



ARTIGO ORIGINAL

PSEUDO GITELMAN NA GESTAÇÃO: REVISÃO DA LITERATURA**PSEUDO GITELMAN IN PREGNANCY: LITERATURE REVIEW**Leonardo da Silva Almeida ¹Cintia Krilow ²**RESUMO**

A Síndrome de Pseudo Gitelman é uma doença que cursa com anormalidades metabólicas semelhantes a Síndrome de Gitelman, contudo sem mutações genéticas em SLC12A3. As manifestações mais comuns são hipocalemia, alcalose metabólica, hipomagnesemia e hipocalciúria. Pode ocorrer por uso abusivo de laxantes/diuréticos, por vômitos provocados e frequentes, e também foi detectada em gestantes, apesar de pouco descrita. Objetivo: Revisar a literatura sobre Pseudo Gitelman na gestação. Métodos: Foi realizada uma busca eletrônica de artigos no banco de dados da PubMed e da BIREME no período de 2011 a 2021. Foram utilizados os termos “Pseudo Gitelman”, “Pseudo Gitelman Syndrome”, “Gitelman Syndrome” e “Pregnancy”. A seleção desses artigos foi por análise de conveniência pelos autores. Resultados: Foram encontrados 33 artigos na plataforma BIREME e 14 no PubMed. Após seleção de conteúdo, obteve-se um total de 18 artigos, sendo apenas 1 através do cruzamento de Pseudo Gitelman e gestação. Discussão: Mulheres grávidas podem manifestar a Síndrome Pseudo Gitelman em diferentes etapas da gravidez e necessitar de suplementação de potássio e magnésio. Alguns trabalhos relatam casos de grávidas com Síndrome de Gitelman sem análise genética, o que torna o diagnóstico incompleto. Uma vez que essas duas síndromes se confundem. Os dados clínicos e laboratoriais são essenciais no diagnóstico, porém excluir mutação é necessário. É possível que a Síndrome Pseudo Gitelman seja subnotificada, pois em vários casos a análise de mutação genética não é realizada. São escassas as publicações sobre esse tema, sendo necessárias mais pesquisas com enfoque no diagnóstico completo.

Descritores: “Pseudo Gitelman”, “Síndrome Pseudo Gitelman”, “Síndrome de Gitelman” e “Gestação”.

ABSTRACT

Pseudo Gitelman syndrome is a disease that progresses with metabolic abnormalities similar to Gitelman syndrome, however without genetic mutations in SLC12A3. The most common manifestations are hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesaemia and hypocalciuria. It can occur due to the abusive use of laxatives / diuretics, due to provoked and frequent vomiting, and it has also been detected in pregnant women, although it has been little described. Objective: To review the literature on Pseudo Gitelman in pregnancy. Methods: An electronic search for articles was carried out in the PubMed and

¹ Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/Minas Gerais, Brasil. E-mail: leouberaba@hotmail.com

² Unidade de Terapia Renal, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba/Minas Gerais, Brasil. E-mail: mariapaulafontes27@gmail.com



BIREME database from 2011 to 2021. The terms “Pseudo Gitelman”, “Pseudo Gitelman Syndrome” “Gitelman Syndrome” and “Pregnancy”. The selection of these articles was by convenience analysis by the authors. Results: 33 articles were found on the BIREME platform and 14 on PubMed. After content selection, a total of 18 articles were obtained, of which only 1 through the crossing of Pseudo Gitelman and pregnancy. Discussion: Pregnant women can manifest Pseudo Gitelman Syndrome at different stages of pregnancy and require supplementation of potassium and magnesium. Some studies report cases of pregnant women with Gitelman Syndrome without genetic analysis, which makes the diagnosis incomplete. Since these two syndromes are confused. Clinical and laboratory data are essential in the diagnosis, but excluding mutation is necessary. It is possible that the Pseudo Gitelman Syndrome is underreported, as in many cases the analysis of genetic mutation is not performed. There are few publications on this topic, and more research is needed with a focus on complete diagnosis.

Keywords: “Pseudo Gitelman”, “Pseudo Gitelman Syndrome” “Gitelman Syndrome” e “Pregnancy”.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Pseudo Gitelman (SPG) é uma doença que cursa com anormalidades metabólicas semelhantes a Síndrome de Gitelman (SG), contudo sem mutações genéticas em SLC12A3. A SG é uma doença **autossômica recessiva** causada por uma mutação no gene SLC12A3, o qual codifica o cotransportador Na⁺Cl⁻ (tiazídico-sensível), localizado na membrana apical do túbulo contorcido distal, causando redução da reabsorção de NaCl. Ela apresenta um conjunto característico de anormalidades metabólicas. Estas incluem hipocalemia, alcalose metabólica, hiperreninemia, hiperplasia do aparelho justaglomerular (a fonte da renina no rim), hiperaldosteronismo, hipocalciúria e pressão arterial normal ou baixa⁽¹⁾. Alguns pacientes também apresentam hipomagnesemia e/ou níveis elevados de prostaglandina E2 (PGE2)^(1,2,3,4).

A SPG apresenta as mesmas características clínicas da SG, porém a tubulopatia renal primária não é evidenciada. Ela pode ser decorrente de quadros de vômitos constantes, do uso excessivo de laxantes ou diuréticos, e ainda há caso descrito de manifestação da doença durante o período gestacional^(3,5). Além disso, a cessação das manifestações clínicas após a resolução da causa inicial da perda de eletrólitos, é um indício do diagnóstico de SPG⁽³⁾.

A prevalência da SG foi estimada entre 1 a 10 casos em 40.000⁽¹⁾, já na condição de SPG identificada na gestação, essa informação é incerta visto que alguns diagnósticos de SG no período gestacional são dados sem a identificação genética da mutação, podendo se tratar de um SPG⁽³⁾. Compreender a SG auxilia no melhor entendimento da SPG, pois o curso dessas doenças são muito semelhantes.

Alguns casos de hipocalemia na gestação tem sido associados a SG, contudo esses relatos de casos não realizaram a investigação de mutação do gene SLC12A3, causador da doença^(6,7,8). É importante suspeitar que quadros de distúrbios metabólicos em gestantes, que não são prévios a gestação



ou que cessaram após o parto podem estar relacionados ao diagnóstico de SPG⁽⁵⁾. Desse modo, é importante questionar qual conhecimento atual sobre a doença em gestantes, como é realizado seu diagnóstico, quais são as principais manifestações e seu manejo clínico. Pesquisas sobre SPG na gestação tornam-se relevantes diante de um tema pouco explorado e este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre a Síndrome de Pseudo Gitelman na gestação.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias. A presente revisão descreve os trabalhos que utilizaram o diagnóstico de Pseudo Gitelman em mulheres grávidas. Foi realizada uma busca eletrônica de artigos através do banco de dados da PubMed e da BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) no período de 2011 a 2021. Foram utilizados os termos “Pseudo Gitelman”, “Pseudo Gitelman Syndrome” “Gitelman Syndrome” e “Pregnancy” cruzando-os com os operadores “AND” e “OR”. A seleção desses artigos aconteceu por relevância do tema abordado, com enfoque na descrição da síndrome na gestação, manifestações clínicas, forma de diagnóstico, tratamento e evolução do quadro. Foram excluídos artigos que abordavam SPG em crianças, adolescentes e adultos, que não gestantes, bem como artigos que descreviam apenas a SG, em que há causa genética no desenvolvimento da doença. Por se tratar de artigo de revisão, em que não há discriminação na seleção de pacientes, assim como não houve a exposição a riscos desnecessários aos indivíduos, não foi necessário a obtenção de termo de consentimento.

Foram encontrados 33 artigos na plataforma BIREME e 14 no portal PubMed. Através de leitura dos artigos foram excluindo àqueles repetidos entre as plataformas, e que não se referiam ao quadro de SG, SPG e gestação. Foi necessário referenciar alguns artigos fora do tempo proposto para contextualizar os casos diagnosticados como SG, porém sem informações de testes genéticos. Obteve-se um total de 19 artigos e a descrição das informações mais importantes de cada um deles foi descrita no artigo.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

SG é uma doença autossômica-recessiva causada por mutações no gene SLC12A3 no cromossomo 16 (16q13), que codifica o transportador sódio-cloreto tiazídico-sensível, localizado nos túbulos contorcidos distal. A tubulopatia renal é decorrente da disfunção desse transportador, que desencadeia a perda de sal, e leva ao aumento de potássio e magnésio no duto coletor cortical. A hipocalemia é a manifestação clínica mais evidente, e pode estar associada a alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipocalciúria e ativação do eixo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sem hipertensão^(1,2,3,4,5).



A SPG possui as mesmas características clínicas da SG sem a tubulopatia renal primária causada pela mutação, e a fisiopatologia reversível da SPG tem sido considerada a característica clínica que as diferencia⁽⁵⁾. As manifestações clínicas podem variar de pacientes assintomáticas a quadros de lesão muscular, tetania, desejo por sal, sede, noctúria, parestesia e dor abdominal^(5,9).

As alterações clínicas que surgem são decorrentes de defeitos tubulares no transporte de cloreto de sódio, que parece semelhante ao observado com a ingestão crônica de um diurético tiazídico. Essa alteração tubular gera uma reabsorção prejudicada de cloreto de sódio e leva à depleção de volume e pode induzir a ativação do SRAA. Além disso, o hiperaldosteronismo secundário, aumento do fluxo distal e liberação de sódio aumenta a secreção de potássio e hidrogênio nos locais de secreção nos túbulos conectores e coletores, levando à hipocalemia e alcalose metabólica. A diluição da urina pode estar alterada, pois para que isso ocorra é necessário a função intacta tanto do ramo ascendente espesso da alça de Henle quanto do túbulo distal. E a excreção urinária de cálcio é normalmente reduzida, já o magnésio pode ser perdido e promover hipomagnesemia^(1,10,11).

Em mulheres a perda de potássio é mais acentuada, com maior necessidade de reposição de potássio e magnésio durante a gravidez. Isso pode estar relacionado aos efeitos dos hormônios sexuais femininos na expressão ou função do cotransportador Na-Cl⁽¹²⁾.

Portadores de SG apresentam taxas mais altas de excreção de sódio do que indivíduos normais, o que pode estar associado à ingestão elevada de sal auto-selecionada. A perda de sal provocada pela doença também leva a perda de volume inicial, o que culmina em adaptações hormonais (aumento da atividade do SRAA e redução da liberação de peptídeos natriuréticos) e promovem o controle entre a ingestão e excreção de sal⁽¹³⁾.

É de grande importância, que antes de concluir o diagnóstico de SG, outras causas de hipocalemia inexplicada e alcalose metabólica associada a uma pressão arterial normal ou baixa sejam excluídas. As manifestações que mais se assemelham a apresentação de SG são os vômitos repetidos e o uso indiscriminado de diuréticos. O princípio de investigação diagnóstica é geralmente feito com uma história cuidadosa, exame físico, medição da concentração de cloreto na urina e um exame de diurético na urina^(1,10,11,14).

A análise laboratorial de eletrólitos como sódio, potássio, magnésio e cálcio auxiliam no diagnóstico de SG e SPG, porém não as diferencia. Outro exame possível de ser feito é a análise da excreção fracionada de sódio e a excreção fracionada de cloreto, que avalia a perda urinária de eletrólitos, que nesses casos está aumentada. Na investigação diagnóstica, o padrão ouro para detectar a SG é a análise genômica do DNA e definição da mutação no gene SLC12A3. Nos pacientes com SPG essa mutação não é identificada. Contudo, alguns trabalhos relatam casos de SG em gestantes apenas com dados clínicos, laboratoriais e com a terapêutica aplicada^(4,6,7,8).



A taxa de filtração glomerular está elevada durante a gravidez, assim a hemodinâmica renal muda com o aumento do fluxo sanguíneo renal, associado ao aumento da reabsorção tubular para manter o equilíbrio eletrolítico fisiológico. O potássio e magnésio são eliminados pela urina em processos fisiológicos durante a gravidez, devido ao aumento dos níveis de aldosterona. E em grávidas saudáveis esse aumento da perda urinária é tolerado. Já nos casos de SG ou SPG pode haver uma perda descontrolada de potássio e magnésio. E a êmese gravídica e a demanda fetal por potássio podem intensificar mais a hipocalcemia. É importante que a terapia em grávidas tenha o objetivo de manter os níveis séricos de potássio e magnésio o mais próximo do normal e manter as gestantes assintomáticas, para evoluir com um resultado perinatal bem sucedido^(15,16).

Durante a gravidez, a reabsorção de sódio e a liberação de potássio aumentada acontecem pela ativação do eixo SRAA. Este potencial efeito caliurético pode ser bloqueado ou reduzido pelo antagonismo da progesterona sobre aldosterona. Já os estrogênios podem promover uma *up-regulation* nos transportadores Na-Cl sensíveis aos tiazídicos para conservar o sódio e o volume circulante durante a gravidez. Porém, em gestante com SG, este mecanismo protetor do transportador pode ser inadequado para compensar a retenção de sódio, resultando em um eixo SRAA ativado, que depleta potássio e o elimina no ducto coletor cortical e conseqüentemente provoca hipocalcemia^(5,12,17). O mesmo pode ser esperado para pacientes grávidas com SPG, mas sem a tubulopatia primária, o quadro é revertido ao final da gestação. Hiperêmese gravídica e a necessidade do feto por potássio também pode intensificar a hipocalcemia⁽⁵⁾.

O uso de repositores orais de potássio e magnésio são os tratamentos de primeira escolha, mas quando esses suplementos não obtêm resultados, os diuréticos poupadores de potássio podem ser uma opção. Algumas alternativas são a espironolactona, amilorida e eplerenona, que são drogas poupadoras de potássio⁽¹⁶⁾ (Çetik, 2019).

Na análise dos artigos identificados, houve apenas um que descrevesse a SPG na gestação e a confirmasse com a análise genética de investigação de mutação, que veio negativa. Trata-se de uma gestante de 32 semanas, sem relatos prévios de distúrbios eletrolíticos, proteinúria 2+/3+, com queixa de fadiga e fraqueza muscular por 2 semanas. Estudos laboratoriais revelaram as seguintes anormalidades: Hb: 7.6 g/dL, Ht: 22,2%, TGO: 102 Ui/L, CPK: 3.055 Ui/L, Mioglobina: 342 ng/mL, Ferritina: 11 ng/mL, Renina: 31 ng/mL/h e Aldosterona: 358 pg/mL, além de potássio 2,5 mEq/L, cálcio sérico 7,7 mg/dL e cálcio urinário 6 mg/dL. A paciente foi diagnosticada com hipocalcemia, rabdomiólise associada, e anemia por deficiência de ferro relacionada a gravidez. Como a paciente também apresentou complicação com alcalose metabólica, hipocalciúria, e ativação do eixo SRAA sem hipertensão a SG era suspeita. A análise genética não identificou mutação, assim a paciente foi diagnosticada com SPG. O tratamento foi feito com suplementação de potássio via oral e de ferro endovenoso. O parto foi com



40 semanas e a recém-nascida não apresentava qualquer alteração. As alterações eletrolíticas cessaram após o parto, e gradativamente a suplementação de potássio foi retirada⁽⁵⁾ (Yoshihara, 2015).

O diagnóstico e o manejo das pacientes grávidas com SPG ainda não está bem estabelecido, visto que o processo de identificação da doença ainda precisa ser mais aprofundado. O monitoramento frequente dos eletrólitos é essencial para evitar variações importantes dos seus níveis, e assim manter a gestante assintomática, bem como intervir em casos de descompensação, como nos quadros de vômitos constantes. Em casos mais delicados, é importante o monitoramento do crescimento fetal e da quantidade de líquido amniótico no terceiro trimestre^(14,18).

CONCLUSÃO

A SPG é uma tubulopatia renal secundária com características muito semelhantes a SG, contudo sem o defeito genético. A análise genética é fundamental para diferenciação das duas entidades, visto que análises clínicas e laboratoriais são similares. A conduta clínica diante do quadro, principalmente de hipocalcemia, é em grande parte, a mesma, mas o esclarecimento diagnóstico é necessário para posterior acompanhamento da paciente. É fundamental que a investigação de mutação seja realizada, para que mais casos de SPG sejam descritas e mais estudos aconteçam a cerca desse tema, e evite a subnotificação de casos.

REFERÊNCIAS

1. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. **Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.** *Kidney Int.* 2017; 91:24.
2. Masab M, Goyal A, Abrol S, et al. **Acquired Gitelman Syndrome Associated with Systemic Sclerosis.** *Cureus.* 2019; 11(1):e3923.
3. Mount D, Sayegh MH, Singh AK, editors. **Core concepts in the disorders of fluid, electrolytes, and acid-base balance.** New York (NK): 2013, Springer.
4. Koulouridis E, Koulouridis I. **Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes.** *World J Pediatr.* 2015 May;11(2):113-25.
5. Yoshihara M, Sayo A, Mayama M, et al. **Pseudo Gitelman syndrome associated with pregnancy.** *Obstet Gynecol.* 2015; 126 (4): 877-880
6. Jones JM, Dorrell S. **Outcome of two pregnancies in a patient with Gitelman's syndrome—a case report.** *J Matern Fetal Investig.* 1998;8:147-8.
7. Srinvas SK, Sukhan S, Elovitz MA. **Nausea, emesis, and muscle weakness in a pregnant adolescent.** *Obstet Gynecol.* 2006;107:481-4.



8. Daskalakis G, Marinopoulos S, Mousiolis A, et al. **Gitelman syndrome-associated severe hypokalemia and hypomagnesemia: case report and review of the literature.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1301–4.
9. Nakhoul F, Nakhoul N., Dorman E, et al. **Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update.** *Endocrine.* 2012; 41: 53-7.
10. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, et al. **Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics.** *Genet Med* 2016; 18:180.
11. Filippatos TD, Rizos CV, Tzavella E, et al. **Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities.** *Int Urol Nephrol.* 2018 Jan;50(1):91-96
12. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. **Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements.** *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1533–42.
13. Van der Merwe PD, Rensburg MA, Haylett WL, et al. **Gitelman syndrome in a South African family presenting with hypokalaemia and unusual food cravings.** *BMC Nephrol.* 2017 Jan 26;18(1):38.
14. Ribeiro RBF, Silveira Junior SAD, Silva CCB, et al. **Gitelman's Syndrome: from diagnosis to follow-up during pregnancy.** *J Bras Nefrol* 2015;37(2):264-267.
15. Talaulikar GS, Falk MC. **Outcome of pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report.** *Nephron Physiol* 2005; 101: 35-8.
16. Çetik S, Basaran NC, Ozisik L, et al. **Gitelman Syndrome Diagnosed in a Woman in the Second Trimester of Pregnancy.** *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019 Apr 24;6(4):001100.
17. Moustakakis MN, Bockorny M. **Gitelman syndrome and pregnancy.** *Clin Kidney J* .2012;5:552–5.
18. Elbouajaji K, Blanchier D, Pourrat O, et al. **Management of Gitelman syndrome during pregnancy reporting 12 cases.** *Nephrol Ther.* 2018 Dec;14(7):536-543.