

Síndrome de Bartter: Relato de caso

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.012-001>

Nathalie Borges Costa

Instituição: UNIFAN
Mestre em Genética Humana

Sumaya Vieira Canedo Prudente

Instituição: UNIFAN
Pós-graduação em enfermagem - urgência e emergência e UTI

Vanessa Teodoro Laureano Cândido

Instituição: UNIFAN
Pós-graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial

Luís Otávio Torres

Instituição: UNIFAN
Acadêmico de Medicina

Daiany Caixeta Campos

Instituição: UNIFAN
Pós-graduação em prescrição e atenção farmacêutica

Thalyson Cabral Araujo Paulista

Instituição: UNIFAN
Acadêmico de Medicina

Cibelle Camilo Barbosa Jardim

Instituição: UNIFAN
Especialista em Nefrologia

Afonso Lucas Oliveira Nascimento

Instituição: UNIFAN
Especialista em Nefrologia

RESUMO

A Síndrome de Bartter (SB) é uma grupo raro de doenças autossômicas recessivas do túbulo renais, ocasionando vasta eliminação de sal. É classificada em 5 tipos, classificação esta feita com base no genótipo e em manifestações fenotípicas. Paciente de 24 anos, do sexo masculino, relata déficit de crescimento, câibras, fraqueza muscular e dor nas pernas desde a infância com piora clínica nos últimos anos, impossibilitando deambulação. Exames laboratoriais: K 1,9 mmol/L; Mg 2,49 mg/dL; PTH 12,6 pg/mL; vitamina D 76,4 ng/mL; cálcio 10,1mg/dL; renina 29,32 ng/mL/h; aldosterona 19,4 ng/dL. Após o início de Aldactone 300mg/dia houve melhora clínico-laboratorial. Paciente em seguimento ambulatorial. O diagnóstico da SB, é baseado na clínica, em achados bioquímicos e em achados sonográficos. a terapia farmacológica clássica inclui a suplementação de cloreto, inibidores de prostaglandinas- indometacina- e antagonistas da aldosterona- espironolactonas. A compreensão aprofundada da fisiopatologia dessas síndromes, facilitada pelo diagnóstico molecular, destaca a importância do estudo contínuo dessas condições para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave: Síndrome de Bartter, Alcalose metabólica, Atraso de crescimento.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Bartter (SB) é uma grupo raro de doenças autossômicas recessivas do túbulos renais, ocasionando vasta eliminação de sal. É caracterizada por alterações metabólicas significativas como, alcalose metabólica hipocalcêmica associada a hiperaldosteronismo hiperreninêmico em pessoa normotensa, com hiperplasia justaglomerular visto na biópsia renal. Não há predileção quanto a sexo ou raça, sendo habitualmente, diagnosticada na infância ou adolescência (Qasba et al., 2023).

O quadro clínico da SB é reconhecido por poliúria, polidipsia, atraso no crescimento, vômitos, desidratação e febre recorrente simultaneamente aos distúrbios eletrolíticos, podendo acarretar alterações neurológicas como arreflexia, convulsões, até quadros de quadriparesia ou dificuldade respiratória à depender da gravidade da alteração de minerais circulantes no organismo (Wander, 2023).

A SB pode se manifestar antes do nascimento, sendo chamada de antenatal, e costuma ser grave. Já a forma clássica da doença tem início na infância e costuma ser mais branda. A SB é classificada em 5 tipos, classificação esta, feita com base no genótipo e em manifestações fenotípicas. Apesar de todos os subtipos estarem relacionados a problemas na reabsorção de sal ao longo da porção ascendente da alça de Henle, alguns genótipos se sobrepõem, com padrões moleculares associados a determinados genes (FREMONT et al., 2012; RAVAROTTO et al., 2022).

O tipo I é considerado o mais frequente, causado por mutação no gene SLC12A1, afeta o co-transportador de Na-K-Cl, anteriormente conhecido como SB antenatal ou síndrome de hiperprostaglandina E. O tipo 2, também conhecido como SB antenatal, associado a mutação no gene KCNJ1, que afeta os canais ROMK reguladores de potássio, associados a nascimentos prematuros e desidratação severa. O tipo 3 resulta da mutação do gene CLCNKB, dando origem a um canal de cloreto defeituoso. Está associado a sintomas mais leves. O tipo 4 está relacionada a mutação do gene BSND, e está relacionada com surdez neurossensorial, perda severa de sal, nascimentos prematuros e polidramnia. O tipo 5 está associado a mutação no gene CASR, com um padrão de herança recessiva ligada ao X, levando a hipercalciúria (FREMONT et al., 2012; RAVAROTTO et al., 2022).

São consideradas opções de tratamento para SB, a suplementação de sal, AINEs, e antagonistas da aldosterona. Procedimentos como amniocentese e terapia com indometacina têm se mostrado efetivo. Devido ao caráter raro e recente desta patologia as opções de tratamento ainda são limitadas, deve ser feito o controle dos sintomas, já que a cura não existe. As informações trazidas pela literatura sobre essa síndrome, ainda são escassas (Qasba et al., 2023). Portanto, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de um paciente com diagnóstico recente de SB.

2 RELATO DE CASO

Paciente de 24 anos, do sexo masculino, relata déficit de crescimento, câibras, fraqueza muscular e dor nas pernas desde a infância com piora clínica nos últimos anos, impossibilitando deambulação. Paciente com queixa de enurese. Ao exame físico: pressão arterial sistêmica: 107x89 mmHg, frequência cardíaca: 81 batimentos por minuto, ausência de edemas. Exames laboratoriais: K 1,9 mmol/L; Mg 2,49 mg/dL; PTH 12,6 pg/mL; vitamina D 76,4 ng/mL; Cálcio 10,1mg/dL; Renina 29,32 ng/mL/h; Aldosterona 19,4 ng/dL. A Tomografia de abdômen total evidenciou calcificações grosseiras na glândula adrenal direita. Após o início de Aldactone 300mg/dia houve melhora clínico-laboratorial. Paciente em seguimento ambulatorial.

3 DISCUSSÃO

A SB é uma condição autossômica recessiva rara que resulta em tubulopatias que cursam com prejuízo nos mecanismos de transporte. Como consequência, há uma diminuição da absorção de sódio na alça de Henle ascendente, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica e alteração no mecanismo de feedback ao nível da mácula densa nos casos de hipovolemia. Com essa alteração fisiológica, há aumento da produção de prostaglandinas que estimulam a secreção de renina e a produção de aldosterona, na tentativa de reestabelecer a perfusão glomerular, através da normalização no volume intravascular. Como o cloreto não está sendo reabsorvido na mácula densa, o feedback tubuloglomerular não acontece, e prostaglandinas são produzidas continuamente pelas células, levando a síntese excessiva de renina-aldosterona (FREMONT et al., 2012; KONRAD et al., 2021).

A reabsorção deficitária de sal no ramo ascendente da alça de henle leva a consequências que caracterizam a clínica da SB. Como primeira consequência há a redução da reabsorção de cálcio, desta forma podemos inferir um quadro de hipercalciúria e a nefrocalcinose medular progressiva. A segunda consequência é a redução do gradiente osmótico na medula renal, causando isostenúria, ou seja, capacidade prejudicada para diluir ou concentrar a urina. Com exceção de pacientes portadores de BS tipo 3, que não apresentam hipercalciúria e têm a capacidade parcial de concentrar a urina. Além do citado, o quadro clínico observado inclui histórico de polidramnia com prematuridade, atraso de crescimento, há elevação do pH, com pressão arterial baixa ou dentro da normalidade (FREMONT et al., 2012; KONRAD et al., 2021; SUPRIYANI et al., 2023).

Assim como a SB, a síndrome de Gitelman (SG) também é resultante de defeitos congênitos na filtração tubular do sódio, cloreto e potássio. A SG, também conhecida como hipocalcemia-hipomagnesemia familiar, é uma doença de herança autossômica recessiva que se caracteriza pela disfunção na reabsorção de sal no Túbulo Contorcido Distal (TCD), apresentando-se clinicamente como uma síndrome pseudo-Bartter. Os sintomas, em geral, iniciam-se após os 6 anos de idade,

podendo, contudo, manifestar-se tardiamente, durante a adolescência ou idade adulta (ALLA et al., 2023; CUNHA et al., 2018; FULCHIERO et al., 2019).

A SG é causada por mutações no gene SLC12A3, codificador do cotransportador de cloreto de sódio (NaCl) sensível à tiazida (NCC) no túbulo contorcido distal (TCD). Essa mutação resulta na inativação do gene e consequentemente reduz a reabsorção de NaCl pelas células afetadas, desencadeando uma contração celular e à estimulação em cascata do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (FULCHIERO et al., 2019).

Os sinais clínicos característicos da SG abrangem hipocalcemia, alcalose metabólica, hipocalciúria e hipomagnesemia, comumente acompanhados de sintomas como desejos por sal, fadiga, fraqueza muscular, câibras, palpitações e nictúria. A diferenciação entre a SG e a SB baseia-se em critérios clínicos, incluindo idade precoce de início, gravidade dos sintomas, presença de hipercalcúria, polidrâmnio, nos casos de SB. No entanto, avanços recentes na compreensão médica revelaram que pacientes com SB podem manifestar-se mais tardiamente e desenvolver complicações adicionais, como atraso no crescimento e retardo no desenvolvimento (CUNHA et al., 2018; FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021).

A tabela a seguir, demonstra as diferenças moleculares e as características clínicas entre a síndrome de Bartter e a síndrome de Gitelman.

Tabela 1: Achados genéticos e clínicos da Síndrome de Bartter e Síndrome de Gitelman

	Produto genético	Mutação genética	Herança da banda cromossômica/OMIM	Características clínicas	
Síndrome de Bartter (apelido)					
Tipo 1 (síndrome de Bartter pré-natal; síndrome de hiperprostaglandina E)	NKCC2	SLC12A1	15q21.1	AR/601678	polidrâmnio, prematuridade, poliúria, nefrocalcinose
Tipo 2 (síndrome de Bartter neonatal com hipercalcemia transitória; síndrome de hiperprostaglandina E)	ROMK	KCNJ1	11q24.3	AR/241200	polidrâmnio, prematuridade, poliúria, nefrocalcinose, hipercalcemia transitória, acidose
Tipo 3 (síndrome de Bartter clássica)	CIC-Kb	CLCNKB	1p36.13	AR; muitos são esporádico/607364	Nascimento a termo, sem nefrocalcinose
Tipo 4 (síndrome de Bartter pré-natal; síndrome de hiperprostaglandina E com surdez neurossensorial, BART)	Barttin (subunidade b de CIC-Ka e CIC-Kb)	BSND	1q32.3	AR/602522; digênico em CLCNKA e Genes CLCNKB	Prematuridade, surdez neurossensorial, sem nefrocalcinose
Tipo 5 (hipocalcemia com Síndrome semelhante a Bartter)	CASR	L125P	3q21.1	AD/601199	Hipocalcemia, PTH suprimido
Síndrome de Gitelman	NCCT	SLC12A3	16q13	AR/263800	Hipocalciúria, hipermagnesiúria e hipomagnesemia

NKCC2: cotransportador Na-K-Cl sensível à furosemida; ROMK: canal de K medular externo renal; CIC-Kb: canal de cloreto-Kb; CIC-Ka: canal de cloreto-Ka; CASR: receptor sensível ao cálcio; NCCT: cotransportador de NaCl sensível a tiazidas; AR: autossômico recessivo; DA: autossômica dominante; OMIM: Herança Mendeliana Online no Homem; PTH: hormônio da paratireóide.

Fonte: Fremont *et al.* (2012)

Em relação ao diagnóstico da SB, este é baseado na clínica, em achados bioquímicos e em achados sonográficos. Nessa análise, a suspeita de SB, já no período gestacional, ocorre em situações de polidrâmnios. Nessa conjuntura, há duas possibilidades para a confirmação do diagnóstico: teste genético pré-natal e análise bioquímica do líquido amniótico. Em ambos os casos, há elevados riscos

de complicações gestacionais, uma vez que os métodos citados são invasivos (FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

Para a distinção entre a SG e a SB, é importante que seja observada a presença de cálcio na urina, já que na SG há hipocalciúria e na SB há hipercalcúria. O desequilíbrio do cálcio está associado à artropatia com deposição de cristais de pirofosfato de cálcio ou condrocalcinose. Além dessa alteração, ocorre alterações no eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT ocasionando arritmias. (RAVAROTTO et al., 2022; SUPRIYANI et al., 2023).

Via de regra, a maioria dos casos de SB apresenta-se com atraso e falha no crescimento dos indivíduos portadores da síndrome. Ademais, verifica-se, de forma recorrente, trabalho de parto precoce e polidrâmnios. Diarreia, vômitos e febre são relatados. Sob outra perspectiva, a da característica física, indivíduos com Bartter apresentam testa proeminente, face triangular, língua protusa, olhos e aurícula alargados. No entanto, é indicado que o diagnóstico seja feito a partir de uma abordagem genética devido à similaridade do fenótipo apresentado com outras doenças, incluindo a SG (CUNHA et al., 2018; FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021).

Além de tudo, o teste com tiazídicos é proposto para o auxílio da distinção entre a SB e SG e envolve a administração oral de hidroclorotiazídicos, 1 mg/ kg até 50 mg, e após 7 dias, com a suspensão de todas as medicações, excetuando-se potássio e magnésio. Nos pacientes portadores de SG há uma discreta mudança na excreção de cloreto, devido à mutação nos cotransportadores NCCT. De forma diferente, os pacientes com SB têm uma limitação na resposta aos hidroclorotiazídicos e um aumento na excreção de cloreto. Reconhece-se, todavia, o alto risco de depleção do volume sanguíneo nessa estratégia diagnóstica (KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

É meritório, do mesmo modo, atentar-se às condições que simulam a SB, isto é, as pseudo-SBs. Nessa análise, agentes nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, anfotericina B e metais pesados, são associados ao fenótipo da SB. Soma-se, a esse conhecimento a diarreia de cloreto congênita e a fibrose cística, ambas caracterizadas, cada qual a sua maneira, pela perda de cloreto de sódio. Integra-se, também, ao falseamento do diagnóstico da SB às situações nas quais os pacientes sofrem com bulimia e naquelas que fazem abuso de diuréticos (FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

A limitação do tratamento da SB está relacionada a sua raridade. Nesse escopo, a abordagem terapêutica varia de forma abrangente entre os profissionais de saúde, que reportam especificidades de cada caso e suas experiências individuais. Todavia, a terapia farmacológica clássica inclui a suplementação de cloreto, inibidores de prostaglandinas- indometacina- e antagonistas da aldosterona- espironolactonas. Já nos casos pré-natais, recomenda-se o uso da amniocentese para o prolongamento da gravidez, apesar de não ter sido avaliado em estudos prospectivos. (CUNHA et al., 2018; (FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

Verifica-se, conjuntamente, a adição de suplementação de potássio, embora não seja muito tolerada em altas doses. Opta-se, por isto, por diuréticos poupadores de potássio para o auxílio no aumento do potássio sérico e reversão da alcalose metabólica (FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

Vale destacar que os inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser usados em casos de proteinúria para corrigir a baixa concentração de íon potássio. Não obstante, devido à poliúria e aos sintomas de desidratação, há a necessidade de precaução no uso dos fármacos anteriormente citados devido ao risco em potencial de lesões renais. Em suma, tal terapia pode levar a uma melhora no crescimento da estabilidade dos níveis metabólicos e séricos dos íons em depleção (FULCHIERO et al., 2019; KONRAD et al., 2021; QASBA et al., 2023).

É considerável, também, pontuar a existência de possíveis acometimentos gastrointestinais, que são severos e frequentes nos pacientes que usam prostaglandinas por um tempo estendido. Por essa compreensão, é necessário que endoscopias de rotina sejam aplicadas aos pacientes que fazem o tratamento com o grupo farmacológica supracitado (FULCHIERO et al., 2019).

É imperativo identificar o desenvolvimento de focos de Glomeruloesclerose Focal (GF) durante o curso da BS. Nesse sentido, de acordo mecanismo fisiológico da doença, a estimulação consistente do eixo renina-angiotensina ocasiona a hiper filtração glomerular secundária. Em tal situação, apesar de pouco relatada, a consequente falência renal, sugerida pelo progresso da GF, é abordada com transplante do órgão em questão (FULCHIERO et al., 2019).

A osteopenia figura, inclusive, nos portadores de SB, provavelmente devido à manifestação do fenótipo hipercalcêmico. Dessa forma, a densidade mineral óssea deve ser monitorada nos pacientes com SB. Ademais, nos casos em que há falha no crescimento corpóreo, ou baixa estatura, recomenda-se o uso de Hormônio do Crescimento (GH), apesar de que, em estudos prévios, o uso de GH mostrou-se ineficaz em pacientes com hipocalcemia severa (FULCHIERO et al., 2019).

O prognóstico nos indivíduos portadores de SB é satisfatório após um seguimento terapêutico de 10 anos, no mínimo- o que não exclui o aparecimento de manifestações tardias da doença, como proteinúria e insuficiência renal (QASBA et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, podemos concluir que a SB, embora rara, representa um desafio significativo no diagnóstico e manejo clínico, especialmente em neonatos. A compreensão aprofundada da fisiopatologia dessas síndromes, facilitada pelo diagnóstico molecular, destaca a importância do estudo contínuo dessas condições para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. Além disso, a hipocalcemia crônica, associada à SB e à SG, requer atenção cuidadosa, pois pode levar a complicações graves, como rabdomiólise e arritmias cardíacas. A conscientização



dos médicos sobre esses distúrbios tubulares renais congênitos é fundamental para um tratamento adequado e para evitar complicações graves.



REFERÊNCIAS

ALLA, Deekshitha et al. A Rare Presentation of Adult-Onset Bartter Syndrome: a case report. *Cureus*, v. 1, n. 1, p. 1-4, 14 mar. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.36120>.

CUNHA, Tamara da Silva et al. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *International Journal Of Nephrology And Renovascular Disease*, v. 11, p. 291-301, nov. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijnrd.s155397>

FREMONT, Oliver T. et al. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World Journal Of Pediatrics*, v. 8, n. 1, p. 25-30, 27 jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-012-0333-9>.

FULCHIERO, Rosanna et al. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatric Clinics Of North America*, v. 66, n. 1, p. 121-134, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.010>.

KONRAD, Martin et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the european rare kidney disease reference network working group for tubular disorders. *Kidney International*, v. 99, n. 2, p. 324-335, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>.

QASBA, Rakhtan K. et al. Bartter Syndrome: a systematic review of case reports and case series. *Medicina*, v. 59, n. 9, p. 1638, 11 set. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59091638>.

RAVAROTTO, Verdiana et al. Gitelman's and Bartter's Syndromes: from genetics to the molecular basis of hypertension and more. *Kidney And Blood Pressure Research*, v. 47, n. 9, p. 556-564, 2022. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000526070>.

SUPRIYANI, Yayik et al. Bartter Syndrome: a case report. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, v. 7, n. 7, p. 3453-3456, 16 ago. 2023. Hanif Medisiana Publisher. <http://dx.doi.org/10.37275/bsm.v7i7.844>.