

Rosselló Aubach LI¹, Vélez Cedeño VK², Montalà Palou N¹, Conde Seijas M¹, Palliso Folch F¹

¹ Dirección Clínica del Aparato Locomotor - Hospital de Santa María de Lleida

² CAP Les Borges Blanques - Lleida

Síndrome de Gitelman y condrocalcinosis. Revisión de un caso clínico

Correspondencia: Lluís Rosselló Aubach - Hospital de Santa María de Lleida - Dirección Clínica del Aparato Locomotor - Avda. Rovira Roure, 44 - 25198 Lleida (España)

Correo electrónico: lrosello@gss.scs.es

Fecha de recepción: 06/05/2015

Fecha de aceptación: 19/06/2015

Resumen

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía de herencia autosómica recesiva que cursa, entre otras manifestaciones, con hipomagnesemia e hipocalciuria. Se presenta el caso de una paciente mujer de 68 años que acudió a consulta por artritis de grandes articulaciones en ausencia de otra sintomatología. En el estudio radiológico se observaron depósitos de pirofosfato cálcico en rodillas, sínfisis púbica y otras articulaciones. En la analítica destacaba hipomagnesemia e hipocalciuria compatibles con síndrome de Gitelman que se confirmó tras estudio genético.

Palabras clave: *síndrome de Gitelman, condrocalcinosis, hipomagnesemia.*

Gitelman syndrome and Chondrocalcinosis. A clinical case review

Summary

Gitelman syndrome is a tubulopathy of autosomal recessive inheritance which presents with, among other manifestations, hypomagnesemia and hypocalciuria. We present the case of a woman of 68 years of age who came for a consultation due to arthritis in the large joints, in the absence of other symptomatology. The X-ray study showed deposits of calcium pyrophosphate in the knees, pubic symphysis and other joints. Blood tests revealed hypomagnesemia and hypocalciuria compatible with Gitelman syndrome, which was confirmed following a genetic study.

Key words: *Gitelman syndrome, chondrocalcinosis, hypomagnesemia.*

Introducción

El Síndrome de Gitelman es una enfermedad que se transmite por herencia autosómica recesiva, y está causada por mutaciones del gen SLC12A3, localizado en el cromosoma 16q13, que codifica la síntesis del cotransportador Na⁺-Cl⁻ del túbulo contorneado distal¹, lo que produce un defecto en la reabsorción de sodio; a su vez, este aumento en la pérdida de sal origina una depleción moderada de volumen que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona². Es una tubulopatía caracterizada por hipomagnesemia, hipopotasemia con alcalosis metabólica e hipocalciuria. En la mayoría de los casos se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta, y tiene un curso más benigno que el conocido síndrome de Bartter³. La mayoría de los pacientes tienen tensión arterial baja o normal y pueden presentar signos de depleción de volumen⁴. Los niveles de prostaglandina E2 urinaria son normales. Es muy importante recalcar que la severidad de los síntomas no se relaciona con el patrón genotípico, y que tampoco hay una correlación con los hallazgos de laboratorio en estos pacientes. El diagnóstico diferencial debe realizarse con abuso de diuréticos o laxantes y pacientes con síndrome emético crónico^{5,6}. A pesar de que la asociación entre síndrome de Gitelman y condrocalcinosis es conocida desde hace ya algunos años, sólo en muy raras ocasiones la condrocalcinosis y la hipomagnesemia se presentan de manera conjunta, como ocurrió en nuestra paciente, debido a la acumulación de cristales de pirofosfato cálcico en las articulaciones estimulada por la hipomagnesemia.

Caso Clínico

Paciente mujer, de 68 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, que consultó por episodios repetidos de dolor e inflamación en ambas rodillas, atribuido hasta entonces a un proceso degenerativo, y que mejoraban con antiinflamatorios no esteroideos. Durante los últimos dos años también había presentado dolor en ambas muñecas y raquis cervical, de características mecánicas. No refería haber padecido episodios de diarrea ni vómitos, no consumía diuréticos ni ningún otro tipo de fármacos.

La exploración mostraba a una paciente con buen estado general, normohidratada, con una presión arterial de 120/80 mmHg. Del resto de la exploración destacaba el dolor y la limitación a flexo-extensión de la rodilla derecha con maniobras meniscales positivas, sin signos de derrame articular. En las manos mostraba signos degenerativos en articulaciones interfalángicas distales sugestivas de nódulos de Heberden.

En la analítica, el hemograma y fórmula fueron normales; los análisis bioquímicos mostraron los siguientes resultados: urea, 37 mg/dl; creatinina, 0,71 mg/dl; filtrado glomerular, >60 mL/min/1,73m²; calcio total, 9,45 mg/dl; fosfato inorgánico, 3,51 mg/dl; fosfatasa alcalina, 56 U/L; sodio (Na), 140 mEq/l; potasio (K), 3,4 mEq/l; TSH, 3,45 mU/L; PTH plasma, 2,9 pmol/L (1,6-6,9); 25-hidroxicolecalciferol, 30,9

ng/ml (30-100); fosfatasa alcalina ósea, 9,7 ug/L; magnesio (Mg), 0,54 mmol/L (0,66-0,99). En orina de 24 horas: proteinuria negativa; calciuria, 69,56 mg (100-250); fosfaturia, 588,30 mg; Mg, 1,31 mg/dL (1,7-5,7); fosfato en primera orina de la mañana, 15,9 mg/dL (40-136). Los reactantes de fase aguda, factor reumatoide, anticuerpo anticitrulinado y anticuerpos antinucleares (ANA, anti-ENA) fueron normales o negativos.

El estudio radiológico mostró calcificaciones de los meniscos de ambas rodillas con signos degenerativos añadidos (Figura 1), de sínfisis púbica, ambos carpos, en cartílago hialino de coxofemorales y también en metatarsofalángicas de primer dedo de ambos pies (Figura 2).

La resonancia magnético nuclear (RM) de rodilla derecha mostraba severos signos degenerativos de artrosis fémoro-rotuliana, fémoro-tibial interna y externa, con rotura degenerativa de ambos meniscos.

Se solicitó estudio genético molecular mediante amplificación PCR y secuenciación del gen SCL112A3, detectando homocigosis de la mutación c2576T>C(p.L859P) en el exón del citado gen y que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Gitelman.

El tratamiento fue de suplementos orales de magnesio a dosis variables según resultados analíticos de seguimiento, y colchicina 0,5 mg al día para evitar los episodios de pseudogota que venía padeciendo la paciente.

Discusión

El síndrome de Gitelman fue descrito por este mismo autor en 1966; es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva, resultante de la mutación del brazo largo del cromosoma 16 en el que se afecta el gen SLC12A3, que codifica para el cotransportador Na-Cl tiazida sensitivo en el túbulo distal. Su incidencia es de un caso por cada 40.000 personas⁷.

En la mayoría de casos los síntomas no aparecen antes de los seis años de edad, y la enfermedad es diagnosticada generalmente durante la adolescencia o en edad adulta con síntomas muy leves o incluso casos asintomáticos, y cuyo diagnóstico definitivo ha de ser a través de estudio genético, como en nuestra paciente⁸.

La fisiopatología del síndrome de Gitelman es la alteración de la función del cotransportador de ClNa sensible a tiazidas (TSC) que produce una reducción de la reabsorción tubular de cloro y sodio en el nefrón distal, originando una pérdida de sal y de agua, con la consiguiente hipovolemia. La reducción del volumen vascular activa el sistema renina-angiotensina, promoviendo un incremento de las concentraciones de renina y de aldosterona. Ésta, a su vez, favorece en el ducto colector cortical un incremento de la reabsorción de sodio en la membrana apical y una activación de la Na⁺-K⁺-ATPasa en la membrana basolateral. El incremento de la concentración de aldosterona estimula la H⁺-ATPasa de los ductos colectores corticales y medulares, causando un aumento de

la secreción de H^+ en la membrana apical. Al tiempo, la excreción urinaria de potasio se acrecienta, debido al incremento de la actividad en la membrana basolateral de la $Na^+K^+ATPasa$. Todo ello favorece la aparición de alcalosis hipopotasémica. El bajo contenido intracelular de sodio eleva la reabsorción tubular de calcio mediante la activación del intercambiador Na^+/Ca^+ basolateral, produciendo hipocalciuria. La magnesuria se incrementa al activarse el intercambiador Mg^{2+}/Na^+ , dada la existencia de un potencial negativo transepitelial, lo que conduce a la aparición de hipomagnesemia⁹.

Respecto a la función renal, se comprueba una disminución del umbral tubular renal para la reabsorción de magnesio sin afectación del $TmMg^2$. Estos datos son compatibles con el hecho de que la mayoría del magnesio filtrado es reabsorbido en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, y de que el túbulo distal sólo reabsorbe alrededor del 5% del magnesio filtrado. Los mecanismos de concentración y de acidificación están intactos. En la sobrecarga hidrosalina la reabsorción distal de cloro y de sodio está reducida¹⁰.

Los mecanismos moleculares que unen la hipomagnesemia a la condrocalcinosis no son del todo bien conocidos. Aunque sí que se sabe que el magnesio es un cofactor de muchas pirofosfatasas, como la fosfatasa alcalina, que permite, a su vez, la conversión de pirofosfato inorgánico en ortofosfato. El magnesio aumenta también la solubilidad de los cristales de pirofosfato cálcico. En estados de hipomagnesemia se altera esta solubilidad de la pirofosfatasa cálcica, tiene lugar la precipitación de los cristales a nivel articular produciendo crisis de pseudogota y se reduce también la disolución natural de estos cristales de pirofosfato cálcico^{11,12}.

En el síndrome de Gitelman los pacientes se encuentran con frecuencia asintomáticos, exceptuando la aparición de episodios recurrentes de debilidad muscular y tetania, que se pueden acompañar de dolor abdominal, vómitos y fiebre. Los intervalos de aparente salud pueden ser muy prolongados y el diagnóstico no suele establecerse hasta la edad adulta. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentan síntomas menores como

Figura 1. Radiografía de frente de ambas rodillas. Calcificaciones intraarticulares



Figura 2. Placa plantar de frente de ambos pies. Calcificaciones periarticulares metacarpofalángicas



apetito por la sal, fatiga, debilidad muscular, dolorimiento general, mareos, nicturia y polidipsia^{6,10}.

Nuestra paciente había presentado diferentes episodios de dolor e inflamación articular, en especial en ambas rodillas, aunque debido al hecho de añadirse artrosis evolucionada secundaria probablemente a la misma condrocalcinosis y rotura degenerativa de ambos meniscos en la rodilla derecha, no se sospechó su asociación a síndrome de Gitelman hasta observar niveles bajos de magnesio en sangre y de calcio en orina de 24 horas, que fue confirmado posteriormente por el estudio genético.

En el tratamiento del síndrome de Gitelman se ha demostrado la eficacia de la administración de sales de Mg de forma exclusiva (preferentemente el $ClMg$, que compensa las pérdidas urinarias tanto de Mg como de Cl), con normalización de los parámetros bioquímicos y remisión de la clínica. La corrección de la hipopotasemia se realiza de forma ocasional con la administración de sales de potasio.

Se reserva la indometacina o los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona o amiloride) a los casos más refractarios.

Con la presentación de este caso consideramos de importancia la determinación de los niveles de magnesio e iones en plasma, así como el calcio y el magnesio en orina de 24 horas, en todos aquellos pacientes con condrocalcinosis y en los que se sospeche hipomagnesemia, para excluir el síndrome de Gitelman.

Bibliografía

1. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249-60.
2. De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel L, Willems PH, Knoers NV, Bindels RJ. Functional expression of mutations in the human Na-Cl cotransporter: Evidence for impaired routing mechanism in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1442-8.
3. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, in hereditary hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
4. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:188-202.
5. González Domínguez J, Escudero Contreras A, Pérez Guijo V, Martínez Sánchez FG, Caracuel Ruiz MA, Collantes Estévez E. Condrocalcinosis e hipomagnesemia: evolución clínicoradiológica. *Reumatol Clin* 2008;4:37-9.
6. Puchades MJ, González Rico MA, Pons S, Miguel A, Bonilla B. Alcalosis metabólica hipopotasémica: a propósito de un síndrome de Gitelman. *Nefrología* 2004;24,Suppl III:72-5.
7. Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13-25.
8. Martín V, Lafarga M, García L, Rodrigo MD. Diagnóstico casual de un síndrome de Gitelman. *Semergen* 2014;40:95-8.
9. García Nieto V, Catambrana A, Müller D, Claverie-Martin F. Condrocalcinosis e Hipomagnesemia en un paciente portador del Gen cotransportador de una nueva mutación del CLNa sensible a tiazidas. *Nefrología* 2003;6:504-9.
10. Molina A, Mon C. Variabilidad Clínica del Síndrome de Gitelman. *Nefrología* 2006;26:504-6.
11. Richette P, Ayoub G, Lahalle S, Vicaut E, Badran AM, Joly F, et al. Hypomagnesemia associated with chondrocalcinosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2007;57:1496-501.
12. Caló L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in Bartter's and Gitelman's syndrome; review of the pathogenic mechanisms. *Am J Nephrol* 2000;20:347-50.