

TRABAJOS ORIGINALES

SINDROME DE BARTTER

Acerca de dos casos en Mendoza.

Patricia G. de Vallés, Juan G. Andía y Alberto Binia

Cátedra de Fisiología Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza Argentina
Sección Nefrología, Hospital Emilio Civit, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

El síndrome de Bartter se caracteriza por alcalosis hipocaliémica, hiperreninemia, incremento de la concentración plasmática de angiotensina II, aldosteronismo aumento de la síntesis de prostaglandinas, tensión arterial normal, resistencia al efecto presor de la angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Postulado inicialmente como un trastorno primario de la reactividad vascular por su autor, actualmente el propio Bartter sostiene que el trastorno primario sería un déficit de la resorción de cloruros por la rama gruesa ascendente del asa de Henle.

Se comunican dos casos de síndrome de Bartter en niños residentes en Mendoza.

SUMMARY

Bartter syndrome is characterized by hypokalemic alkalosis, hyperreninemia, increased plasma angiotensin II concentration, aldosteronism, normal blood pressure, resistance to the pressor effect of angiotensin II and hyperplasia of the yuxtaglomerular apparatus. Firstly it was postulated as a primary disorder of vascular reactivity; at present Bartter himself believes that the primary disorder is a defect in chloride reabsorption in the thick ascending limb of the loop of Henle.

Two cases of Bartter syndrome in children from Mendoza are reported.

El síndrome de Bartter está caracterizado por alcalosis hipocaliémica, hiperreninemia, incremento de la concentración plasmática de angiotensina II, aldosteronismo, tensión arterial normal, resistencia al efecto presor de la angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Examen físico: talla 64 cm. Peso 5,7 kg (peso por debajo del 5º percentil).

Deshidratación grave. P.A. 90/60 mmHg

Datos de laboratorio: Ver cuadro I.

CUADRO I

Estudios de Laboratorio en dos pacientes con síndrome de Bartter

	Paciente 1	Paciente 2
K sérico mEq/l	2,2	1,5
Na sérico mEq/l	130	116
Cl sérico mEq/l	97	83
Kaliuria mEq/l	100	—
Uremia mgr%	0,40	0,16
P H orina	7	7,6
Clearance de Creatinina ml/min/m ²	74	26
E _f Na (v. normal: 1)	4,5	4,5
I Fallo Renal (v. normal: 1)	6,4	7,4
ARP ng/ml/h (vn: 4 ± 0,5)	*11	72,5
* Aldosterona Plasmática pg/ml (vn: 30-50)	2800	2000

(*) Estudio realizado en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires.

Casos reportados:

Paciente Nº 1: 5 años de edad.

Diagnóstico de ingreso: poliuria. Déficit ponderal. Infección urinaria.

Antecedentes patológicos: dos internaciones anteriores por bronconeumonía y neumonía.

Examen físico: talla: 85 cm.; peso: 10 kg. (altura y peso debajo del 5º percentil). Edad ósea 2 años. Deshidratación moderada. P.A.: 100/70 mmHg.

Datos de laboratorio: Ver cuadro I.

Paciente Nº 2: 8 meses de edad.

Diagnóstico de ingreso: poliuria, deshidratación grave. Antecedentes patológicos: internación previa a los 2 meses por deshidratación moderada.

Estudio radiológico renal

Paciente Nº 1: Pielografía descendente: dilatación pielocalicial bilateral. Escasa concentración del medio de contraste. Dilatación ureteral bilateral. Cistouretrografía: reflujo izquierdo.

Paciente Nº 2: Pielografía descendente y cistouretrografía: normales.

Estudio anatomopatológico *

Pacientes Nº 1 y Nº 2: Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Este síndrome fue inicialmente descrito por Bartter y col., en 1962, como un trastorno endocrino.⁽¹⁾ La hipótesis inicial fue que el trastorno era una resistencia vascular a la acción constrictora de la angiotensina II (A II); esto conducirá, por la pérdida de impulsos inhibitorios, a la activación del aparato yuxtaglomerular renal incrementando la producción de renina-angiotensina y, consecuentemente, de aldosterona. Este concepto fue reafirmado por estudios que demostraron que la saralasin, antagonista competitivo de la AII, rápidamente disminuía la tensión arterial en pacientes con este síndrome, no tratados.^(2, 3, 4) El defecto de reactividad vascular fue atribuido, por Cannon y col., al desarrollo de taquifilaxia por los niveles elevados de AII endógena circulante.⁽⁵⁾ Richards y col. midieron los cambios de caudal sanguíneo del antebrazo producidos por infusión intrarterial de AII y noradrenalina en un paciente con síndrome de Bartter. Encontraron disminución de la respuesta arterial a ambos agentes presores, lo cual indicó que la hiporreactividad no es específica para la AII y, por lo tanto, requiere una explicación más general.⁽⁶⁾

La intervención de las prostaglandinas (PG) en la patogenia de este síndrome fue postulada al encontrarse hiperplasia de las células intersticiales de la médula renal, que son productoras de PG.⁽⁷⁾ También se comunicó el hallazgo en la orina de un exceso de PG de la serie E⁽⁸⁾ y, posteriormente, un incremento de 6-ceto-PG F₁α metabolito de la prostaglandina o PG I₂.⁽⁹⁾

En estos pacientes se ha encontrado un aumento de bradiquinina plasmática⁽¹⁰⁾ y de calicreína urinaria⁽¹¹⁾ atribuyéndose esta última al exceso de aldosterona plasmática presente en este síndrome^(12, 13) y al aumento de PG, en especial PG E.^(14, 15)

La disminución de la respuesta constrictora vascular, de acuerdo a Fujita y col.⁽¹⁶⁾ podría atribuirse al incremento de la síntesis de PG vasodilatadoras de la serie E y I₂ por la pared de los vasos. Para el caso de la hiporreactividad a la AII exógena, también podría contribuir la disminución del número de receptores disponibles, por estar ocupados previamente por AII endógena.

La administración de inhibidores de la ciclooxigenasa, y por consiguiente de la síntesis de PG, tales como

la indometacina o el ibuprofen, disminuye rápidamente los valores de PGE y de 6-ceto-PGF₁ urinarios en el síndrome de Bartter; también disminuye la actividad de renina plasmática (ARP), la secreción de aldosterona, la aldosterona urinaria y la calicreína.⁽⁸⁾ La bradiquinina plasmática y la calicreína urinaria retornan a valores normales.⁽¹⁷⁾ El potasio sérico asciende, pero no se normaliza.⁽¹⁸⁾ Si los sistemas vasodilatadores mencionados, como las PG y la bradiquinina, están involucrados en la disminución de la respuesta vascular, la administración de indometacina en este síndrome debería incrementar la respuesta vascular a la angiotensina II exógena y a la noradrenalina. Esto se produciría, no sólo por la disminución de ARP, con la consecuente disminución de la concentración de angiotensina plasmática, sino también como resultado de la inhibición de los efectos vasodilatadores de las PG y de la bradiquinina. Efectivamente, así sucede, como lo demostraron Fujita y col.⁽¹⁶⁾ Recientemente, Bartter ha postulado que en este síndrome, existiría un trastorno primario de la fisiología renal⁽¹⁸⁾ consistente en defecto de la resorción de cloruros en la rama gruesa del asa de Henle. Esto limitaría la hipertonicidad de la médula renal.⁽¹⁹⁾ Como consecuencia de este defecto, se produciría un incremento del fluido tubular distal que, al favorecer el intercambio con sodio en el túbulo controneado distal, estimularía la excreción de potasio.⁽²⁰⁾ Este trastorno se traduce en una disminución de potasio sérico. La hipocaliemia es un estímulo para la secreción de PGE₂ y probablemente de prostaciclina.⁽¹⁷⁾ Ambas prostaglandinas, por mecanismos aún no totalmente aclarados, estimulan el sistema renina-angiotensina y éste, a su vez, la secreción de aldosterona.⁽²¹⁾ Bartter y col. estudiaron pacientes con vómitos persistentes que presentaban un síndrome similar al descrito inicialmente por él. Estos pacientes tenían alcalosis hipocalémica, incremento de ARP y de secreción de aldosterona, resistencia a la acción presora de la angiotensina y de la noradrenalina y elevación de prostaglandina E urinaria. Con la desaparición de los vómitos y con el aporte de potasio⁽²²⁾ mejoraba notablemente el cuadro clínico y de laboratorio. Un cuadro similar ha sido descrito por el uso prolongado de diuréticos como la furosemida y el ácido etacrínico. La indometacina normaliza en estos pacientes los niveles elevados de renina, aldosterona, calicreína y PGE₂.⁽²³⁾ En conclusión, existiría en el síndrome de Bartter un trastorno renal primario que consistiría en una inhibición de la resorción de cloruros en la rama gruesa del asa de Henle; esto desencadenaría una serie de trastornos electrolíticos, entre los cuales se destaca la disminución del potasio corporal con hipocaliemia. Esta alteración produciría un trastorno endocrino múltiple, que llevaría, entre otros signos y síntomas, a la hiporreactividad vascular.

Es de interés destacar que, en la concepción antigua de Bartter, el trastorno vascular era primario, mientras que, en su hipótesis actual, es la consecuencia de la alteración renal y endocrina.

(*) Estudios realizados en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, de Bs. As.

BIBLIOGRAFÍA

1. BARTTER, F. C.; PRINOUE, P.; GILL, J. R. y col.: Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am. J. Med.*, 33, 811, 1962.
2. KLAUS, A.; WITZGOLL, H.; ZEHNER, J. y col.: Einfluss von Saralasin auf Blutdruck und Nierenfunktion bei Bartter syndrome und dekompensierte Leberzirrhose. *Dtsch. med. Wschr.*, 101, 1357, 1976.
3. KONO, T.; OSEKO, F.; SHIMBO, S. y col.: Blood pressure fall by angiotensin II antagonist in patients with Bartter's syndrome. *J. Clin. End. Metab.*, 43, 792, 1976.
4. SASAKI, H.; OKUMURA, M.; ASANO, T. y col.: Responses to angiotensin I antagonist before and after treatment with indomethacin in Bartter's syndrome. *Brit. Med. J.*, 2, 975, 1977.

5. CAN NON, P. J.; LEMMING, J. M.; SOMMERS, S. C. and col.: Yuxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a reevaluation of the pathophysiology. *Medicine (Baltimore)* 47, 107, 1968.
6. RICHARDS, C. J.; MARK, A. L. van Orden, D. E. y col.: Effects of indomethacin on the vascular abnormalities of Bartter's syndrome. *Circulation* 58, 544, 1978.
7. VERBERCKMOES, R.; VAN DAMME, B.; CLEMENT, J. y col.: Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells. Successful treatment with indomethacin. *Kidney Int.* 9, 302, 1976.
8. GILL, J. R. Jr.; FROLICH, J. C.; BOWDEN, R. E. y col.: Bartter's syndrome: a disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. *Am. J. Med.* 61, 43, 1976.
9. GÜLLNER, H. G.; SMITH, J. B.; BARTTER, F. C.: The principal metabolites of arachidonic acid are overproduced in Bartter's syndrome. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 7, 1185, 1980.
10. VINCI, J. M.; GILL, J. R. Jr.; BOWDEN, R. E. y col.: The kallikrein-kinin system: its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J. Clin. Invest.* 61, 1671, 1978.
11. LECHI, A.; COVI, G.; LECHI, C. y col.: Urinary kallikrein excretion in Bartter's syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 43, 1175, 1976.
12. VINCI, J.; RANDALL, M.; IZZO, J. y col.: Human Urinary and Plasma Kinins: Relationship to Sodium-Retaining Steroids and Plasma Renin Activity. *Circ. Res.* 44, 228, 1979.
13. MARIN GRAZ, M.: Multihormonal regulation of renal kallikrein. *Biochem. Pharmacol.* 31, 3941, 1982.
14. MILLS, I. H.; OBIKA, L. F. O.: Increased urinary kallikrein excretion during prostaglandin E₁ infusion in anaesthetized dogs and its relation to natriuresis and diuresis. *J. Physiol.* 273, 459, 1977.
15. CROXATTO, H. R.; ARRIAGADA, R.; ROJAS, M. y col.: Effects of prostaglandin E₂ and prostaglandin F₂ alpha upon urinary kallikrein excretion in rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 55, 1875, 1978.
16. FUJITA, T.; NADO, K.; SATO, Y. y col.: Independent roles of Prostaglandins and the Renin-Angiotensin system in abnormal vascular Reactivity in Bartter's syndrome. *Am. J. Med.* 73, 71, 1982.
17. BARTTER, F. C.: Bartter's syndrome: A disorder of vascular reactivity. *Hypertension* 3 (suppl. 1) 69, 1981.
18. GILL, J. R. Jr.; BARTTER, F. C.: Evidence for a prostaglandin independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am. J. Med.* 65, 766, 1978.
19. MOLEDO, L.; MORELLI, O.: *Diuresis y Diuréticos*. 1ª edición, editado por Meck Sharp & Dohme. Tomo I, pág. 40.
20. KUNAU, R. T.; WEBB, H. L.; BORMAN, S. C.: Characteristics of the relationship between the flow rate of tubular fluid and potassium transport in the rat. *J. Clin. Invest.* 54, 1488, 1974.
21. *Prostacyclin*. 1ª edición. Editado por J. R. Vane y S. Bergstrom. New York, Raven press 1979, pág. 195.
22. RADFAR, N.; GILL, J. R.; BARTTER, F. C. y col.: Hypokalemia in Bartter's syndrome and other disorders produces resistance to vasopressors via prostaglandin overproduction. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158, 502, 1978.
23. HORTON, R.; ZIPSER, R.; FICHMAN, M.: Prostaglandin, Renal Function and vascular Regulation. *Med. Clin. Am.* 65, 891, 1981.