

## SINDROME DE BARTTER. ESTUDIO DE UNA FAMILIA

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "PEDRO BORRAS ASTORGA"

Dr. Juan M. Díaz\* y Dr. Sergio Ortega Negrín\*\*

Díaz, J. M., S. Ortega Negrín: *Síndrome de Bartter. Estudio de una familia.*

Se informa que la patogenia del síndrome de Bartter no está perfectamente aclarada, pero sobre esto se han emitido varias teorías que tienen como denominador común la alteración en la reabsorción tubular de iones de Cl, Na y K, así como la secreción aumentada de renina-angiotensina y aldosterona. Se expresa que una alteración muy particular de este síndrome es la hiperplasia del aparato yuxtaglomerular que presentan estos pacientes. Se hace un estudio sobre 3 hermanos (2 del sexo femenino y 1 del masculino), que padecen esta enfermedad, y son los padres y sus ascendientes aparentemente normales. Se señala que el cuadro clínico y humoral y la evolución en estos pacientes, se corresponden con lo descrito en las publicaciones al respecto, que comprenden más de un centenar de pacientes. Se indica que el tratamiento con triamterene y cloruro de potasio, mantenido, produjo mejoría en 2 de los pacientes, pero no fue aceptado por la primera paciente que no obstante tuvo un embarazo y un parto a los 20 años de edad y tuvo un niño aparentemente normal.

### INTRODUCCION

En 1960, *Bartter y colaboradores* informaron, por primera vez, sobre un paciente de 5 años de edad con nanismo, tetania, polidipsia, poliuria, alcalosis hipopotasémica, hiponatremia, hiperaldosteronismo con normotensión arterial e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.<sup>1</sup> En 1962 estos autores agregan 1 paciente más a su informe anterior y plantean la existencia de un nuevo síndrome en el que la influencia del sistema renina-angiotensina sobre la secreción adrenocortical sería fundamental y sugieren que esos pacientes pudieran tener impedida la respuesta vascular a la angiotensina. La secuencia sería:

1. Disminución de la acción vasopresora de la angiotensina.
2. Sobreproducción compensadora de renina y angiotensina.
3. Estimulación de la corteza suprarrenal por la angiotensina.<sup>2</sup>

A partir de estas publicaciones se han sucedido una serie de informes sobre pacientes de esta enfermedad que sobrepasan de un centenar.<sup>3</sup> La patofisiología se conoce parcialmente y a partir de las teorías originales de *Bartter* se han ofrecido una serie de nuevos elementos, a los que ha contribuido el propio *Bartter*, como son los siguientes: deficiente reabsorción de sodio al nivel del túbulo proximal e hipovolemia;<sup>4, 5</sup> aumento de la síntesis renal de prostaglandinas que induce la hiperreninemia y el hiperaldosteronismo subsiguiente,<sup>6</sup> deficiente transporte de sodio en la rama ascendente del asa de Henle con depleción crónica del volumen extracelular;<sup>7</sup> pérdidas renales de potasio como defecto básico<sup>3</sup> y deficiente reabsorción de cloruros en la rama ascendente del asa de Henle, que

\* Especialista de I Grado en Pediatría. Instructor de Pediatría.

\*\* Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor de Pediatría.

podría estar en relación con el aumento de secreción de una *hormona clorurética*.<sup>3</sup> Se señalan como medidas terapéuticas más favorecidas las siguientes:

1. Suplemento de cloruro de potasio bucal.
2. Drogas retenedoras de potasio como la spironolactona y el triamterene.
3. Inhibidores de la sintetasa de prostaglandinas, como la indometacina y el ibuprofén.

#### PRESENTACION DE LOS CASOS

Se presentan 3 hermanos que padecen del síndrome de Bartter. Sus padres no presentan manifestación alguna, clínica ni humoral, característica de esta enfermedad y las niegan también en sus ascendientes.

*Exámenes complementarios en el padre*: ionograma: CO<sub>2</sub> 48 Vol %, Cl 112, Na 137 y K 3,6 mEq/l; gasometría: pH 7,41, pCO<sub>2</sub> 41 mm Hg, SB 25,5 y EB -1,5 mEq/l; calcio sérico 9,6 mg %.

*Exámenes complementarios en la madre*: ionograma: CO<sub>2</sub> 46 Vol %, Cl 110, Na 137 y K 3,8 mEq/l, gasometría: pH 7,47, pCO<sub>2</sub> 32,5 mm Hg, SB 24,6 y EB + 0,6 mEq/l.

#### Caso 1

Paciente O.C.R., de historia clínica número 488-991 del Hospital Pediátrico Docente "Pedro Borrás Astorga", del sexo femenino y raza mestiza, que nació el 14 de enero de 1961. Consulta en mayo de 1967 a la edad de 6 años. Refieren que desde los 2 años de edad presenta polidipsia y poliuria y se retrasa en su crecimiento, motivos por los que consulta. Fue producto de un embarazo y partos normales, pesó 7 lb y 4 φ. El desarrollo psicomotor fue normal en sus primeros años. Al realizarle el examen físico presentó una talla de 93 cm (edad-talla: 3 años, percentil menor de 3) y un peso de 13 kg (edad-peso: 3 años, percentil menor de 3), la circunferencia cefálica de 50 cm, el abdomen globuloso, disminución del panículo adiposo, signo de Chvostek negativo, tensión arterial: 100/55 mm Hg.

*Exámenes complementarios*: la densidad urinaria fluctuó de 1 003 hasta 1 010; urea: 20 mg% ionograma: CO<sub>2</sub> 53 Vol % Cl 90, Na 132 y K 2 mEq/l; 17 ketosteroides y 17 hidrocorticoides en orina de 24 h: 2,4 y 1 mg respectivamente. Ca 11,2 mg % y P 4,2 mg %; electrocardiograma: intervalo QT prolongado y onda T aplanada. Electroencefalograma normal. Estudio radiográfico: cráneo y huesos largos normales, edad ósea de 3 a 4 años; vías urinarias con dilatación del sistema ureteropielocalicial derecho, vejiga de gran capacidad sin reflujo vesicoureteral, no se comprueba obstrucción., biopsia renal: no útil para diagnóstico, evolución: la paciente no acudió a consulta externa y no recibió tratamiento, a la edad de 20 años tuvo un embarazo y parto normales de un niño aparentemente normal (paciente del Instituto Nacional de Endocrinología del doctor Ricardo Güel González) (figura 1).

#### Caso 2

Paciente O.C.R., de historia clínica número 650-166 del Hospital Pediátrico Docente "Pedro Borrás Astorga", del sexo masculino y raza mestiza, que nació el 17 de junio de 1965. Ingresó el 12 de octubre de 1977, a los 12 años de edad, referido de otro centro para ser estudiado con el objetivo de precisar un diagnóstico, pues los familiares han venido consultando desde los primeros meses de nacido al paciente por las alteraciones que desde entonces presentaba. Fue producto de un embarazo y parto normales, pesó 6 lb y 12 φ. Desde sus primeros años fue retrasado en el crecimiento y desarrollo y presenta trastornos del aprendizaje, por lo que asiste a la escuela diferenciada. Ha sido ingresado en varias ocasiones, desde los primeros meses de edad, por procesos urinarios y digestivos. A los 2 años de edad, por su estado de desnutrición y distensión abdominal, se diagnosticó un síndrome celíaco. A los 8 años de edad, por sus manifestaciones urinarias, se diagnosticó hidronefrosis

bilateral. A los 11 años de edad ingresa por haber presentado una convulsión clonicotónica generalizada en el curso de un episodio de vómitos, diarreas y fiebre.

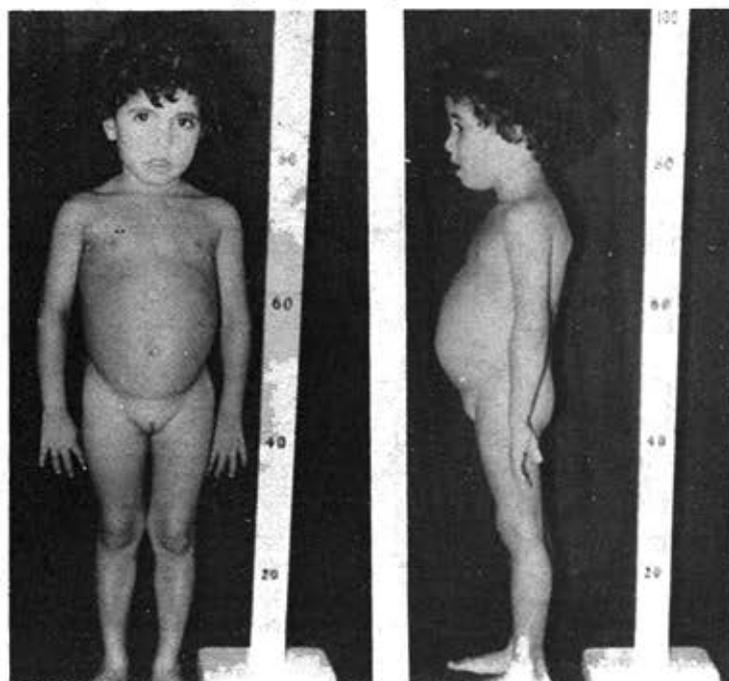


Figura 1. Caso 1.

*Examen físico al ingreso:* peso y talla por debajo del percentil 3; disminución del panículo adiposo, distensión abdominal, reflejos osteotendinosos algo exaltados, tensión arterial 100/60 mm Hg.

*Exámenes complementarios:* urea y creatinina 18 y 1 mg %; gasometría: pH 7,53, pCO<sub>2</sub> 59 mm Hg; SB y EB 40 y + 15 mEq/l; ionograma: CO<sub>2</sub> 34, Cl 83, Na 134 y K 2,5 mEq/l; Ca y P séricos: 11 y 5,4 mg %; electrolitos en el sudor: Cl 17,6 y Na 23 mEq/l; electrocardiograma (figura 2): intervalo QT prolongado y onda T aplanada; electroencefalograma normal; biopsia renal (figura 3): 34 glomérulos, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular en 23 glomérulos; 7 glomérulos pequeños y 5 grandes; engrosamiento de la cápsula de Bowman sin hiperplasia yuxtaglomerular en 3 glomérulos; 2 glomérulos pequeños con esclerosis segmentaria, túbulos proximales con degeneración epitelial y 1 calcificado, tejido intersticial y vascular: normales; renograma: fase funcional notablemente prolongada con ausencia de excreción en ambos riñones durante el tiempo de la prueba. Radiografías del aparato urinario (figura 4): sombras renales grandes, retardo de la eliminación hidronefrosis e hidrouréter bilaterales, uretrocistografía; normal radiografías del sistema óseo: desproporción craneofacial y ligera asimetría craneal; vértebras inmaduras con tendencia al diámetro vertical, coxa valga bilateral, fibroma no osificante de la metafisis tibial izquierda; edad ósea de 6 años.

*Evolución y tratamiento:* recibió triamterene y suplemento oral de las sales de potasio durante varios años, hubo una respuesta inmediata con disminución de la poliuria y mejoría de su estado general, así como la ligera elevación de la cifra de potasio sérico que también se reflejó en el trazado electrocardiográfico, pero nunca se obtuvo una normalidad absoluta. Se administró indometacina y al no haber respuesta favorable se suspendió. Su crecimiento se mantuvo por debajo del percentil 3 y a partir de los 18 años de edad, en que presentó un desarrollo puberal tardío, alcanzó un percentil 3 para la talla (figuras 4 y 5).

### Caso 3

Paciente O.C.R., de historia clínica número 650-889 del Hospital Pediátrico Docente "Pedro Borrás Astorga", del sexo femenino, y raza mestiza, que nació el 5 de febrero de 1976.

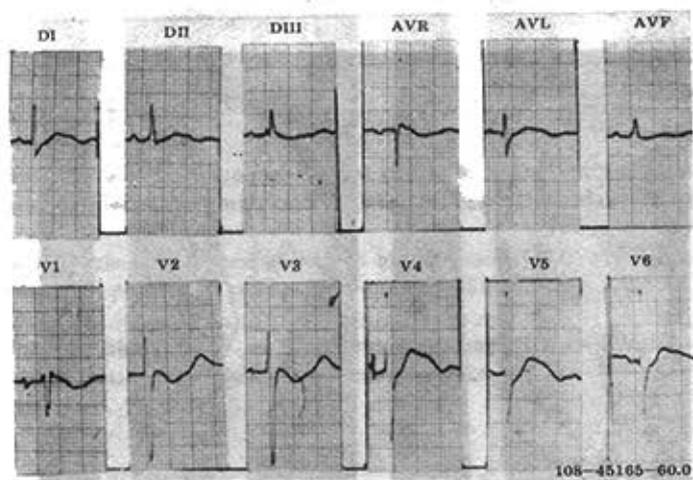


Figura 2. Informe: signos de hipopotasemia, ondas T aplanadas, notable alargamiento del espacio QT. Onda U presente. Bloqueo incompleto de rama derecha.

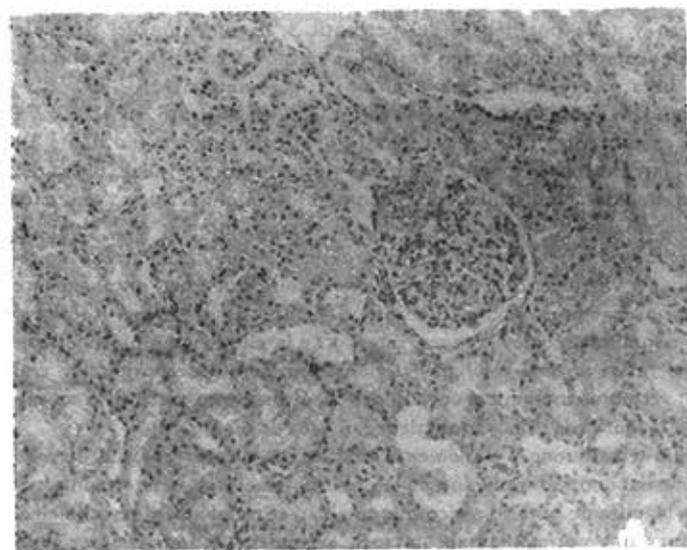


Figura 3. Caso 2. Biopsia renal.

de Bartter en su hermano mayor (caso 2). Refieren que notan que no crece. El desarrollo psicomotor fue normal en los primeros meses, después se ha retardado. Talla, 73 cm y peso, 8 kg (ambos por debajo del percentil 3). Tensión arterial 100/50 mm Hg.

Exámenes complementarios: ionograma:  $\text{CO}_2$  42 Vol%, Cl 104, Na 131 y K 3,3 mEq/l; gasometría: pH 7,45,  $\text{PCO}_2$  40 mmHg, SB 28 y EB + 4 mEq/l; urea y creatinina 19 y 0,7 mg%; electrolitos en

Primer ingreso en septiembre de 1976. Consulta por deposiciones pastosas y mucosanguinolentas a la edad de 7 meses. Fue producto de un embarazo y parto normales: pesó 2,895 g. El desarrollo psicomotor fue normal en esos primeros meses.

Examen físico: tall 64 cm (percentil 10), pesó 6 kg (percentil 10) y circunferencia cefálica de 45 cm; disminución del pániculo adiposo. Consultan en julio de 1977 porque no tiene crecimiento, a la edad de 17 meses, presentó una talla de 73 cm (percentil 3) y pesó 8 kg (percentil 3); Chevestek negativo.

Segundo ingreso en octubre de 1977. Se ingresa para estudio a la edad de 20 meses, al diagnosticarse el síndrome

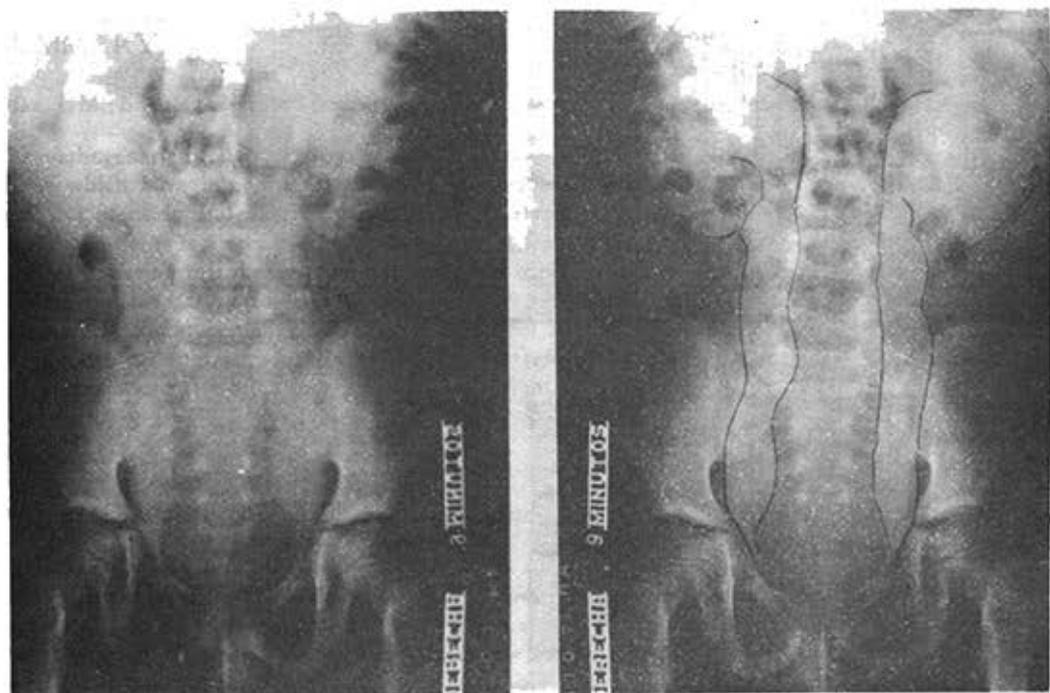


Figura 4. Caso 2. Pielografía descendente.

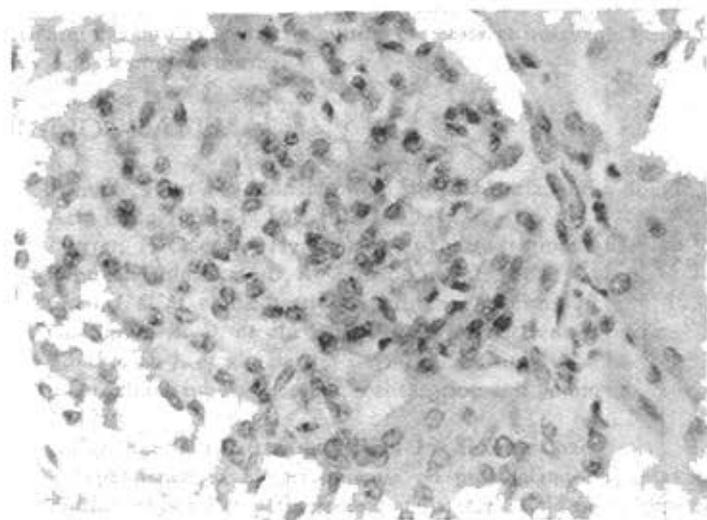


Figura 5. Caso 2. Aumento de 40 X.

ría. Se ha mantenido con peso y talla por debajo del percentil 3. A la edad de 7 años la edad ósea estaba entre 3 y 4 años. A partir de los 7 años de edad comienza a presentar espasmos cárpopedálicos y debilidad muscular. El calcio sérico fue de 10 mg%, mantiene ionograma con el potasio en los límites inferiores de lo normal y la gasometría con ligera alcalosis metabólica; retraso mental moderado con electroencefalogramas normales. Tensión arterial normal (figura 7).

el sudor: Cl 33 y Na 28 *ml:q/l*. Urograma descendente: normal; edad ósea: normal; electrocardiograma: onda T aplanaada, electroencefalograma normal. Biopsia renal: 28 glomérulos; 6 glomérulos de pequeño tamaño, no se observan otras alteraciones glomerulares ni de los aparatos yuxtaglomerulares, signos degenerativos en algunos túbulos proximales, tejido intersticial y vascular sin alteraciones (figura 6).

*Evolución y tratamiento:* se le administra triamterene y sales de potasio por vía oral con igual resultado que el paciente 2; también en este paciente se suspendió la indometacina al no observarse mejo-

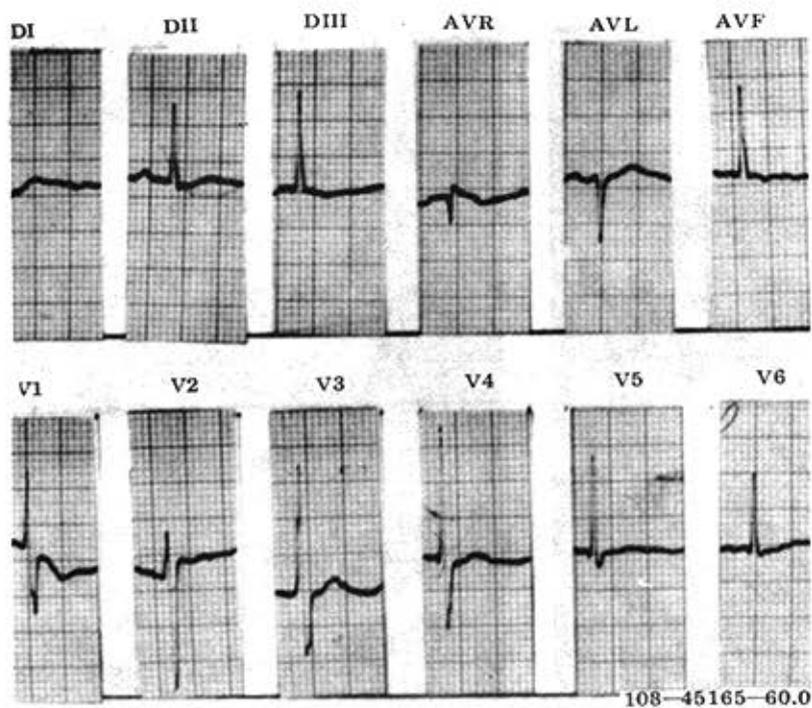


Figura 6. Caso 3. Signos de hipopotasemia: aplanamiento de la onda T. Onda U presente.



Figura 7. De izquierda a derecha, casos 2 y 3.

## SUMMARY

Díaz, J. M.: S. Ortega Negrín: *Bartter's syndrome. Study of a family.*

The pathogenesis of Bartter's syndrome is still uncertain, but various theories have been advanced, all of which have in common an ion tubular reabsorption defect ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ ) and increased renin-angiotension and aldosterone production. Hyperplasia of juxtaglomerular apparatus presents in these patients is a very particular disorder of this syndrome. A study of three sibs (two females and a male) suffering this disease, from parents and other ancestors apparently normal, is carried out. Clinical and laboratory features as well as follow up of these patients agree with those reported in the medical literature. Improvement was observed in two patients as response to treatment with triamterene and potassium chloride, but it was refused by the first female patient, however, she was pregnant and gave birth an apparently normal infant at 20 year old.

## RÉSUMÉ

Díaz, J. M.: S. Ortega Negrín: *Syndrome de Bartter. Etude portant sur une famille.*

La pathogénèse du syndrome de Bartter n'est pas encore parfaitement bien élucidée, mais il y a plusieurs théories ayant comme dénominateur commun l'altération dans la réabsorption tubulaire des ions de Cl, de Na et de K, ainsi que la sécrétion augmentée de rénine-angiotensine et d'aldostérone. Une altération très particulière de ce syndrome est l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire. Cette étude a porté sur 3 frères (2 du sexe féminin et 1 du sexe masculin) atteints de la maladie, dont les parents et d'autres ascendants étaient apparemment normaux. Le tableau clinique et humoral et l'évolution de ces malades s'accorde à ce qui est décrit dans les travaux concernant ce sujet, lesquels comprennent plus d'une centaine de cas. Le traitement maintenu par triamterène et par chlorure de potassium, a produit une amélioration chez 2 malades, mais il n'a pas été accepté par la première patiente; néanmoins, celle-ci a eu une grossesse et un accouchement normaux à l'âge de 20 ans et son fils est apparemment normal.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Pronove, P. et al.*: Aldosteronism, hypokalemia, and a unique renal lesion in a five year old boy. *Acta Endocrinol* 51: 167, Jul., 1960.
2. *Bartter, F. C. et al.*: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypocalcemic alkalosis. *Am J Med* 33: 811, 1962.
3. *Chan, J. C. M. et al.*: Bartter's syndrome. *Nephron* 26: 155, 1980.
4. *Goodman, A. D. et al.*: Pathogenesis of Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 281: 1435, 1969.
5. *Tomko, D. J. et al.*: 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, July, 1967.
6. *Gill, J. R. et al.*: Bartter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am J Med* 61: 43, July, 1976.
7. *Fujitani, et al.*: The pathogenesis of Bartter's syndrome. Functional and histologic studies. *Am J Med* 63: 467, sept., 1977.

Recibido: 25 de marzo de 1985. Aprobado: 22 de octubre de 1985.

Dr. Juan Manuel Díaz. Hospital Pediátrico Docente "Pedro Borrás Astorga". Calle G entre 27 y 29, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.