

SÍNDROME DE BARTTER

Uma Nova Abordagem Terapêutica

Marta MENDONÇA, Adriana PINHEIRO, Isabel CASTRO

RESUMO

A Síndrome de Bartter é uma tubulopatia hereditária perdedora de sal, rara (cerca de 1,2 novos casos por 100 000 nados vivos por ano¹), caracterizada por alcalose metabólica, hipocaliemia, hiperreninemia e hiperaldosterolemia de gravidade variável. A indometacina e elevadas doses de potássio oral têm sido até hoje as estratégias terapêuticas usadas, com elevado risco de lesão gastrointestinal. Desde Abril de 2009, o aliscireno – inibidor da renina – tem sido utilizado em casos pontuais de Síndrome de Bartter no adulto, desconhecendo-se a sua utilização em Pediatria. Os autores apresentam o caso clínico de uma criança de oito anos com Síndrome de Bartter, medicada com cloreto de potássio e indometacina oral, a quem foi diagnosticada uma úlcera gástrica gigante. De modo a permitir a redução da quantidade de potássio administrado, optou-se por iniciar o aliscireno.

SUMMARY

BARTTER SYNDROME A new therapeutic approach

The Bartter syndrome is a rare hereditary salt-wasting tubulopathy, characterized by metabolic alkalosis, hypokalemia, hyperreninemia and hyperaldosteronemia of varying severity. Indomethacin and high doses of oral potassium have been until now the therapeutic strategies used, with high risk of gastrointestinal injury. Since April 2009, aliskiren - renin inhibitor - has been used in individual cases of Bartter syndrome in adults, by ignoring its use in pediatrics.

The authors present the case of an eight year old child with Bartter syndrome, treated with oral potassium chloride and oral indomethacin, whom has been diagnosed a giant gastric ulcer. To enable the reduction of the amount of potassium administered, we chose to start the aliskiren.

M.M., A.P.: Serviço de Pediatria.
Hospital do Divino Espírito
Santo. Ponta Delgada. Açores.
Portugal

I.C.: Serviço da Unidade de
Nefrologia. Hospital Dona
Estefânia. Lisboa Portugal

INTRODUÇÃO

As tubulopatias são uma patologia rara nas quais se inclui a Síndrome de Bartter, com uma incidência de cerca de 1,2 novos casos por 100 000 nados vivos por ano¹, de transmissão autossômica recessiva, provocado por um defeito na reabsorção de cloro do ramo ascendente da ansa de Henle. A Síndrome de Bartter é caracterizada por hipocaliémia, alcalose metabólica, hiperaldosteronismo hiperreninémico e hiperplasia do aparelho justaglomerular, caracteristicamente sem hipertensão arterial².

A existência de cinco tipos de mutações genéticas que codificam proteínas transportadoras de iões na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle permitiu a classificação da Síndrome de Bartter em cinco variantes. Os fenótipos reflectem esta heterogeneidade genética³.

A Síndrome de Bartter pode ser diagnosticada no período pré-natal, nos primeiros dias de vida, na infância ou até na adolescência, dependendo da gravidade do quadro clínico.

A maioria dos casos é diagnosticada na infância. Geralmente, quanto mais precoce é o diagnóstico maior é a gravidade do quadro clínico. Clinicamente podem apresentar poliúria, polidipsia, vômitos, obstipação, episódios de desidratação e atraso do crescimento se o tratamento não for iniciado precocemente. Na Síndrome de Bartter neonatal desenvolve-se polihidrâmnios, há restrição de crescimento fetal e nascimentos prematuros. A hipercaliúria e a nefrocalcinose estão invariavelmente presentes⁴.

Apesar de o prognóstico ser favorável na maioria dos casos, é uma doença crónica que requer medicação sistemática o que muitas vezes torna a adesão difícil por parte das crianças e adolescentes.

Para além da dieta com aportes adequados de água, sal e potássio, vários medicamentos têm sido utilizados na Síndrome de Bartter. Actualmente a terapêutica mais utilizada consiste em suplementos de potássio orais, que poderão chegar às centenas de milequivalentes por dia e indometacina oral⁵. Os efeitos secundários gastrointestinais, em ambos os fármacos, são frequentes e por vezes graves, principalmente quando o potássio é utilizado em comprimidos. Na literatura existem vários casos sugerindo outras terapêuticas, mas na maioria das vezes os resultados não são satisfatórios ou ainda não foi possível comprovar a sua eficácia e segurança^{6,7}.

Recentemente, o aliscireno, um inibidor directo da renina, foi utilizado no tratamento da Síndrome de Bartter num adulto, com resultados aparentemente promissores, desconhecendo-se até à actualidade a sua utilização em Pediatria⁸.

A disponibilidade de um inibidor directo da renina teoricamente seria a terapêutica mais eficaz na Síndrome de

Bartter pelo facto da hiperreninémia ser uma característica essencial nesta doença.

Pela excelente resposta terapêutica, sem efeitos acessórios aparentes até à data, de um medicamento com pouca ou nenhuma utilização em Pediatria, os autores apresentam o caso de uma criança de oito anos, com Síndrome de Bartter diagnosticada aos dois meses de idade, medicada desde então com doses progressivamente crescentes de cloreto de potássio e indometacina orais. Na sequência do diagnóstico de uma úlcera gástrica grave, ficou medicado com potássio endovenoso, via cateter venoso central, até ao máximo de 13 mEq/Kg/dia durante 58 dias, o que motivou o recurso a um inibidor da renina- aliscireno. Constatou-se uma boa evolução clínica e analítica após alguns dias da sua utilização, permitindo uma redução drástica na quantidade de potássio oral administrado.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino com oito anos de idade, raça caucasiana, com diagnóstico de Síndrome de Bartter tipo II (mutação no gene *KCNJ1*, cromossoma 11q24), medicado com indometacina e potássio orais desde os dois meses de vida. Para manter caliémias normais, as doses de cloreto de potássio foram progressivamente aumentadas até 12 mEq/Kg/dia (40 comprimidos). Aos seis anos de idade foi-lhe diagnosticada esofagite que foi controlada com omeprazol, que manteve desde então. Contudo, cerca de dois anos depois (Maio de 2009), foi internado por dor abdominal grave, persistente e agravamento da hipocaliémia (potássio sérico 2,9 mmol/L). Apresentava bom desenvolvimento estatura-ponderal com peso no P90 e estatura no P75. Exame objectivo sem alterações,



Figura 1: Endoscopia digestiva alta mostrando úlcera gástrica

excepto dor à palpação do epigastro. Efectuou endoscopia digestiva alta que revelou úlcera gástrica gigante (figura 1).

Suspendeu toda a terapêutica oral e manteve aporte endovenoso de cloreto de potássio (KCl) com necessidade de aportes de 13 mEq/Kg/dia, para além de terapêutica anti-ulcerosa.

Fez controlo endoscópico ao 52º dia de internamento que revelou cicatrização da úlcera.

No 58º dia de internamento iniciou terapêutica oral com aliscireno na dose de 150 mg/dia o que permitiu a redução progressiva do aporte diário de KCl, mantendo indometacina oral na dose de 1,5 mg/Kg/dia. Trinta dias após o início desta terapêutica a necessidade de aporte de potássio era de 0,53 mEq/Kg/dia com níveis séricos de potássio normais.

Actualmente (14 meses após o início de terapêutica com aliscireno) necessita apenas de 0,13 mEq/Kg/dia (meio comprimido) de KCl oral e está sem qualquer sintomatologia gastrointestinal ou efeito secundário do aliscireno. A dose de indometacina foi reduzida para 0,7 mg/Kg/dia.

Fez novo controlo endoscópico, 12 meses após internamento, que revelou cicatrização completa da úlcera.

DISCUSSÃO

O hiperaldosteronismo hiperreninémico com tensão arterial normal, a alcalose metabólica hipocaliémica e a hiperplasia do aparelho justaglomerular são as principais características da Síndrome de Bartter⁹.

Na Síndrome de Bartter tipo II uma mutação no gene ROMK é responsável pelo defeito no canal de potássio, resultando em perda de sódio, contracção do volume, hiperreninémia, hiperaldosteronismo, hipercaliúria, hipocaliémia, alcalose metabólica e aumento da secreção renal de prostaglandinas. Isto poderá explicar a tensão arterial normal apesar do hiperaldosteronismo. A estimulação prolongada do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona é responsável pela hiperplasia do aparelho justaglomerular. A angiotensina II provoca vasoconstrição arteriolar renal e sistémica, o que ajuda a prevenir a hipotensão sistémica¹⁰⁻¹².

Na Síndrome de Bartter tipo II a apresentação clínica poderá ser pré ou pós-natal.

O principal tratamento da Síndrome de Bartter é a suplementação com potássio para correcção da hipocaliémia. A dose de cloreto de potássio deverá ser individualizada conforme a necessidade do doente. Contudo, na maioria dos doentes é necessário recorrer a outros medicamentos além do potássio, visto que o potássio administrado é rapidamente eliminado pelo rim.

A combinação com a indometacina, um inibidor da síntese das prostaglandinas, tem sido a terapêutica mais utilizada e a que tem revelado melhores resultados, com correcção da hipocaliémia, diminuição da poliúria e recuperação do peso, (mas não corrige o defeito primário da reabsorção do cloro a nível renal⁴). Além disso, existe uma grande variabilidade na resposta ao tratamento, bem como efeitos secundários gastrointestinais importantes^{6,10}.

No nosso doente, a utilização do aliscireno permitiu a redução significativa da quantidade de potássio oral e a estabilização da situação gastroesofágica.

A utilização do aliscireno em crianças com Síndrome de Bartter pode ser uma alternativa eficaz e segura com melhoria franca da sua qualidade de vida, como até agora se revelou no nosso doente. No entanto, são necessários estudos que provem a sua eficácia e segurança na Pediatria.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. SHAER A: Inherited Primary Renal Tubular Hypokalemic Alkalosis: A Review of Gitelman and Bartter Syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322(6):316-332
2. ZELIKOVIC I: Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1696-1700
3. HEBERT S: Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:527-532
4. PETERS M, KONRAD M, SEYBERTH HW: Hereditary Hypokalemic Salt-losing Tubular Disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003;14:386-397
5. MUTHUKRISHNAN J, MODI KD, KUMAR PJ, JHA R: Inherited renal tubular defects with hypokalemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:274-7
6. VAISBICH M, FUJIMURA M, KOCH V: Bartter Syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004;19:858-863
7. HAASN, NOSSALR, SCHNEIDER C et al: Successful management of an extreme example of neonatal hyperprostaglandin-E syndrome (Bartter syndrome) with the new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):249-251
8. BELL D: Successful Utilization of Aliskiren, a Direct Renin Inhibitor in Bartter Syndrome. *South Med J* 2009;102(4):413-5
9. RODRIGUEZ-SORIANO J: Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 315-327
10. AMIRLAK I, DAWSON K: Bartter syndrome: an overview. *Q J Med* 2000; 93:207-215
11. PROESMANS W: Threading through the mizmaze of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 896-902
12. VEIZIS I, COTTON C: Role of kidney chloride channels in health and disease. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:770-7

