



RELATO DE CASO

Síndrome de Bartter: relato de dois casos em crianças

Bartter's syndrome: two case report in childhood

Newton F. T. Sanfelice¹, Luigi Zucchi²

Resumo

Objetivo: Apresentar uma síndrome incomum em crianças e alertar os pediatras para as tubulopatias – tais como a síndrome de Bartter – no diagnóstico diferencial dos distúrbios de crescimento e outras doenças comuns em crianças.

Métodos: Dois pacientes são apresentados. O primeiro, um menino com 3 anos e 2 meses, foi atendido ambulatorialmente para investigação de retardo de crescimento que fora detectado ao redor do 9º mês de vida. O segundo paciente, lactente com três meses de vida, foi internado em U.T.I. Pediátrica devido a graves distúrbios hidro-eletrolíticos e com suspeita diagnóstica de estenose hipertrófica de piloro.

Resultados: Ambos os pacientes apresentavam retardo de crescimento, alcalose hipoclorêmica, hipocalemia e hipercalemiúria. O primeiro paciente apresentava história de poli-hidrâmnio, que é um achado freqüente na forma neonatal. O tratamento consistiu na correção do potássio sanguíneo e na administração de indometacina e espironolactona. Os dois pacientes apresentaram boa tolerância ao tratamento e, em pouco tempo, mostraram correção dos distúrbios ácido-básico e eletrolítico, com retomada gradual do ritmo de crescimento.

Conclusões: A síndrome de Bartter é uma tubulopatia infreqüente em crianças, mas que deve ser considerada como diagnóstico diferencial dos distúrbios do crescimento. A forma neonatal é rara e pode causar sérios distúrbios hidro-eletrolíticos, acarretando grandes dificuldades no diagnóstico. O tratamento é bem tolerado, mesmo por crianças muito pequenas, e deve ser instituído precocemente, no intuito de reduzir ao máximo os transtornos ao crescimento.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 473-478: alcalose, hipocalemia, hipocloremia, retardo de crescimento.

Introdução

Uma síndrome com características principais de alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica, hipercalemiúria, deficiência de crescimento e normotensão arterial, a despeito de hipersecreção de renina e aldosterona, foi descrita

Abstract

Objective: To report a syndrome that is uncommon in childhood and call pediatricians' attention to the tubular diseases – just like Bartter's syndrome – in differential diagnosis of failure to thrive and other diseases that can be usually found in children.

Methods: Two patients are presented. The first, a 3 years and 2 months old boy who was submitted for investigation of a failure to thrive detected when he was 9 months old. The second patient, a 3 months old girl, was admitted to the Intensive Care Unit due to severe electrolyte disturbances. She was supposed to have a pyloric hypertrophic stenosis.

Results: Both patients had failure to thrive, hypochloremic alkalosis, hypokalemia, and hypercalciuria. The first had a positive obstetric history for polyhydramnios that is frequently found in the neonatal form of this syndrome. Treatment was done by blood potassium correction, together with indometacin and spironolactone administration. These drugs were well tolerated by the patients who have improved their growth rhythm only a short time after electrolytic disturbances had been corrected.

Conclusions: The Bartter's syndrome is a tubular disease that is unusual in childhood. It must be considered as a possible cause of failure to thrive. The neonatal form is rare and can produce severe hydro-electrolytic disturbances, increasing the difficulties for diagnosis. The treatment is well tolerated, even by small children, and must begin early to reduce the troubles to thrive.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(6): 473-478: alkalosis, hypokalemia, hypochloremia, failure to thrive.

inicialmente em 1962 por Bartter e col.¹. O defeito básico, na síndrome de Bartter, consiste em bloqueio na reabsorção de cloretos no ramo ascendente espesso da alça de Henle por provável redução de receptores de Angiotensina II a este nível. O aumento dos níveis de renina e aldosterona seriam devidos a um aumento na produção de prostaglandinas como consequência da hipocalemia. Praticamente todos os pacientes apresentam sinais clínicos da síndrome nos dois primeiros anos de vida. Estes sinais consistem em poliúria, polidípsia, fraqueza muscular,

1. Nefrologista Pediatra

2. Chefe da UTI Pediátrica e Neonatal

ENESP Equipe Nefrológica de São Paulo e Hospital Nossa Senhora de Lourdes

tendência a desidratação, desenvolvimento pondo-estatural inadequado, distensão abdominal e vômitos². Existem outras doenças que simulam a Síndrome de Bartter, denominadas “pseudo-Bartter”, com as quais é necessário fazer diagnóstico diferencial, podendo estas doenças ser adquiridas ou congênitas. No primeiro grupo, são citados como exemplo os vômitos crônicos de diversas etiologias e o uso não criterioso de diuréticos (especialmente os “de alça”) e laxativos. No segundo grupo, outras doenças “perdedoras de cloro” devem ser sistematicamente excluídas por serem refratárias ao tratamento convencional da síndrome de Bartter. Entre estas, as de maior importância são a síndrome de Gitelman e a Fibrose Cística, ambas de herança familiar, sendo a Fibrose Cística ainda mais freqüente que a própria Síndrome de Bartter. O tratamento da síndrome de Bartter consiste, basicamente, na correção dos distúrbios eletrolíticos e na administração de inibidores de síntese de prostaglandinas. Quando o tratamento é instituído precocemente, pode-se atenuar o déficit de crescimento. A evolução para insuficiência renal é rara e, normalmente, devida à nefrocalcinose. Os dois casos descritos a seguir objetivam chamar a atenção dos pediatras para esta síndrome que, assim como outras tubulopatias, deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos distúrbios de crescimento e outras doenças comuns na prática pediátrica.

Caso nº 1: L.M.T., 3 anos e 2 meses, sexo masculino. Encaminhado ao ambulatório de Nefrologia Pediátrica da ENESP para investigação de déficit de crescimento. Nasceu de parto cesariana devido a polidrâmnio e distócia funcional, a termo com 3.200g e 47 cm. De antecedentes pessoais apresentava polidipsia e poliúria, além de “imaturidade de vias auditivas”, com atraso na fala e atividade irritativa cerebral difusa, para a qual não houve necessidade de tratamento. Em investigação anterior, o ultra-som de abdome mostrava rins de aspecto normal com aumento de volume para a idade. No exame físico, apresentava: peso 10,9kg (p<2,5), estatura 88,5cm (p=2,5)³, e pressão arterial 80 X 50 mmHg (p<90)⁴. De dados positivos ao exame físico especial, apresentava fronte olímpica, *facies* de “passarinho” e abdome protruso. Foi feita hipótese diagnóstica de tubulopatia. Os exames de investigação mostraram idade óssea compatível com 2 anos e 4 meses (sem sinais clínicos ou bioquímicos de raquitismo), alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica, hiper-reninismo e hiperaldosteronismo, com cálcio e magnésio sanguíneos normais (Tabela 1). Função renal normal. A biópsia renal revelou apenas imaturidade glomerular. Após exames preliminares, iniciou-se, ao redor de 40 meses de idade, o tratamento que consistiu em Indometacina (2,5mg/kg/dia) e reposição de potássio da ordem de 25mEq por dia. Dois meses após o início de tratamento, houve normalização metabólica e gasométrica, com desaparecimento da polidipsia e da poliúria. Nove meses após tratamento, havia crescido 10 cm (p>2,5) e recuperado 1.000g (p=2,5) (Figuras 1 e 2).

Tabela 1 - Parâmetros de laboratório dos dois pacientes apresentados por ocasião do diagnóstico de síndrome de Bartter

Parâmetro de Laboratório	Paciente n° 1	Paciente n° 2	Valor Normal
pH	7,54	7,73	7,35-7,45
pCO ₂	44	51	41 a 51 mmHg
Excesso de base	+14	+22	+3 a -3
Bicarbonato	38	60	22 a 27 mEq/l
CO ₂ total	39	60	25 a 29 mmHg
Natremia	136	120	135 a 145 mEq/l
Calemia	2	1,3	3,5 a 5,5 mEq/l
Calcemia	1,4	0,96	0,9 a 1,33 mmol/l
Magneseemia	2,9	1,9	1,9 a 3,5 mEq/l
Uréia (sangue)	12	8	< 40 mg/dl
Creatinina (sangue)	0,4	0,1	0,5±0,02 mg/dl
Renina (ARP*)	5,3	2,7	0,3 a 2,1 ng/ml/h
Aldosterona (sangue)	75	24	até 17 ng/dl
FEK [§]	40	46	4 a 14 %
FEC [¶]	3	2,87	0,3 a 1,8 %
Calciúria	5,8	14	< 4 mg/Kg/24h

* Atividade de renina plasmática em paciente deitado com dieta normossódica

§ fração excretora de potássio ($[U_K/P_K] / [U_{Cr}/P_{Cr}] \times 100$)

¶ fração excretora de cloro ($[U_{Cl}/P_{Cl}] / [U_{Cr}/P_{Cr}] \times 100$)

Caso nº 2: L.G.B. 3 meses, sexo feminino, branca. Internada na UTI Pediátrica do Hospital Nossa Senhora de Lourdes com vômitos incoersíveis, desidratação e distúrbio metabólico grave. Nasceu a termo com peso de 3.320g e estatura de 50cm, de parto cesariana indicado por trabalho prolongado com sofrimento fetal em decorrência de circular de cordão. Não havia relato de polidrâmnio e o período pós-natal imediato transcorreu sem intercorrências. Na segunda semana de vida, começou a apresentar regurgitações às mamadas e, em alguns dias, foi internada, em outro serviço, com quadro de sepsis. Durante a internação, apresentava vômitos incoersíveis e teve, como diagnóstico, infecção do trato urinário. Após 5 dias da alta, foi reinternada com quadro de vômitos incoersíveis, distúrbio metabólico e alcalose graves (Tabela 1). Ao exame apresentava-se em mau estado geral, desidratada grave, em bradipnéa e taquicardia, com tecido celular subcutâneo e muscular hipotróficos, com abdome escavado e flácido. Peso, na internação, de 3.500g. As hipóteses diagnósticas iniciais foram estenose hipertrófica de piloro e refluxo gastroesofágico. Os exames de investigação por imagens foram todos normais (ultra-som de abdome e seriografia esôfago-estômago e duodeno para pesquisa de refluxo, mas a endoscopia digestiva alta mostrou esofagite edematosa leve. A terapia de emergência consistiu em

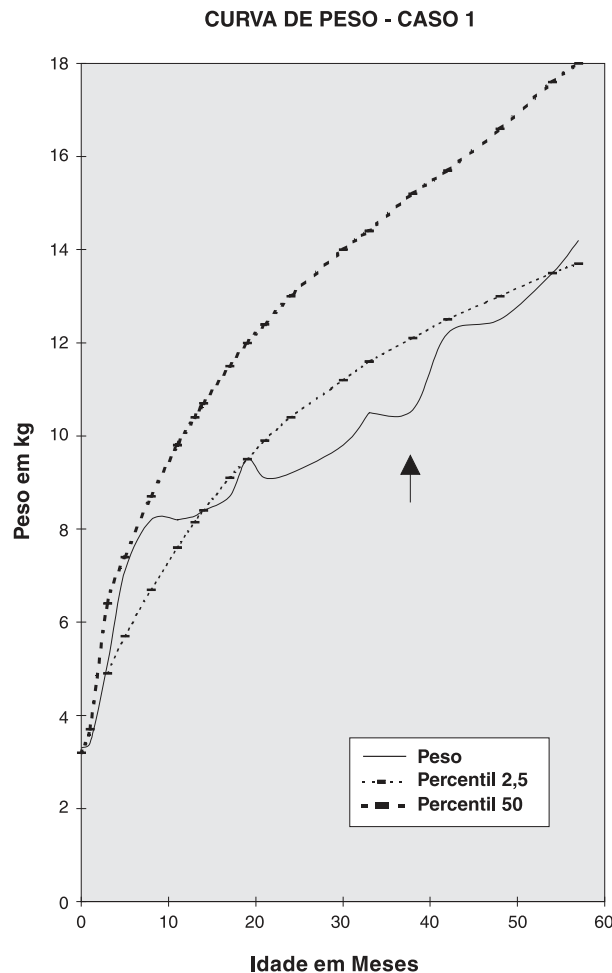


Figura 1 - Curva de crescimento ponderal do paciente nº 1 (pré-escolar). Observa-se que, a partir dos 9 meses, a curva se desvia para baixo do percentil 50, ficando abaixo do percentil 2,5. Após o início do tratamento (-) ocorre retomada do ganho ponderal

reidratação vigorosa com solução salina e correção de potássio. Após a difícil recuperação dos distúrbios hidro-eletrolíticos, apresentava-se bem e com diurese abundante (± 5 ml/kg/h), sem, contudo, apresentar correção completa da alcalose. À medida em que a oferta de água e eletrólitos mudou para quantidades de manutenção e por via oral, voltou apresentar quadro clínico semelhante ao inicial, porém, de menor gravidade. Nesta ocasião, foi feita hipótese diagnóstica de Síndrome de Bartter e introduzida Espironolactona (2,5 mg/kg/dia), além da suplementação oral de potássio (5 mEq/kg/dia), com normalização dos parâmetros. No período de estabilidade, mostrava cálcio e magnésio em níveis normais no sangue, sem que houvesse necessidade de suplementação desses íons. Além disso, apresentava hiper-reninismo e hiperaldosteronismo (Tabela 1). Biópsia renal realizada após alguns dias revelou: imaturidade glomerular, hiperplasia de aparelho justaglomerular e hipertrofia de parede das arteríolas com hiper-

plasia de células intersticiais (Figura 3). A paciente recebeu alta em uso de Indometacina (2,5 mg/kg/dia), Espironolactona (2,5 mg/kg/dia) e Cloreto de potássio (5mEq/kg/dia).

Discussão

A apresentação destes dois casos tem, como objetivo, alertar os pediatras para as tubulopatias como causa de atraso de desenvolvimento somático. Quando estas são diagnosticadas precocemente, o tratamento pode restaurar o ritmo de crescimento. A síndrome de Bartter é uma tubulopatia infreqüente em que os pacientes com algum tempo de evolução apresentam retardo de crescimento e intensa astenia pela hipocalcemia crônica, podendo, também, apresentar hipocalcemia, hipercaleiúria e desenvolver nefrocalcinose⁵. A etiologia está relacionada a um defeito no ramo ascendente espesso da alça de Henle onde ocorre um bloqueio na reabsorção de Cloro⁶ (Figura 4).

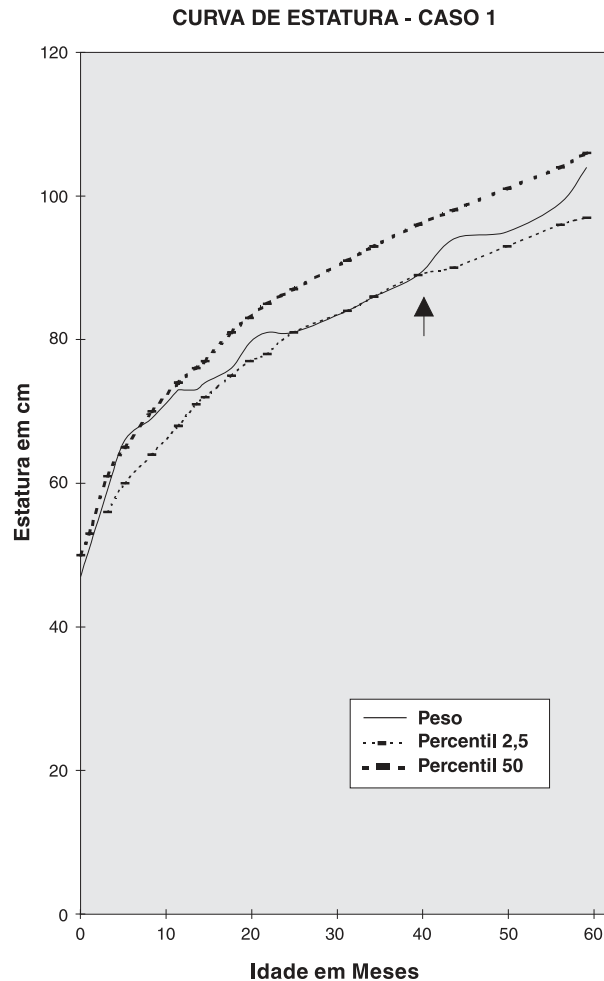


Figura 2 - A curva de crescimento estatural segue o mesmo padrão da curva de peso; porém, as variações são menos acentuadas. Nota-se, da mesma forma, a retomada do crescimento após o início do tratamento (-)

Nestes dois casos apresentados, todos os comemorativos principais da síndrome estavam presentes. No primeiro caso, os achados pré-natais, tais como polidrâmnio, fazem-nos supor tratar-se da forma neo-natal. Contudo, o desenvolvimento somático foi normal até os 9 meses de idade, quando apresentou retardo de desenvolvimento até os 38 meses de idade (período de manifestação clínica da doença). Após este período, iniciamos o tratamento com Indometacina e suplementação de potássio e iniciou-se um novo período em que ocorreu a recuperação do crescimento (Figuras 1 e 2).

O segundo paciente (lactente de três meses), apesar da pouca idade, já mostrava hipo-desenvolvimento e sintomas da doença desde a segunda semana de vida. A julgar pela idade de início das manifestações, essa criança apresentava a variante neonatal; contudo, não havia referência a polidrâmnio, que é um relato freqüente na história obstétrica das crianças com a forma neonatal da síndrome

de Bartter. Quando há polidrâmnio e suspeita de síndrome de Bartter, o diagnóstico pré-natal pode ser feito pela dosagem de aldosterona no líquido amniótico, que está muito aumentada⁷. Há relatos de recém-nascidos nos quais a desidratação pode ser tão grave que, contrariamente ao esperado, a síndrome pode se manifestar com acidose, trazendo dificuldades para o diagnóstico correto⁸. Entre as doenças chamadas de “pseudo-Bartter”, estão incluídas as malformações intestinais com obstruções altas⁹. A forma neonatal da síndrome de Bartter é bastante incomum e os prejuízos ao crescimento podem ser mais graves do que nas crianças maiores. Nesta variante, a ocorrência de nefrocalcinose é mais freqüente⁵, provavelmente devido à intensa calciúria que estas crianças podem apresentar, como no caso do paciente de três meses (Tabela 1). O uso precoce de Indometacina, como parte do tratamento, pode reduzir a calciúria e, conseqüentemente, a nefrocalcinose¹⁰. A Indometacina é bem tolerada, mes-

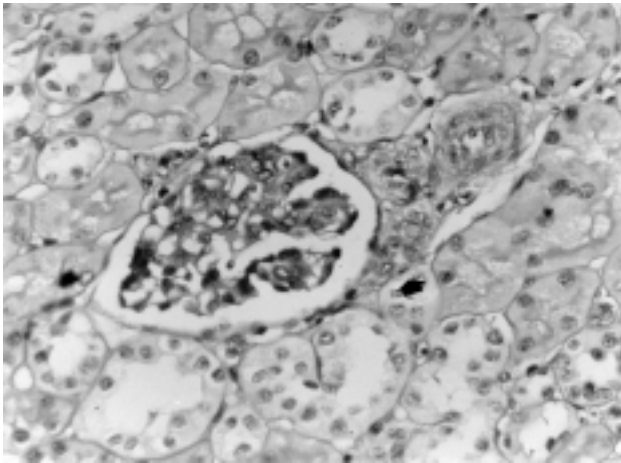


Figura 3 - Micrografia da biópsia de rim do paciente nº 2 (lactente de 3 meses). A seta aponta para o aparelho juxtaglomerular hiperplástico

mo por recém-nascidos, e pode ser utilizada por tempo bastante prolongado, com poucos efeitos colaterais¹¹. Os achados de biópsia renal incluem, basicamente, hiperplasia do aparelho juxtaglomerular e imaturidade glomerular. Estes achados são considerados conseqüências das alterações crônicas dos eletrólitos e da volemia, podendo ser encontrados tanto nos casos verdadeiros como nos “pseudo-Bartter”.

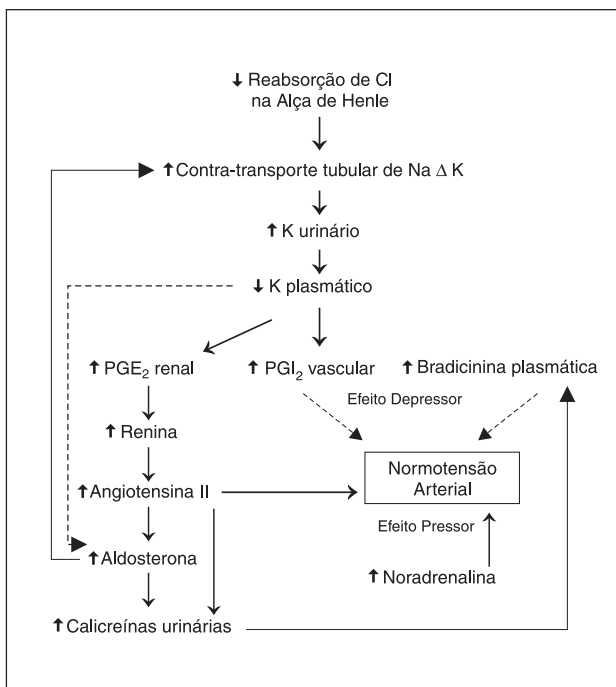


Figura 4 - Esquema fisiopatológico sugerido para síndrome de Bartter (— — — estimulação, - - - inibição)

A síndrome de Gitelman deve ser considerada como o diagnóstico diferencial mais importante da síndrome de Bartter. A síndrome de Gitelman também é conhecida como a variante familiar ou a variante hipocalciúrica da síndrome de Bartter. Ambas têm como marcadores bioquímicos, em comum, a alcalose e a hipocalcemia; porém, a síndrome de Gitelman é de manifestação benigna tardia, normalmente na idade escolar ou adolescência¹², e tem como características fundamentais hipomagnesemia e hipocalciúria. É importante ressaltar que aproximadamente 40% das crianças com síndrome de Bartter podem ter hipomagnesemia secundária ao hiperaldosteronismo. As duas síndromes tem alguns aspectos em comum, o que pode causar grande confusão no diagnóstico¹³. A síndrome de Gitelman normalmente não responde a suplementação isolada de potássio e nem a inibidores de prostaglandinas, justamente pelo fato de a excreção de prostaglandinas urinárias ser normal¹⁴, sendo necessária a suplementação concomitante de magnésio.

Em síntese, a síndrome de Bartter é uma tubulopatia pouco freqüente, cujas principais características são alcalose hipoclorêmica e hipocalêmica, hipercalcúria e atraso de crescimento. O tratamento tem muito poucos efeitos colaterais e consiste na reposição de potássio e inibidores de síntese de prostaglandinas, entre os quais a Indometacina é o mais usado. O tratamento precoce pode reverter ou prevenir os distúrbios de crescimento e deve ser instituído o quanto antes possível. Até mesmo no período pré-natal a indometacina pode ser utilizada para prevenir os efeitos indesejáveis da poliúria fetal, evitando, assim, os riscos de amniocenteses repetidas⁷. O diagnóstico pré-natal é possível e o prognóstico final é bom.

Agradecimentos

À Dra. Denise M. A. C. Malheiros, pela realização dos estudos anátomo-patológicos, e à Profª Dra. Tatiana Rozov, pela valiosa contribuição na revisão dos originais.

Referências bibliográficas

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, Mac Ardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-28
2. Rodriguez-Soriano J. Tubular Disorders of Electrolyte Regulation. In: Holliday MA, Barrat TM, Avner ED, eds. *Pediatric Nephrology* 3ª ed. Baltimore: Mosby;1994. p.624-39
3. Marcondes E, Machado DVM, Setian N, Carrazza FR. Crescimento e desenvolvimento. In: Marcondes E, ed. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1994. p.35-63
4. Koch VH. Revisão/Atualização em nefrologia pediátrica: Pressão arterial em pediatria. Aspectos metodológicos e normatização. *J Bras Nefrol* 1997; 19:197-204.

5. Sacco M, Dell'Olio L, Scanderbeg AC. Bartter's syndrome: a case report of nephrocalcinosis. *Minerva Pediatr* 1996; 48:155-8.
6. Yoshida H, Kakuchi J, Yoshikawa N, et al. Angiotensin II type I receptor gene abnormality in a patient with Bartter's syndrome. *Kidney Int* 1994; 46:1505-9.
7. Shalev H, Ohaly M, Meisner I, Carmi R. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14:996-8.
8. Ammenti A, Montali S. "Neonatal variant" of Bartter syndrome presenting with acidosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:79-80.
9. Koshida R, Sakazume S, Maruyama H, Okuda N, Ohama K, Asano S. A pseudo-Bartter's syndrome due to intestinal malrotation. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36:107-11.
10. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome: use of indometacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:756-8.
11. Nakagawa Y, Toya K, Natsume H, et al. Long-term follow-up of a girl with neonatal form of Bartter's syndrome. *Endocr J* 1997; 44:275-81.
12. Fischbach M, Hoellinger MJ, Tersic J, et al. Gitelman syndrome in children: true hypokalemia but false Bartter syndrome. *Arch Pediatr* 1994; 1:916-8.
13. Marco-Franco JE, Morey A, Ventura C, Gascio JM, Alarcón A. Long-term evolution and growth patterns in a family with Bartter's syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 42:33-7.
14. Lüthy C, Bettinelli A, Iselin S, et al. Normal prostaglandinuria E2 in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:824-8.

Endereço para correspondência

Dr. Newton F.T. Sanfelice

ENESP - Equipe Nefrológica de São Paulo

Rua dos Jornalistas 148, Cidade Vargas

CEP 04318-000 - São Paulo - SP

Fone: (011) 5581.2413 - Fax: (011) 257.2757