

## Síndrome de Gitelman: do diagnóstico ao acompanhamento na gestação

Gitelman's Syndrome: from diagnosis to follow-up during pregnancy

### Autores

Rafael Brito Foureaux Ribeiro<sup>1</sup>

Sérgio Antônio Dias da Silveira Junior<sup>2</sup>

Cristiane Calaça Borges Silva<sup>3</sup>

Gisele Rodrigues Gontijo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Maria.

<sup>2</sup> Sociedade Brasileira de Nefrologia. Hospital Sancta Maggiore, São Paulo/SP.

<sup>3</sup> Faculdade Atenas.

### RESUMO

A síndrome de Gitelman (SG) é uma forma rara de nefropatia autossômica recessiva perdedora de sal, caracterizada classicamente por hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalciúria, alcalose metabólica e pressão arterial baixa. Fadiga, fraqueza muscular e paralisia muscular estão entre seus sintomas mais comuns. Além dos distúrbios eletrolíticos típicos, outros achados laboratoriais incluem a hiperreninemia e o hiperaldosteronismo secundário. Nefrocalcinose bilateral pode ocorrer. O tratamento consiste basicamente na reposição de potássio e uso de antagonistas da aldosterona. A melhor abordagem para gestantes portadoras de SG ainda está por ser definida. Entretanto, enfatiza-se a necessidade de suplementação dos íons, o controle do peso como ferramenta clínica de avaliação do balanço hídrico e a monitorização frequente do feto e dos níveis de líquido amniótico. O risco cirúrgico associado à cesariana em paciente com SG não está definido. Apesar dos riscos associados às crises sintomáticas de hipocalemia/hipomagnesemia, a SG apresenta bom prognóstico quando adequadamente tratada. A gravidez impõe a necessidade de controle mais intenso da doença, mas apresenta bom prognóstico para o binômio materno-fetal.

**Palavras-chave:** gravidez; hipopotassemia; síndrome de gitelman.

### ABSTRACT

Gitelman's Syndrome (GS) is a rare autosomal recessive salt-wasting nephropathy, classically characterized by hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalciuria, metabolic alkalosis and low blood pressure. Fatigue, muscle weakness and muscle paralysis are common symptoms. Besides the typical electrolyte disturbances, others laboratory findings include hyperreninemia and secondary hyperaldosteronism. Bilateral nephrocalcinosis may occur. The treatment consists of potassium replacement and use of aldosterone antagonists. The best approach to pregnant women with GS is yet to be defined. However, we emphasize the need for ions supplementation, weight control as a clinical tool for assessing the water balance, and frequent monitoring of the fetus and amniotic fluid levels. The surgical risk associated with cesarean section in a patient with GS is not yet defined. Despite the risks related to symptomatic episodes of hypokalemia/hypomagnesemia, GS has a good prognosis when treated properly. Pregnancy imposes the need for more intensive control of the disease, but has a good prognosis for the mother and neonate.

**Keywords:** gitelman syndrome; hypokalemia; pregnancy.

Data de submissão: 17/06/2014.

Data de aprovação: 27/09/2014.

### Correspondência para:

Rafael Brito Foureaux Ribeiro.  
Universidade Federal de Santa Maria.  
Av. Roraima, nº 1000, Cidade Universitária, Prédio 48, Bairro Camobi, Santa Maria, RS.  
CEP: 97105-900.  
E-mail: rafaelbnr@yahoo.com.br  
PROGEP/CQVS.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150040

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Gitelman (SG) é uma forma rara de nefropatia autossômica recessiva perdedora de sal, caracterizada classicamente por hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalciúria, alcalose metabólica e pressão arterial baixa.<sup>1,2</sup> Usualmente, a doença é causada por uma mutação no gene SLC12A3, o qual codifica o

cotransportador Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> (tiazídico-sensível), localizado na membrana apical do túbulo contorcido distal, causando redução da reabsorção de NaCl.<sup>1,3</sup>

Apresenta-se, a seguir, o relato de caso de uma jovem com SG manifestada na forma de paralisia flácida seguida de insuficiência respiratória aguda, seu processo de investigação e o acompanhamento da doença em gravidez subsequente.

## RELATO DO CASO

C.R.S., sexo feminino, 18 anos de idade, com história de dores musculares e parestesias intermitentes desde os 15, eventualmente acompanhadas de “sensação de paralisia muscular”, já havia procurado atendimento médico em diferentes ocasiões. Chegou a receber o diagnóstico de transtorno depressivo, sendo medicada com fluoxetina 25 mg/dia e bromazepan 2 mg/dia, os quais não proporcionaram controle das manifestações.

Em 16 de dezembro de 2010, às 13h10min, a paciente foi levada ao pronto-socorro queixando-se de mialgia difusa associada à sensação de perda global da força e parestesias, estas com predomínio em membros superiores. Relatou, ainda, a presença de dispneia e sensação de desmaio iminente. Após avaliação, recebeu diagnóstico de transtorno de ansiedade, sendo medicada com dipirona endovenosa e liberada para o domicílio.

A paciente retornou ao Pronto Atendimento no mesmo dia, às 16 horas, com piora progressiva da mialgia. O evento culminou em paralisia muscular difusa e subsequente parada respiratória. Procedeu-se a intubação orotraqueal de urgência e ventilação mecânica. Encaminhada ao CTI, a paciente permaneceu sob suporte ventilatório por dois dias. Os exames de admissão evidenciavam hipocalcemia grave, hipomagnesemia e alcalose metabólica (Tabela 1).

Após a alta hospitalar, a jovem iniciou acompanhamento dos níveis séricos de potássio, os quais apresentaram média de 2,8 mEq/ml, em uso de suplementação via oral de potássio (1200 mg/dia). Os níveis de magnésio também foram monitorados, tendo-se observado correção da magnesemia com suplementação oral do íon (3,0g/dia). A análise da capacidade de concentração urinária mostrou-se normal. Uma tomografia computadorizada de abdômen foi realizada e evidenciou nefrocalcinose medular bilateral. Suspeitou-se, então, de síndrome de Gitelman (SG). Uma avaliação subsequente dos níveis de aldosterona evidenciou hiperaldosteronismo (Tabela 2).

O quadro de fraqueza/paralisia muscular, associado à hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalose metabólica e hipocalciúria, além de nefrocalcinose medular bilateral, permitiu o diagnóstico presuntivo de SG. Exames moleculares não foram realizados. Iniciou-se tratamento empírico com espironolactona 25 mg/dia e indometacina 100 mg/dia, a princípio com melhora total do quadro clínico e laboratorial. Entretanto, houve necessidade de aumentos progressivos das doses de espironolactona (até 200 mg/dia) devido a eventuais recidivas dos sintomas.

Em janeiro de 2012, a paciente decidiu engravidar. Optou-se pela suspensão das medicações e início de cloreto de potássio 10% 10 ml 3x/dia. Entretanto, houve recrudescimento dos sintomas e reinternações por hipocalcemia (novos episódios de paralisia muscular difusa progressiva); aumentado o cloreto de potássio 10% para 20 ml, 4x/dia, com controle parcial do quadro clínico (Tabela 3).

Um parto cesáreo foi realizado às 34 semanas, sem intercorrências. O recém-nascido apresentava 2.670 gramas e Apgar 6; permaneceu em UTI neonatal por 14 dias, para complementação de maturação pulmonar, recebendo alta posterior em boas condições clínicas.

Após o término da gestação, foram reintroduzidas a espironolactona 100 mg/dia e indometacina 100 mg/dia, com nova estabilização do quadro.

## DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da SG variam quanto à idade de início, gravidade dos sintomas e anormalidades bioquímicas.<sup>1</sup> Há variação também na percepção dos pacientes quanto à intensidade dos sintomas, não havendo correlação precisa entre o grau das anormalidades bioquímicas e a gravidade das manifestações clínicas.<sup>4</sup> A paciente descrita referiu início dos

**TABELA 1** EXAMES DE ADMISSÃO AO CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA (NEGRITO: ALTERAÇÕES CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE GITELMAN)

	Ca <sup>++</sup>	Na <sup>+</sup>	Mg <sup>++</sup>	K <sup>+</sup>	Cr	Ur	pH	pCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub>
16/12(Admissão)	1,15	148	1,3	1,6	0,69	29	7,58	43	31
18/12(Após 48h)	1,2	150	1,8	4,4	0,6	56	7,48	35	30

**TABELA 2** EVOLUÇÃO DOS ELETRÓLITOS E DA ALDOSTERONA NO SEGUIMENTO AMBULATORIAL, NA VIGÊNCIA DE REPOSIÇÃO ORAL DE POTÁSSIO (NEGRITO: ALTERAÇÕES CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE GITELMAN)

	Aldost. (4-19 ng/ml)	Mg	K	Na	Ur	Ac. Uric	Ca (u24h)	Ac. Úrico (u24h)
Fev/11	38,6	1,2	3	144	34	6	100 (1,6 mg/kg)	300

**TABELA 3** SEGUIMENTO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE POTÁSSIO E OUTROS ELETRÓLITOS ANTES, DURANTE, E APÓS O PERÍODO DE GESTAÇÃO

	K	Mg	Ca	Creatinina	Ureia	Ac. Úrico
Mar/11	3,9	1,7	9,8	1	34	5,6
Jan/12	4,7	1,8	9,8	0,95	25	4,5
03/2012*	4,8	2	9,9	0,99	31	Nr
04/2012*	3,2	2	9,5	0,6	20	Nr
05/2012*	3,4	1,7	9,7	0,67	21	Nr
06/2012*	2,9**	1,9	9,7	0,5	30	4
07/2012*	3	2	9,9	0,7	24	Nr
08/2012*	3,7	1,8	9,6	0,58	26	Nr
09/2012*	3,7	1,8	9,8	0,62	18	Nr
10/2012*	2,7**	2	Nr	0,71	21	3,8
Jan/13	4	1,9	10	1,1	36	Nr
Mar/13	4,4	2	9,8	1,1	28	4,2

\* Período de gestação; \*\* Hipocalcemia grave (< 3,0 mEq/L).

sintomas por volta dos 15 anos de idade, com uma apresentação grave apenas aos 18 anos. Em geral, alterações clínico-laboratoriais raramente são vistas antes dos 5 anos e o diagnóstico é mais comumente realizado na adolescência e início da vida adulta.<sup>5</sup> Dados sugerem que os homens são mais gravemente afetados do que as mulheres, e a combinação de mutações presentes em cada alelo pode determinar a variabilidade do fenótipo.<sup>2</sup>

Fadiga, fraqueza muscular e paralisia muscular estão entre os sintomas mais comuns da SG e formam o quadro de abertura da paciente em questão.<sup>1,5</sup> Câibras e tetania são sintomas recorrentes e tendem a ocorrer na vigência de febre ou quando o magnésio extra é perdido devido a vômitos ou diarreia.<sup>6</sup> Menos frequentemente, os pacientes podem apresentar convulsões secundárias a alcalose metabólica e hipomagnesemia graves.<sup>5</sup> Além dos distúrbios eletrolíticos típicos, outros achados laboratoriais identificados na SG são a hiperreninemia e o hiperaldosterismo secundário. Raramente, os pacientes podem apresentar níveis normais de magnésio, dificultando ainda mais o diagnóstico.<sup>7</sup>

Outra manifestação da SG evidenciada neste caso é a nefrocalcinose bilateral. Esta alteração foi descrita inicialmente na síndrome de Bartter. Entretanto, estudos recentes sugerem que a maioria desses casos tratava-se na realidade de SG, uma vez que todos os pacientes apresentavam hipomagnesemia. Não há casos relatados de síndrome de Bartter e nefrocalcinose na ausência de hipomagnesemia. Tal qual na SG, a deposição de cristais pirofosfato de cálcio (CPFC)

pode ocorrer também em outras condições que levem a baixos níveis séricos de magnésio, como na síndrome do intestino curto e no uso de Tacrolimus. De fato, artropatia aguda secundária à deposição de CPFC (pseudogota) pode ocorrer como manifestação inicial ou ao longo da evolução da SG.<sup>3,8</sup>

Pesquisas recentes têm elencado diversas outras alterações na SG com impacto clínico ainda não definido. Uma coorte taiwanesa de 117 pacientes, por exemplo, sugeriu que pacientes portadores de SG possam apresentar risco aumentado para doença renal crônica e diabetes tipo 2.<sup>9</sup> Ainda, pesquisadores tchecos relataram caso de SG em criança de 18 meses, cuja apresentação deu-se por retardo do desenvolvimento psicomotor e fraqueza, havendo remissão do quadro com a terapia.<sup>5</sup>

Destaca-se na história clínica da paciente o diagnóstico inicial de transtorno psiquiátrico, tanto nas primeiras manifestações, aos 15 anos, como por ocasião da crise grave que gerou internação na unidade de terapia intensiva, aos 18 anos. A raridade da SG pode ajudar a explicar o ocorrido. Entretanto, a presença de dores e fraqueza musculares associadas à parestesia deveria levar prontamente a uma investigação de afecções musculoesqueléticas inflamatórias e não inflamatórias, incluindo a SG.<sup>3</sup>

Em conformidade com dados da literatura, a paciente apresentou melhora progressiva até a remissão dos sintomas com a reposição de potássio e magnésio associada ao uso de antagonistas da aldosterona em doses moderadas a altas.<sup>1,10</sup> O uso da indometacina frequentemente apresenta pouco benefício

na SG, devido aos níveis normais de prostaglandina E2 na doença, e geralmente não está recomendado. Entretanto, sua introdução no esquema terapêutico melhorou os resultados em alguns relatos. Uma série de três casos em crianças na Inglaterra evidenciou benefício tanto para o controle dos sintomas como para o crescimento dos pacientes.<sup>11</sup> Em relato de tratamento de paciente de 18 anos na Turquia, o controle dos níveis de potássio só foi normalizado após introdução de indometacina e triantereno.<sup>12</sup>

A melhor abordagem para gestantes portadoras de SG ainda está por ser definida. No caso em questão, a paciente apresentou piora clínica e laboratorial significativas por ocasião da suspensão da espirolactona e da indometacina, não alcançando controle igualmente eficaz dos distúrbios eletrolíticos apenas com suplementação oral de potássio. Embora uma boa evolução materno-fetal seja o desfecho mais frequente para as pacientes que conseguem adequado controle hidroeletrolítico durante a gestação, a SG pode acrescentar morbidade significativa, correlacionando-se a internações frequentes, a um risco aumentado de aborto espontâneo, oligoidrânio e restrição de crescimento intrauterino.<sup>13</sup> Desse modo, deve-se enfatizar a necessidade de suplementação dos íons, o controle do peso como ferramenta clínica de avaliação do balanço hídrico, e a monitorização frequente do feto e dos níveis de líquido amniótico.<sup>13,14</sup> A necessidade de intervenção cirúrgica para retirada do bebê coloca em questão a segurança perioperatória de pacientes com SG. No que tange à questão específica do parto cesáreo, desconhecemos estudos que avaliaram o risco periparto de mulheres portadoras de SG submetidas à cesariana. Entretanto, em uma série de cinco pacientes com SG submetidos a procedimentos de diferentes portes (mastectomia, artrodese de coluna, tireoidectomia, tonsilectomia e broncoscopia), nenhum apresentou anormalidades hidroeletrolíticas agudas ou complicações pós-operatórias, sugerindo que a doença seja um distúrbio brando quanto ao risco perioperatório, se adequadamente controlada.<sup>15</sup>

Apesar dos riscos associados às crises sintomáticas de hipocalemia/hipomagnesemia, a SG apresenta bom prognóstico quando adequadamente tratada. O diagnóstico preciso e precoce pode evitar situações críticas como aquelas vivenciadas pela paciente deste relato. Além disso, pode retardar ou prevenir a perda crônica da função renal. Embora raras, as nefropatias hipocalêmicas, dentre

elas a SG, podem ocasionalmente insinuar-se em cenário de pronto-atendimento na forma de quadros de paresia/plegia muscular generalizadas. A gravidez impõe a necessidade de controle mais intenso da SG, mas apresenta bom prognóstico para o binômio materno-fetal.

## REFERÊNCIAS

1. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, Berger L, Skorecki K, Magen D. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. *Endocrine* 2012;41:53-7. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-011-9556-0>
2. Roser M, Eibl N, Eisenhaber B, Seringer J, Nagel M, Nagorka S, et al. Gitelman syndrome. *Hypertension* 2009;53:893-7. DOI:<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127993>
3. Favero M, Calò LA, Schiavon F, Punzi L. Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Bartter's and Gitelman's diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:637-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.10.013>
4. Caiata-Zufferey M, Zanini CA, Schulz PJ, Syrén ML, Bianchetti MG, Bettinelli A. Living with Gitelman disease: an insight into patients' daily experiences. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3196-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs017>
5. Skalova S, Neuman D, Lnenicka P, Stekrova J. Gitelman syndrome as a cause of psychomotor retardation in a toddler. *Arab J Nephrol Transplant* 2013;6:37-9.
6. Knoers NV. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. *Pediatr Nephrol* 2009;24:697-705. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0968-x>
7. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, et al. Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:272-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03649.x>
8. Volpe A, Caramaschi P, Thalheimer U, Fava C, Ravagnani V, Bambara LM, et al. Familial association of Gitelman's syndrome and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease--a case report. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1506-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem184>
9. Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, Fang YW, Wu CJ, Tsai JD, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1478-82. PMID: 22679066 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1707>
10. Ito Y, Yoshida M, Nakayama M, Tsutaya S, Ogawa K, Maeda H, et al. Eplerenone improved hypokalemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Intern Med* 2012;51:83-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.5723>
11. Liaw CT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indomethacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81:508-10. DOI:<http://dx.doi.org/10.1136/adc.81.6.508>
12. Tuhta GA, Tuhta A, Erdogan M. Gitelman syndrome with mental retardation: a case report. *J Nephrol* 2010;23:617-8.
13. McCarthy FP, Magee CN, Plant WD, Kenny LC. Gitelman's syndrome in pregnancy: case report and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1338-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp688>
14. Rušavý Z, Hudec A, Karbanová J, Korečko V, Janů R, Kališ V. Gitelman syndrome in pregnancy--a severe hypokalemia with favorable perinatal prognosis. *Ceska Gynekol* 2012;77:421-3. PMID: 23116347
15. Farmer JD, Vasdev GM, Martin DP. Perioperative considerations in patients with Gitelman syndrome: a case series. *J Clin Anesth* 2012;24:14-8. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2011.04.009>