanchard A. Pathophysiologic approach in genetic hypokalemia: An update. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84:298-307. doi: 10.1016/j.ando.2022.11.005. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36639120.
5. Bamgbola OF, Ahmed Y. Differential diagnosis of perinatal Bartter, Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J.* 2020;14:36-48. doi: 10.1093/ckj/sfaa172. Erratum in: *Clin Kidney J.* 2021;14:1296. PMID: 33564404; PMCID: PMC7857843.
6. Negri AL. Role of claudins in renal calcium handling. *Nefrologia.* 2015;35:347-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.011. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26306950.
7. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996;13:183-8. doi: 10.1038/ng0696-183. PMID: 8640224.
8. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet.* 1996;14:152-6. doi: 10.1038/ng1096-152. PMID: 8841184.
9. Scholl U, Hebeisen S, Janssen AG, Müller-Newen G, Alekov A, Fahlke C. Barttin modulates trafficking and function of ClC-K channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:11411-6. doi: 10.1073/pnas.0601631103. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16849430; PMCID: PMC1544099.
10. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet.* 1997;17:171-8. doi: 10.1038/ng1097-171. PMID: 9326936.
11. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Mair-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* 2001;29:310-4. doi: 10.1038/ng752. PMID: 11687798.
12. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, et al. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet.* 2008;45:182-6. doi: 10.1136/jmg.2007.052944. PMID: 18310267.
13. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaître X, Paillard M, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2259-66. doi: 10.1097/01.asn.0000025781.16723.68. PMID: 12191970.
14. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: Form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297: F849-F863. <https://doi.org/10.1152/ajp-renal.00181.2009>.
15. Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:291-301. doi: 10.2147/IJNRD.S155397. PMID: 30519073; PMCID: PMC6233707.
16. Sharma A, Linshaw MA. A novel compound heterozygous ROMK mutation presenting as late onset Bartter syndrome associated with nephrocalcinosis and elevated 1,25(OH)₂ vitamin D levels. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15:572-6. doi: 10.1007/s10157-011-0431-3. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21431899.
17. Huang L, Luiken GP, van Riemsdijk IC, Petrij F, Zandbergen AA, Dees A. Nephrocalcinosis as adult presentation of Bartter syndrome type II. *Neth J Med.* 2014;72:91-3. PMID: 24659592.
18. Gollasch B, Anistan YM, Canaan-Kühl S, Gollasch M. Late-onset Bartter syndrome type II. *Clin Kidney J.* 2017;10:594-9. doi: 10.1093/ckj/sfx033. Epub 2017 May 8. PMID: 28979772; PMCID: PMC5622898.
19. Li XY, Jiang Y, Xu LJ, Duan L, Peng XY, Chen LM, et al. [A clinical and hereditary analysis of novel complex heterozygous *KCNJ1* mutation in a Bartter syndrome type II patient]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017;56:760-2. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.010. PMID: 29036958.
20. Li J, Hu S, Nie Y, Wang R, Tan M, Li H, et al. A novel compound heterozygous *KCNJ1* gene mutation presenting as late-onset Bartter syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16738. doi: 10.1097/MD.00000000000016738. PMID: 31441846; PMCID: PMC6716717.
21. Elfert KA, Geller DS, Nelson-Williams C, Lifton RP, Al-Malki H, Nauman A. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Homozygous Mutation in *KCNJ1* Gene: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2020;21:e924527. doi: 10.12659/AJCR.924527. PMID: 32997650; PMCID: PMC7534490.
22. Khandelwal P, Sabanadesan J, Sinha A, Hari P, Bagga A. Isolated nephrocalcinosis due to compound heterozygous mutations in renal outer medullary potassium channel. *CEN Case Rep.* 2020;9:232-6. doi: 10.1007/s13730-020-00464-y. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32185747; PMCID: PMC7320131.
23. Tian M, Peng H, Bi X, Wang YQ, Zhang YZ, Wu Y, et al. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Novel Compound Heterozygous Mutation in *KCNJ1* Gene: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:862514. doi: 10.3389/fmed.2022.862514. PMID: 35463019; PMCID: PMC9021870.
24. Yang S, Yao G, Chen X, Shi H, Lou C, Ren S, et al. A novel mutation of *KCNJ1* identified in an affected child with nephrolithiasis. *BMC Nephrol.* 2022;23:227. doi: 10.1186/s12882-022-02783-x. PMID: 35761198; PMCID: PMC9235087.
25. Gaggar P, Raju DSB, Tej MR, Pragna P. Late-Onset Bartter's Syndrome Type II with End-Stage Renal Disease Due to a Novel Mutation in *KCNJ1* Gene in an Indian Adult Male - A Case Report. *Indian J Nephrol.* 2023;33:57-60. doi: 10.4103/ijn.ijn_383_21. Epub 2022 Sep 29. PMID: 37197039; PMCID: PMC10185019.