

Polihidrâmnios grave como manifestação neonatal da síndrome de Bartter tipo IV

Mariana Alvarenga Hoesen Doutel Coroado ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1169-2482>

Liane Maria Correia Rodrigues da Costa Nogueira Silva ⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-3827-0148>

Joana Manuel Silva Fernandes Lopes Tavares ²

 <https://orcid.org/0000-0002-3776-4923>

Sara Maria Mosca Ferreira da Silva ⁶

 <https://orcid.org/0000-0002-8478-9226>

António Gonçalo Inocência Vila Verde ³

 <https://orcid.org/0000-0002-5818-5672>

Maria do Céu Rocha Mota ⁷

 <https://orcid.org/0000-0001-9957-3471>

Maria do Céu Pinhão Pina Rodrigues ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-9732-3433>

Jorge de Sousa Braga ⁸

 <https://orcid.org/0000-0003-1824-7426>

^{1,8} Departamento de Obstetria e Ginecologia. Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal. E-mail: marianacoroado@gmail.com

² Departamento de Nefrologia. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

^{3,4} Divisão de Medicina Materno-Fetal. Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

⁵ Divisão de Nefrologia Pediátrica. Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

⁶ Departamento de Pediatria. Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

⁷ Departamento de Neonatologia e Cuidados Intensivos Pediátricos. Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

Resumo

Introdução: a síndrome de Bartter inclui um grupo heterogêneo de tubulopatias hereditárias perdedoras de sal. Existem duas formas de apresentação clínica: clássica e neonatal, a forma mais grave. Os tipos I e II representam a maioria dos casos neonatais. Os tipos III e V são geralmente menos graves. Caracteristicamente, a síndrome de Bartter tipo IV é uma nefropatia perdedora de sal com sintomas neonatais ligeiros a graves, com um aspeto específico - surdez neurosensorial. A síndrome de Bartter tipo IV é o tipo menos comum das formas recessivas da doença.

Descrição: relatamos o primeiro caso de uma criança portuguesa, com surdez neurosensorial, poliúria, polidipsia e restrição de crescimento, nascida prematuramente devido a polihidrâmnios grave, homozigótica para a mutação G47R do gene BSND, responsável pela síndrome de Bartter tipo IV.

Discussão: são raros os casos publicados sobre síndrome de Bartter tipo IV atribuída a esta mutação, e a maioria referem-se a diagnósticos mais tardios, com manifestações clínicas ligeiras. A fraca correlação fenótipo-genótipo combinada com a raridade desta síndrome tornam o diagnóstico pré-natal desafiante. Perante um caso de polihidrâmnios grave em um feto sem malformações aparentes, cariótipo normal e após exclusão de patologia materna, as doenças autossômicas recessivas, incluindo as tubulopatias, devem ser sempre consideradas.

Palavras-chave Neonatal, Síndrome de Bartter, Surdez neurosensorial, Polihidrâmnios, Parto prematuro, Caso clínico



Introdução

A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatía genética, caracterizada por hipocalémia, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo secundário com tensão arterial normal a baixa devido à perda renal de sódio. De acordo com a gravidade e a idade ao diagnóstico, a síndrome de Bartter tem sido classificada como: SB neonatal (SBNN) ou SB clássica (SBC). O início das manifestações do SBNN pode ocorrer no período intra-uterino ou neonatal, e é caracterizada por um defeito de concentração urinária, com poliúria, perda de sódio, potássio e cloro e nefrocalcinose. A SBC apresenta-se mais tardiamente e geralmente com sintomas menos graves.^{1,2}

Globalmente a SB é uma doença hereditária rara, com uma prevalência estimada de 1,2 casos por milhão de habitantes. Desde a primeira descrição da síndrome em 1962, a fisiopatologia da SB tem sido intensivamente estudada, e pode ser classificada com base no canal e no gene mutado que afeta a sua função. A mutação de vários genes pode resultar na SB, que é conhecida pela sua heterogeneidade genética. A síndrome de Bartter não tem cura (exceto por transplante renal). Assim, é necessário tratamento para toda a vida, o qual tem como objetivo a correção da volémia e dos desequilíbrios eletrolíticos.³

Descrição

Uma mulher primigesta de 31 anos, saudável, foi referenciada para o departamento de diagnóstico pré-natal do nosso hospital por um polihidrâmnios diagnosticado às 30 semanas de uma gestação até à data sem intercorrências, resultante de um casal não consanguíneo. A ecografia realizada no nosso centro às 32 semanas revelou: estômago e bexiga bem representados, biometrias cefálicas próximo do percentil 95, diminuição dos movimentos fetais com uma postura aparentemente anormal das extremidades. À data do exame, a grávida apresentava dificuldade respiratória e contrações uterinas dolorosas. A situação clínica foi explicada ao casal, que recusou exame invasivo, tendo aceitado, contudo, realizar testes laboratoriais séricos para avaliação da função tiroideia, serologias (infecções TORCH) e prova de Coombs indireta, que não demonstraram alterações.

Na sequência de um polihidrâmnios grave (maior bolsa de líquido amniótico de 20 cm) e agravamento da sintomatologia materna, às 33 semanas de gestação a grávida foi internada para indução da maturidade pulmonar fetal com

betametasona e realização de amniodrenagem (1500 mL), que foi repetida às 35 semanas (com uma drenagem adicional de 1400 mL). A análise citogenética do líquido amniótico revelou um cariótipo normal para um feto do sexo masculino (46, XY).

Às 36 semanas de gestação foi realizada uma cesariana eletiva da qual resultou um recém-nascido do sexo masculino com 2880 gramas (percentil 64) e um índice de Apgar de 8/9/9. O exame físico revelou macrocefalia, fâcies peculiar (face triangular, fronte alta, assimetria palpebral, retrognatismo, orelhas proeminentes e de implantação baixa), hipotonia axial com hipertonia periférica e postura anormal das extremidades: membros superiores em extensão, desvio cubital dos punhos, mãos persistentemente fechadas com camptodactilia e pés cavus. Além disso, o recém-nascido falhou no rastreio auditivo neonatal. Ao 15º dia de vida, a criança teve alta do internamento, mantendo a vigilância em ambulatório nas consultas de neurodesenvolvimento, neuropediatria e genética. Posteriormente, a surdez neurosensorial foi confirmada e foi colocado um implante coclear no fim do primeiro mês de vida.

Tendo em conta as anomalias descritas, surdez, hipotonia muscular e síndrome dismórfica, foi considerada a possibilidade de uma doença neuromuscular ou metabólica. O microarray era normal, o painel de genes para doenças Marfan-like também foi negativo. A infeção congénita por citomegalovírus foi excluída. Aos 7 meses de vida foi detetada uma desaceleração do crescimento, apesar do desenvolvimento psicomotor ser normal. A avaliação laboratorial realizada, incluindo função da tiróide, rastreio de doença celíaca e ácidos orgânicos não revelou alterações. O teste do suor também foi realizado: inicialmente foi positivo, mas um teste confirmatório subsequente revelou um resultado normal, assim como a elastase fecal. Nenhuma outra manifestação clínica adicional sugeria fibrose cística. Foi solicitada uma avaliação renal e a criança foi referenciada para um nefrologista pediátrico. Na consulta, os pais referiram que nos últimos meses a criança parecia ingerir maior quantidade de líquidos, acordando durante a noite com sede. Posteriormente, a poliúria (cerca de 8 mL/kg/dia) e polidipsia (ingestão de água de cerca de 2,5 L/dia) graves foram confirmadas, a gasimetria do sangue venoso revelou alcalose metabólica com hipocalémia e a ecografia renal demonstrou nefrocalcinose, tendo a Síndrome de Bartter surgido como diagnóstico mais provável. Este diagnóstico foi confirmado após realização de estudo genético no contexto de surdez neurosensorial, e que revelou homozigotia para a mutação *missense* no gene BSND (G47R), que causa

síndrome de Bartter tipo IVa. A criança iniciou tratamento com indometacina e cloreto de potássio com uma boa resposta, incluindo diurese mais adequada, redução da percepção de polidipsia e melhoria do apetite.

Discussão

A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia perdedora de sal hipocalêmica rara que afeta a reabsorção de cloreto de sódio no ramo ascendente espesso da ansa de Henle, mimetizando um diurético de ansa como a furosemida. Este defeito interfere com a concentração urinária e aumenta o aporte de sódio ao túbulo distal, levando a hipocalêmia, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo com tensões normais a baixas. A sequenciação genética, até à data, identificou 7 genes ligados à SB e síndromes BS-like (BSND, CASR, CLCNKA, CLCNKB, KCNJ1, MAGED2 e SLC12A1). A SB tipo IV pode ser causada por mutações do gene BSND (no cromossoma 1p31) que afeta a função da bartina (SB tipo IVa) ou surge devido ao compromisso combinado dos genes CLCNKa e CLCNKb por hereditariedade digênica, resultando em um fenótipo que simula aquele causado por um defeito da bartina (SB tipo IVb). A bartina atua como uma subunidade beta essencial para o funcionamento adequado dos canais de cloro CIC-Ka e CIC-Kb dependentes da voltagem, localizados na membrana basolateral dos túbulos renais, como o ramo ascendente espesso da ansa de Henle, e no epitélio secretor de potássio do ouvido interno.^{1,2,4}

Depois da identificação do gene em questão, foi possível dividir este grupo de patologias de acordo com o segmento do nefrônio envolvido, em distúrbios da ansa, distúrbios do túbulo contornado distal (TCD) e distúrbios mistos.⁵

Em relação à apresentação clínica, a SB pode ser dividida em SBC e SBNN. A SB tipo I e II correspondem à maioria dos casos de SBNN e aos mais graves. O seu início ocorre frequentemente ainda na vida intra-uterina com polihidrâmnios ou no período neonatal precoce com poliúria e depleção severa do volume, compromisso do desenvolvimento e elevada mortalidade, na ausência de tratamento. O tipo III é frequentemente conhecido como SBC e geralmente tem manifestações mais ligeiras, surgindo durante a adolescência. A SB tipo IV é designada por SBNN com surdez neurosensorial, e a sua manifestação é semelhante aos tipos I e II, com o defeito auditivo adicional. Globalmente, a SB é um distúrbio hereditário raro e a SB tipo IV é o menos comum de todos os tipos recessivos da síndrome de Bartter.¹⁻⁴

Quando tentamos correlacionar a classificação clássica da SB em tipo I ao tipo IV com o segmento do nefrônio afetado, das condições que afetam o TCD, tanto os distúrbios do TCD (SB tipo I e II) como os distúrbios mistos (SB tipo IV) se associam a polihidrâmnios.⁵

Reportamos um caso de um neonato nascido prematuramente devido a polihidrâmnios, homozigoto para a mutação G47R do gene BSND. Da nossa revisão da literatura, há poucos casos publicados de SB tipo IV devido à mutação do G47R do gene BSND (substituição da arginina na posição 47 pela glicina), e entre aqueles que identificamos, a maioria apresenta manifestações clínicas moderadas, que se iniciam mais tardiamente na vida.⁶⁻⁸ Assim, do que sabemos, este é o primeiro caso de uma mutação do BSND com manifestações pré-natais e neonatais tão graves, resultante de um casal não consanguíneo em Portugal.

Ao exame, esta criança apresentava uma fâcies peculiar, semelhante àquela reportada por Miyamura *et al.*⁶ em 2003, caracterizada por uma face triangular, fronte proeminente, boca descaída e orelhas grandes e proeminentes. Este aspeto facial foi inicialmente descrito em um homem japonês, nascido de um casal consanguíneo, com a mesma mutação G47R, e que apresentava surdez neurosensorial, cansaço, fraqueza muscular e polidipsia. Nesse caso, o diagnóstico foi feito apenas aos 28 anos, devido a manifestações clínicas subtis, na ausência das principais características da SBNN como polihidrâmnios, prematuridade e tubulopatia perdedora de sal. O mesmo fenótipo, com fâcies peculiar, surdez, vômitos recorrentes e desidratação desde as primeiras semanas de vida, associados a alcalose metabólica hipocalêmica, função renal preservada e atraso do crescimento, já tinha sido descrito numa série de 20 casos em crianças Costa Riquenhas em 1997, que partilhavam um ancestral comum. A maioria destes casos tinha resultado de gestações complicadas por polihidrâmnios e partos prematuros. No grupo de crianças que foi subsequentemente submetida a estudos genéticos, Kurtz *et al.*⁹ identificou a mutação predominante no gene SCL12A1, conhecido por estar na origem da SB tipo I.^{4,6,9,10}

Birkenhäger *et al.*¹¹ identificou 7 mutações diferentes no gene BSND, e já foram reportadas ainda mais variantes alélicas. Além disso, a mesma mutação pode originar diferentes fenótipos clínicos, devido à variabilidade individual dos genes que codificam canais adicionais ou que regulam a sua expressão.^{4,11}

Um dos aspetos mais notáveis deste caso prende-

se com o facto dos progenitores não apresentarem qualquer grau de parentesco entre si: a mãe era brasileira e o pai português, sem antepassados em comum, após análise das respetivas árvores genealógicas. Ao mesmo tempo, nenhum dos progenitores apresentava antecedentes familiares de surdez ou doença renal. Uma vez que o SB tipo IV tem um modo de transmissão autossómico recessivo, é essencialmente descrito em crianças nascidas de casais consanguíneos.

O polihidrâmnios afeta até 2 em 100 gestações. 40% destes casos são considerados idiopáticos na avaliação pré-natal mas, na verdade, após o nasci-

mento, em cerca de um quarto é diagnosticada uma anomalia. Dentro das causas fetais, devemos excluir anomalias cromossómicas/genéticas, malformações (as que passam mais frequentemente despercebidas no diagnóstico pré-natal são as fístulas traqueoesofágicas, defeitos do septo cardíaco e fendas do palato), doenças metabólicas e infeções congénitas. Outras causas incluem condições maternas ou placentares (Tabela 1). As anomalias fetais são a causa mais comum de polihidrâmnios grave, enquanto as causas maternas e fatores idiopáticos estão frequentemente associados a casos mais ligeiros.^{12,13}

Tabela 1

Etiologia do Polihidrâmnios

Condições fetais	Anomalias cromossómicas	Trissomia 18 Trissomia 21 Síndrome de Turner
	Anomalias fetais	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervoso central: anencefalia, defeitos tubo neural • Gastrointestinais: atresia duodenal ou esofágica, fístula traqueoesofágica, gastrosquisis, onfalocele • Músculo-esqueléticas: micrognatia, fendado palato, distrofia miotónica, artrogripose, acondroplasia, displasia tanatofórica • Respiratórias: hérnia diafragmática, malformação adenomatóide cística congénita, quilotórax • Cardíacas: defeitos septais, arritmias • Renais: tubulopatias • Hidrópia fetal não imune ou imune • Anemia: isoimunização, infeção por parvovírus B19, hemorragia feto-materna, talassemia • Tumores fetais: teratoma, hemangioma • Síndrome de transfusão feto-fetal (gestações múltiplas)
Condições Maternas	Distúrbios metabólicos	Doença de Gaucher
	Infeções	Parvovírus B19 Citomegalovírus Toxoplasmose
	Diabetes Mellitus	Diabetes Gestacional Diabetes tipo 1 ou tipo 2 prévia
	Hipercalcemia	
Condições Placentares	Corioangioma	
Idiopática		

Perante um caso de polihidrâmnios grave, na ausência de malformações fetais, com cariótipo normal e após a exclusão de patologia materna, as doenças autossômicas recessivas, incluindo as tubulopatias, devem ser sempre consideradas.

O diagnóstico genético pré-natal da SB é possível através da análise mutacional de DNA a partir da cultura de amniócitos, mas apenas se a mutação já for conhecida, devido ao tempo necessário para a sequenciação genética. Contudo, se a suspeita for levantada, a análise bioquímica do líquido amniótico pode ser útil no diagnóstico da SB fetal. No nosso caso, este teste não foi realizado aquando da amniocentese, uma vez que nessa altura a SB ainda não constituía uma hipótese diagnóstica. Esta tubulopatia interfere com o estabelecimento de um gradiente medular intersticial hipertônico necessário para a reabsorção de água no ducto coletor, o que determina um aumento da produção de urina fetal e que, por sua vez, leva a uma diluição do componente proteico do líquido amniótico. Esta diluição não é observada nos casos de polihidrâmnios de origem não renal, como na diabetes materna, síndrome de Pierre Robin, diarreia congénita por cloreto ou na atresia do trato digestivo. Neste caso, se a suspeita de SB tivesse sido levantada durante o período pré-natal, teria sido possível um diagnóstico mais precoce, permitindo uma abordagem otimizada, com reposição adequada do volume e eletrólitos, redução do risco de progressão para nefrocalcinose e melhoria do desenvolvimento da criança.^{2,14}

Alguns autores defendem o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como a indometacina em doses baixas, a iniciar antes das 32 semanas de gestação, para inibir a produção de prostaglandinas e reduzir a taxa de produção de líquido amniótico, nos raros casos em que o diagnóstico é feito no período pré-natal. Contudo, são necessários estudos adicionais para confirmar a

segurança e eficácia desta abordagem na tentativa de travar a progressão do polihidrâmnios e, consequentemente, impedir um parto pré-termo. Após as 32 semanas de gestação devido ao risco de encerramento prematuro do canal arterial, se forem usados AINEs, deve realizar-se uma avaliação ecográfica seriada para deteção de regurgitação tricúspide.¹³

Existem múltiplas proteínas envolvidas na reabsorção de sal no ramo ascendente espesso da ansa de Henle, que causam diferentes tipos de síndrome de Bartter. Por outro lado, o mesmo transportador/canal pode ser afetado por diversas mutações, e a mesma variante genética pode levar a diferentes manifestações fenotípicas. A fraca correlação fenótipo-genótipo combinada com a raridade desta síndrome dificulta o diagnóstico pré-natal, que poderia permitir uma intervenção e tratamento mais precoces. Neste caso, a suspeita de SB tipo IV foi considerada e o diagnóstico foi feito devido ao polihidrâmnios grave, seguido de um parto prematuro que resultou em um neonato com poliúria, polidipsia, atraso do crescimento e surdez neurosensorial.

Contribuição dos autores

Coroado MAHD analisou e revisou os dados do paciente e foi a principal colaboradora na redação do manuscrito. Inocêncio G and Rodrigues MC desempenharam um papel essencial na abordagem pré-natal do caso. Correia-Costa L, Mosca S e R. Mota C lideraram o caso após o nascimento e foram responsáveis pelo diagnóstico. Tavares J, Rodrigues MC and Correia-Costa L realizaram a revisão científica e contribuíram para a redação do manuscrito. Tavares J and Coroado MAHD revisaram and editaram o manuscrito final, que todos os autores leram e aprovaram.

Referências

1. Giacomo C. Bartter syndrome. Orphanet [online]; 2001. [Accessed 15 Sept 2019]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bartter.pdf>.
2. Cunha T, Heilberg I. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018; 11: 291-301.
3. Costa BM, Calado J, Navarro D, Nolasco F. Bartter syndrome - report of an unusual late presentation case and brief review. *Port J Nephrol Hypert.* 2016; 30 (1): 65-9.
4. Hamosh, A. BSND GENE. Online Mendelian Inheritance in Man [online]; 2001. [Accessed 15 Sept 2019]. Available from: <https://www.omim.org/entry/606412#0008L>.
5. Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29 (2): 179-86.
6. Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T, Tokunaga H, Nishikawa T, Nishida K, Toyonaga T, Sakakida M, Araki E. Atypical Bartter Syndrome with Sensorineural Deafness with G47R Mutation of the β -Subunit for ClC-Ka and ClC-Kb Chloride Channels, Barttin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (2): 781-6.

7. Park CW, Lim JH, Youn DY, Chung S, Lim MH, Kim YK, Chang YS, Lee JH. Renal dysfunction and barttin expression in Bartter syndrome Type IV associated with a G47R mutation in BSND in a family. *Clin Nephrol.* 2011; 75 (Suppl.1): 69-74.
8. Kitanaka S, Sato U, Maruyama K, Igarashi T. A compound heterozygous mutation in the BSND gene detected in Bartter syndrome type IV. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21 (2):190-3.
9. Kurtz LC, Karolyi L, Seyberth WH, Koch MC, Vargas R, Feldmann D, Vollmer M, Knoers NV, Madrigal G, Guay-Woodford LM. A Common NKCC2 Mutation in Costa Rican Bartter's Syndrome Patients: Evidence for a Founder Effect. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8 (1): 1706-11.
10. García-Nieto V, Flores C, Luis-Yanes M, Gallego E, Villar J, Claverie-Martín F. Mutation G47R in the BSND gene causes Bartter syndrome with deafness in two Spanish families. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21 (5): 643-8.
11. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, Beekmann F, Fekete A, Omran H, Feldmann D, Milford DV, Jeck N, Konrad M, Landau D, Knoers NV, Antignac C, Sudbrak R, Kispert A, Hildebrandt F. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet.* 2001; 29 (3): 310-4.
12. Gilbert WM. Amniotic Fluid Disorders. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D, Berghella V, Grobman W, edi-tors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 7 Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p.786-94.
13. Mula R, Bennasar M, Palacio M, Goncé A, Puerto B. Àrea de Medicina Fetal, Servei de Medicina Materno-fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia - Hospital Clínic de Barcelona. Protocolo: Polihidramnios en gestación única. [online]; 2012. [Accessed 12 Dec 2019]. Available from:<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/polihidramnios.pdf>.
14. Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R. Bartter Syndrome Prenatal Diagnosis Based on Amniotic Fluid Biochemical Analysis. *Pediatr Res.* 2010; 67 (3): 300-3.

Recebido em 8 de Novembro de 2020

Versão final apresentada em 31 de Janeiro de 2021

Aprovado em 1 de Março de 2021