

Asociación Infrecuente de Síndrome de Gitelman de Reciente Diagnóstico con Proteinuria Glomerular



AUTORES:

Gutiérrez R.^(a), Fortunato R.M.^(a), Vigliano C.^(b), Toniolo M.^(c), Nava A.^(a), Espinoza A.^(a), Raffaele P.M.^(a)

(a) Unidad Renal – Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires – Argentina.

(b) Departamento de Anatomía Patológica – Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires – Argentina.

(c) Centro de Diagnóstico Patológico, Buenos Aires – Argentina.

ASOCIACIÓN INFRECUENTE DE SÍNDROME DE GITELMAN DE RECIENTE DIAGNÓSTICO CON PROTEINURIA GLOMERULAR

Autores:

Gutiérrez R.^(a), Fortunato R.M.^(a), Vigliano C.^(b), Toniolo M.^(c),
Nava A.^(a), Espinoza A.^(a), Raffaele P.M.^(a)

(a)Unidad Renal – Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires – Argentina.

(b)Departamento de Anatomía Patológica – Hospital Universitario Fundación
Favaloro, Buenos Aires – Argentina.

(c)Centro de Diagnóstico Patológico, Buenos Aires – Argentina.

Título abreviado para cabeza de página: Síndrome de Gitelman y Proteinuria
glomerular.

Sección: Casuística.

Correspondencia: Roberto Gutiérrez Gómez.

Dirección: Av. Belgrano 1746. Edificio Anexo 5to Piso – Unidad Renal.

Correo electrónico: rggomez@ffavaloro.org

Teléfono: +54 1126729975

RESUMEN

Síndrome de Gitelman es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva cuya alteración se halla a nivel del cotransportador Na/Cl en el túbulo distal, caracterizada por alcalosis metabólica, normotensión, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalciuria. La proteinuria e hiperfiltración glomerular (sobre todo al inicio de la presentación clínica) no son manifestaciones características de esta enfermedad.

MÉTODOS

Reporte de Caso

RESULTADOS

Presentamos el caso de una mujer de 25 años con diagnóstico reciente de Síndrome de Gitelman que presentó hiperfiltración y proteinuria glomerular por lo que se realizó biopsia renal evidenciando hipertrofia del aparato yuxtaglomerular y proliferación mesangial y en microscopía electrónica: desprendimiento focal de podocitos compatible con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria.

CONCLUSIÓN

Este caso de asociación de la tubulopatía con glomerulopatía secundaria de presentación precoz, pone de manifiesto el camino final que recorre esta tubulopatía al generar isquemia renal sostenida por aumento de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona. Resultó de utilidad la biopsia renal y la microscopía electrónica para definir pronóstico y tratamiento en esta paciente.

PALABRAS CLAVES

Síndrome de Gitelman – hipopotasemia – hipertrofia del aparato yuxtaglomerular – glomeruloesclerosis focal y segmentaria - hiperfiltración - proteinuria

ABSTRACT

Gitelman Syndrome is an autosomal recessive inheritance tubulopathy whose alteration is level on the Na/Cl cotransporter in the distal tubule, characterized by metabolic alkalosis, normotension, hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalciuria. Proteinuria and glomerular hyperfiltration (especially at the beginning of the clinical signs) are not characteristic manifestations of the disease.

METHODS

We present the case of a 25-year-old woman with a recent diagnostic of Gitelman Syndrome who presented hyperfiltration and glomerular proteinuria, so kidney biopsy was performed evidencing hypertrophy of juxtaglomerular apparatus and mesangial proliferation and on electron microscopy: focal detachment of podocytes compatible with secondary segmental focal glomerulosclerosis.

CONCLUSION

This case of association of tubulopathy with secondary glomerulopathy both of early presentation, shows the final pathways traveled by this tubulopathy through generating sustained renal ischemia due to increased activity of the renin angiotensin aldosterone system. Renal biopsy and electron microscopy proved to be useful to define prognosis and treatment for this patient.

KEYWORDS

Gitelman Syndrome – hypokalemia – juxtaglomerular apparatus hypertrophy – focal and segmental glomerulosclerosis – hyperfiltration - proteinuria

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Gitelman es una tubulopatía hereditaria de transmisión autosómica recesiva caracterizada por alcalosis metabólica, hipopotasemia, normotensión, hipomagnesemia e hipocalciuria, que se manifiesta en la adolescencia, aunque su diagnóstico puede demorarse hasta la edad adulta ya que los pacientes pueden mantenerse asintomáticos durante largos períodos de tiempo. Existen cada vez más reportes de casos de inicio de enfermedad en la juventud con ausencia de manifestaciones previas. La prevalencia se estima en 1:40.000 apareciendo en el 1% de los heterocigotos en las poblaciones caucásicas, convirtiéndose en uno de los trastornos tubulares renales hereditarios más frecuentes.⁽¹⁾

En la gran mayoría de los casos son causados por mutaciones de pérdida de función en el gen SLC12A3 (presente en el cromosoma 16q) que codifica el cotransportador de cloruro de sodio (NCC) sensible a las tiazidas que se expresa en la membrana apical del túbulo contorneado distal. Se han descrito más de 170 mutaciones diferentes en SLC12A3, y con técnicas de mejora, la tasa de detección en algunas series supera el 90%.^{(2) (3)}

El diagnóstico suele ser clínico, se caracteriza por presentarse con períodos transitorios y episódicos de debilidad muscular, parestesias en cara y extremidades asociado o no a dolor abdominal, vómito y síntomas constitucionales, excepcionalmente puede haber convulsiones, arritmias y prolongaciones del segmento QT. En ocasiones son asintomáticos, tienden a la presión arterial normal o más baja y su crecimiento en general es normal, sin embargo, puede retrasarse en pacientes con hipocalcemia grave e hipomagnesemia.⁽⁴⁾

Clásicamente las tubulopatías no se relacionan con proteinuria. En la literatura se reportan, de las pocas biopsias renales realizadas, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, sin anomalías glomerulares y tubulares.⁽⁵⁾

El tratamiento es el aporte de suplementos orales de potasio (cloruro de potasio) y magnesio y los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona y amiloride). Sin embargo, ningún tratamiento puede eliminar por completo la depleción de potasio y los pacientes no logran tener niveles de potasio mayores a 3,2-3,5 meq/l en forma sostenida y continua y oscilan entre 2,7 y 3,2 meq/l incluso sin presentar síntomas.

CASO CLINICO

Femenina de 25 años de edad, sin antecedentes, presenta cuadro clínico de 6 meses de dolor torácico atípico (descartándose causa cardiológica) asociado a parestesias en manos e hipopotasemia (2,6 mEq/l). Refiere internación en 2 oportunidades por cuadros similares de hipopotasemia (2,2 mEq/l y 2,6 mEq/l, respectivamente) tratado con reposición de potasio endovenoso y espironolactona 50 mg/día.

En la evaluación inicial se encuentra una paciente normotensa, laboratorio: **creatinina** 0,6 mg/dl, **K** 2,6 mEq/l, **Mg** 1,3 mg/dl, aldosterona en actividad 219 ng/ml, renina en actividad 2,8 ng/ml y en reposo 0,9 ng/ml (ambas disminuidas, respectivamente y efectuados 5 días luego de suspendida espironolactona), hormonas tiroideas, colagenograma, serologías virales y sedimento urinario normales. Ecografía renal y tomografía de abdomen con glándulas suprarrenales normales. **Orina de 24 horas:** clearance de creatinina corregido 149.1 ml/min, proteinuria 550 mg/día, calciuria 200 mg/día, potasio urinario 88 mEq/día y sodio urinario 136 mEq/día. (Tabla 1)

Se interpreta como cuadro de hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalciuria sugestivo de Síndrome de Gitelman por lo que se indicó aporte oral y endovenoso de potasio y se reinició espironolactona, evolucionando con fluctuaciones en los niveles de potasio (nunca mayores a 3,2 mEq/l) y mejoría parcial de la sintomatología.

Por presencia inusual de la proteinuria e hiperfiltración glomerular se decide biopsia renal (Figura 1) que informó: Hipertrofia aparato yuxtglomerular y proliferación mesangial con depósitos de IgG +/4 e **IgM** +++/4, inmunohistoquímica para **WT 1 positivo** y por microscopía electrónica evidenció desprendimiento de pedicelos de forma aislada y focal asociada a esclerosis compatible con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) secundaria. Se solicita estudio genético.

La paciente continuó con recaídas semanales de hipopotasemia sintomática; posterior al diagnóstico histológico, se inició tratamiento con enalapril 5 mg/día asociado a espironolactona 50 mg/día, aporte oral de magnesio y potasio con aumento sustancial del intervalo de recaídas.

DISCUSION

El Síndrome de Gitelman fue descrito por primera vez en 1966 por Gitelman y col.⁽⁶⁾ donde encontró la mutación del gen SCL12A3 como causa de esta patología. En la literatura científica existen muy pocos reportes de casos acerca de las tubulopatías asociadas a proteinuria. Uno de los dos primeros casos reportados fue por Bulucuy col. en 1998, donde se evidenció como hallazgo histopatológico GEFyS en un hombre de 21 años con Síndrome de Gitelman donde se le realizó la biopsia renal por estudio de hipocalcemia crónica y el segundo caso donde se describió un paciente con nefropatía por C1q.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

En otro reporte de caso en un paciente asiático con diagnóstico clínico y genético de Síndrome de Gitelman, se realizó biopsia renal para detectar los posibles efectos de este trastorno, encontrando por microscopía óptica, hipertrofia del aparato yuxtaglomerular con proliferación de células mesangiales extraglomerulares sin alteraciones de los glomérulos.⁽⁹⁾

Una explicación para esta asociación es la expresión aumentada de la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la isquemia secundaria a la hipopotasemia sostenida, la proliferación mesangial que a su vez se halla en asociación con la podocituria siendo ésta última expresión del sometimiento de las estructuras glomerulares a hipertensión intraglomerular y mecanismos de adaptación exacerbados.⁽¹⁰⁾

La activación crónica del SRAA conduce a un aumento de los niveles sistémicos y locales de angiotensina II y renina, que a su vez puede causar lesiones de podocitos. Así mismo la angiotensina II puede inducir proteinuria por distintos mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos que involucran el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B1).⁽¹¹⁾ La proteinuria también se informó en pacientes con enfermedad de Addison, otra condición asociada a hiperreninemia.

Por su parte la hipocalcemia crónica también puede desempeñar un papel, que fue demostrada por Reungini y col. que detectó proteinuria leve en ratas hipopotasémicas que recibieron una dieta normal o moderadamente baja en potasio, con o sin hidroclorotiazida lo que se atribuyó al hiperaldosteronismo secundario como resultado de la disminución del volumen.⁽¹²⁾

Pese a los altos niveles de renina y angiotensina, la depleción de sodio (los riñones no pueden reabsorber cloruro de sodio y excretan grandes cantidades de ambos electrolitos) lleva a una disminución crónica del volumen plasmático que se refleja en una tensión arterial normal a baja y a la vez a un estado crónico de deshidratación leve.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

Los datos descriptos sugieren que la asociación del Síndrome de Gitelman y la proteinuria glomerular con hallazgos anormales de la membrana basal glomerular probablemente no sean una coincidencia. Recientemente, la alteración del manejo renal del fosfato renal, hipertensión arterial y la Enfermedad Renal Crónica se han asociado con el Síndrome de Gitelman. Los pacientes con esta tubulopatía deberían ser evaluados para detectar la presencia de proteinuria y realizar una biopsia renal en caso que sea pertinente.

En nuestro caso se presentó la asociación de la tubulopatía y hallazgos histológicos de proliferación mesangial con depósitos de IgM y de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, demostrando la utilidad de la biopsia renal para pronóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Knoers, N. V., Levtchenko, E. N. Gitelman syndrome. *Orphanet Journal of rare diseases* 2008;3:22.
2. Vargas-Poussou, R., Dahan, K., Kahila, D., et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22:693–703.
3. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24–30.
4. Seyberth, H. W., Schlingmann, K. P. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatric nephrology Germany* 2011;26:1789-1802.
5. Nathalie Demoulin, Selda Aydin, Jean-Pierre Cosyns, et al. Gitelman syndrome and glomerular proteinuria: a link between loss of sodium-chloride cotransporter and podocyte dysfunction?. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29:117–120.
6. Gitelman, H., J. Graham, and L. Welt. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1966;79:92– 96.
7. Bulucu F, Vural A, Yenicesu M et al. Association of Gitelman's syndrome and focal glomerulosclerosis. *Nephron* 1998;79:244.
8. Huby A-C, Rastaldi M-P, Caron K, Smithies O, Dussaule J-C, Chatziantoniou C. Restoration of Podocyte Structure and Improvement of Chronic Renal Disease in Transgenic Mice Overexpressing Renin. *PLoS ONE* 2009;4:6721.
9. Xia, M. F., Bian, H., Liu, H., et al. Hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalciuria, and recurrent tetany: Gitelman syndrome in a Chinese pedigree and literature review. *Clinical case reports* 2017;5:578–586.
10. Christiane Ruster, Gunter Wolf. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease. *JASN* 2006;17:2985-2991.
11. Takahashi N, Kimura H, Mizun S, et al. Severe intraglomerular detachment of podocytes in a Gitelman syndrome patient. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:495-500.
12. Reungjui S, Hu H, Mu W, et al. Thiazide-induced subtle renal injury not observed in states of equivalent hypokalemia. *Kidney Int* 2007;72:1483-1492.
13. Berry MR, Robinso NC, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements, *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1533-1542.

Tabla I: Exámenes de laboratorio y estudio de orina de 24 horas

Laboratorio	Resultados
TSH	2,52 mcg/dl
T4	1,09 ug/dl
Aldosterona	219 pg/ml
Cortisol sérico	21,7 ug/dl
C3	104 mg/dl
C4	16 mg/dl
Ferremia	42 ug/dl
Transferrina	340 mg/dl

Orina de 24 horas	Resultados
Proteinuria	550 mg/día
Cl Cr.	149.1 ml/min
Calciuria	200 mg/día
Fosfaturia	200 mg/día
Potasiuria	88 mEq/l
Natriuresis	136 mEq/l
Magnesiuria	0,52 grs/día
Cortisol urinario	27,4 ug

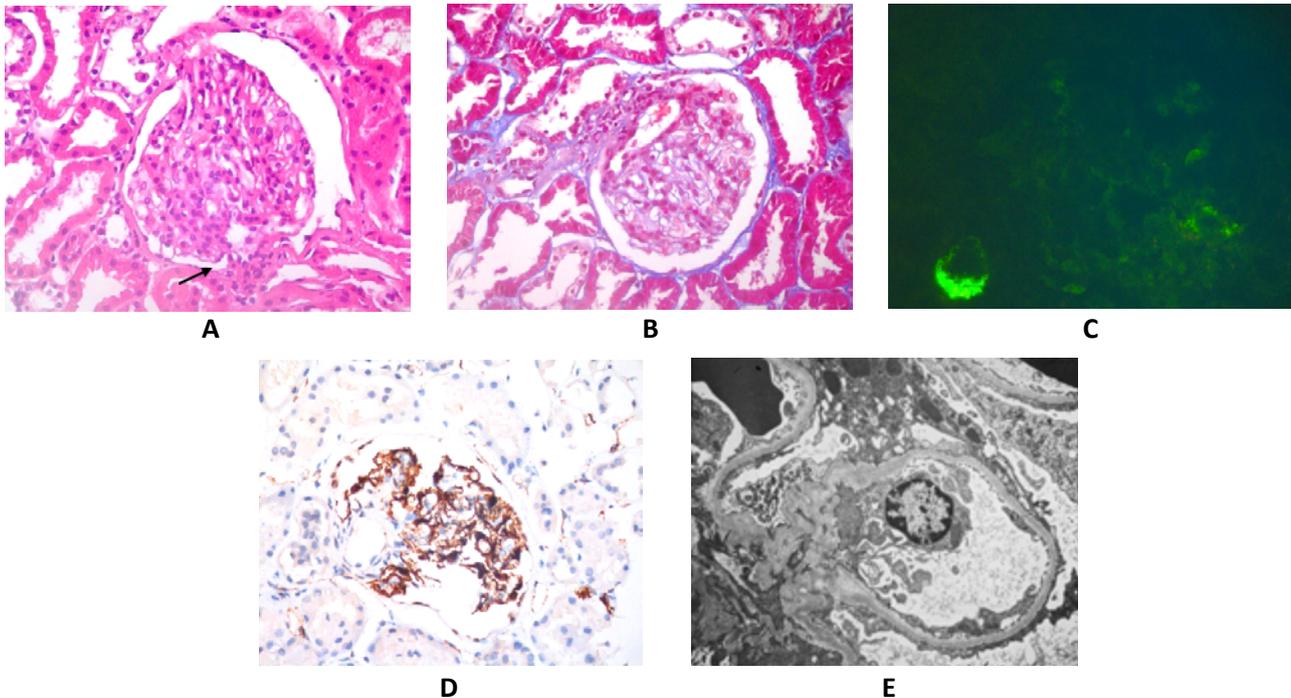


Figura 2: Biopsia renal. M. Óptica se evaluaron 10 glomérulos. (a) PAS: se evidencia expansión y proliferación mesangial a nivel del polo tubular adyacente a la macula densa compatible con hipertrofia del aparato yuxtaglomerular (flecha). (b) T. Masson: se observa mínima fibrosis intersticial, hipertrofia del aparato yuxtaglomerular y hialinización arteriolar. (c) IFI: depósito de IgM ++/4 a nivel del mesangio y vascular. (d) IHQ para WT1 positivo y (e) M. Electrónica: se evidencia despegamiento de podocitos de forma aislada y focal compatible con glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria.