

DISCUSSIÓ CAS CLÍNIC ACADÈMIA SCEN

Dra. Maria Teresa Julián Alagarda

Resident d'Endocrinologia i Nutrició
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

28 de Gener del 2010

CAS CLÍNIC: Resum (I)

- Dona 65 anys
- Sense AF d'interès

☐ **ANTECEDENTS PERSONALS:**

- Hipertensió arterial de llarga evolució amb tractament amb ARA-II. 1 mes abans hidroclorotiazida (dosi?). Eco renal i Eco-doppler normal.
- Dislipèmia tipus IIa amb tractament dietètic.
- Síndrome ansiós-depressiu (?).
- Episodi suggestiu de tetània als 52 anys (?).

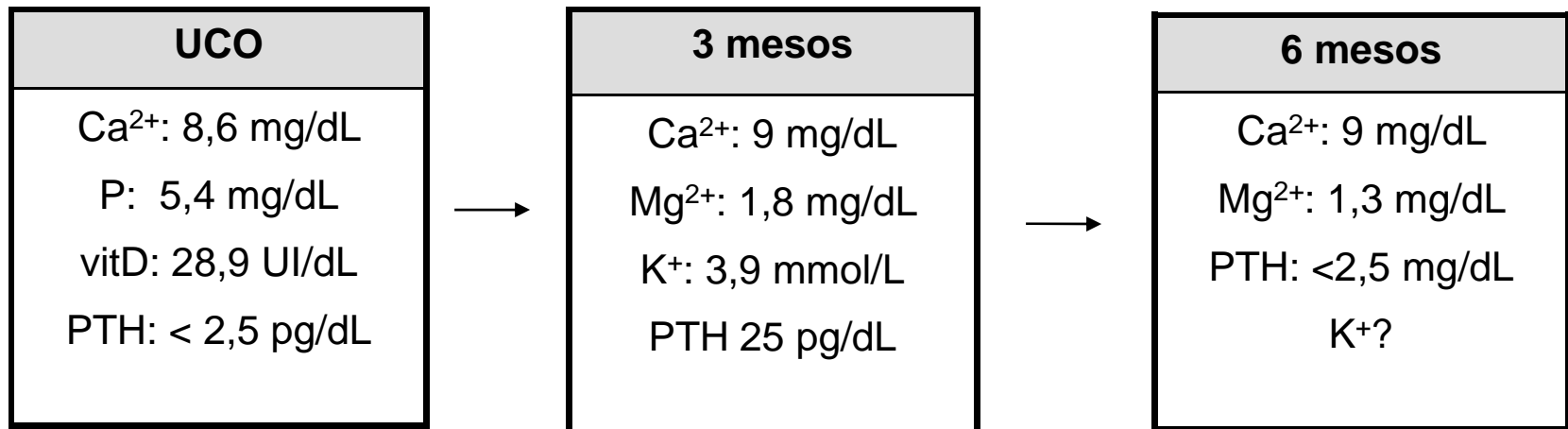
CAS CLÍNIC: Resum (II)

❑ **MOTIU DE CONSULTA** ⇒ Tetània amb sudoració i mareig

- TA 134/70 mmHg. ECG: QT llarg
- Analítica urgent:
 - Hipocalcèmia i hipomagnesèmia greu
 - Hipopotassèmia moderada
 - GSA: alcalosi metabòlica compensada

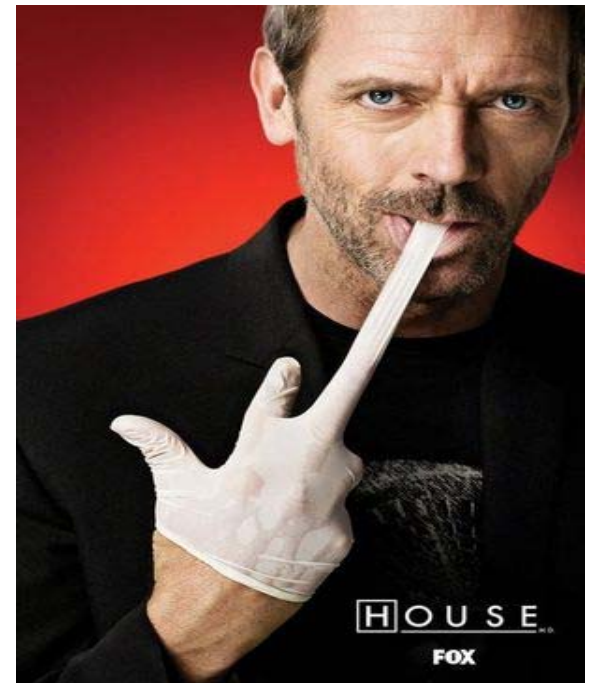


TVMS + ICE (FE 40%)





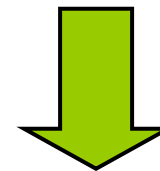
Diagnòstic ??



Hipocalcèmia

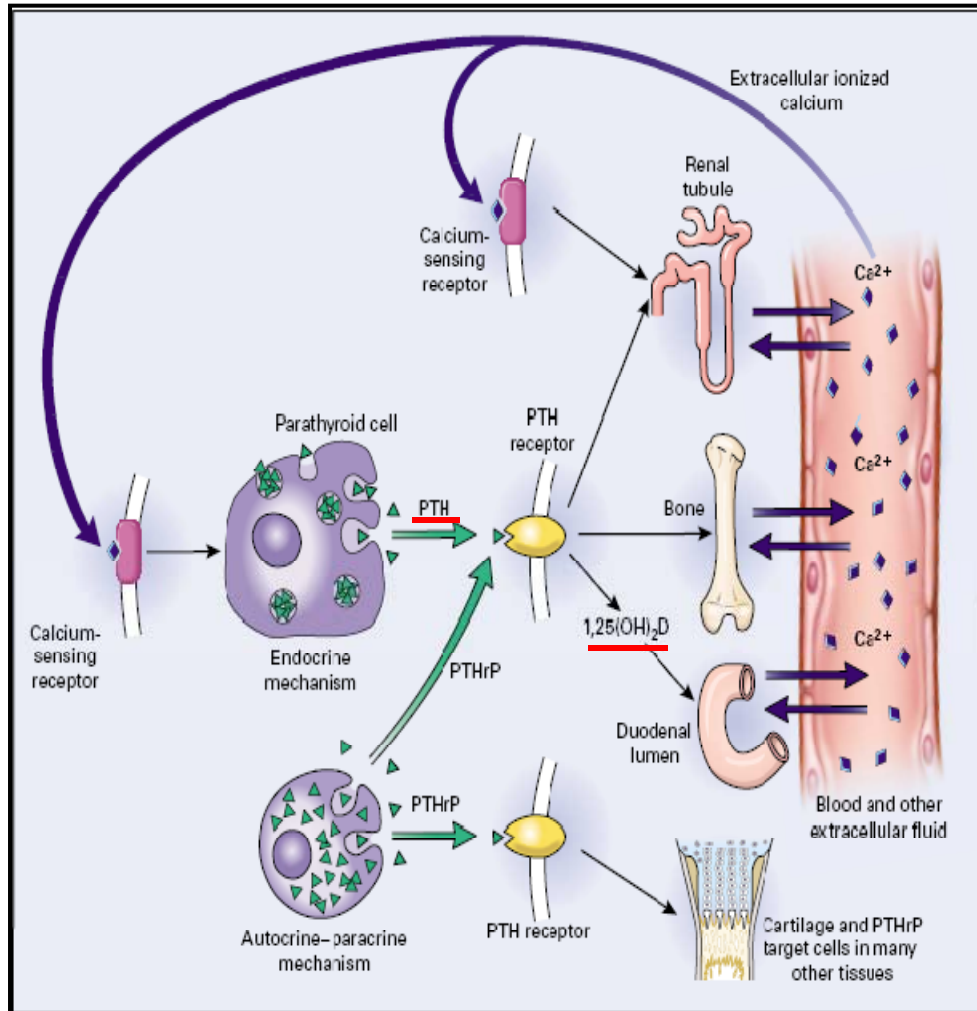
HOMEOSTASI DEL CALCI

- PTH
- Vitamina D
- Fosfat - Calci

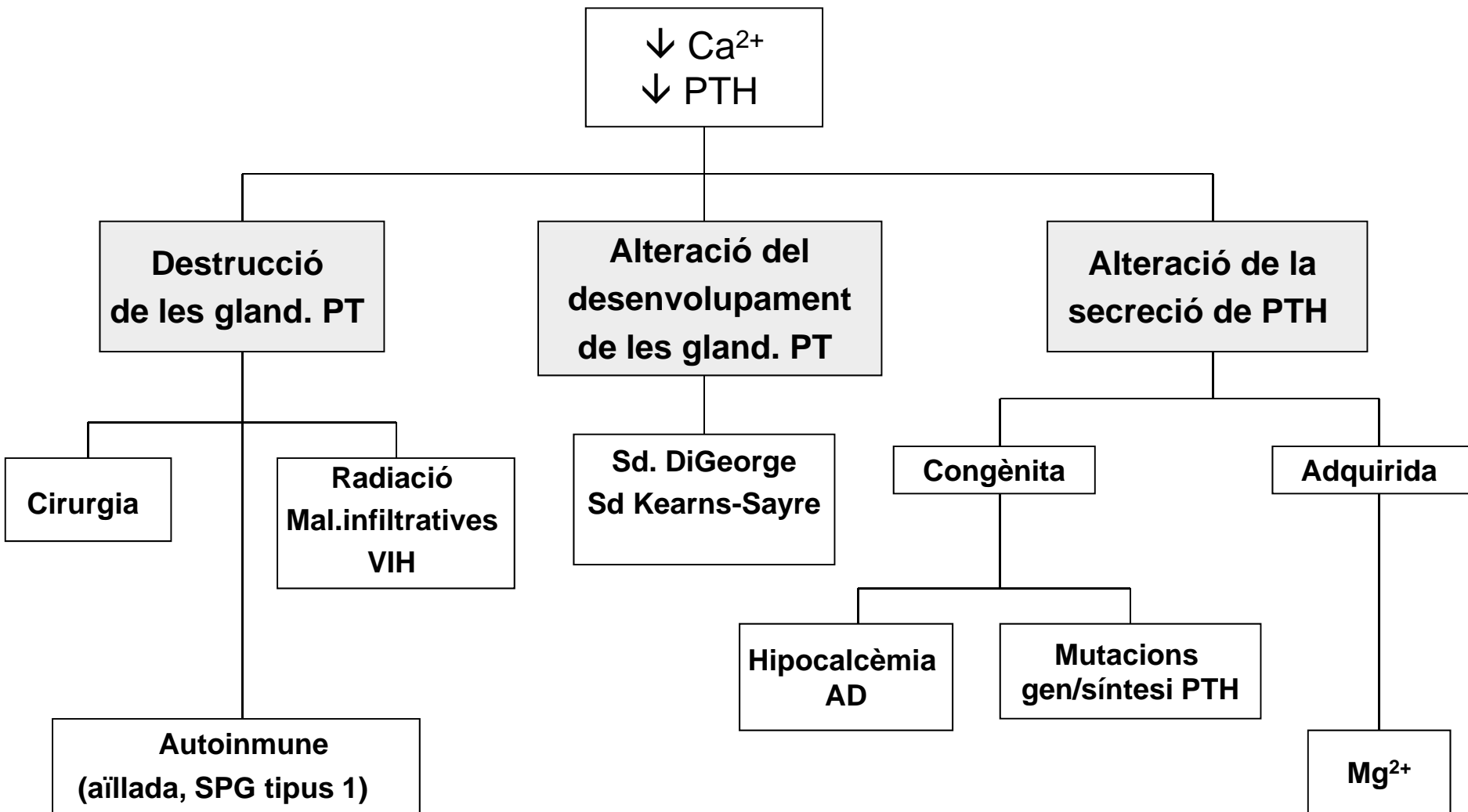


Hipocalcèmia

- PTH indetectable
- Vitamina D normal



Causes d'hipocalcèmia amb PTH baixa (I)



Causes d'hipocalcèmia amb PTH baixa (II)

1. DESTRUCCIÓ DE LES GL. PARATIROÏDALS

- ❑ **Cirurgia:** tiroïde, paratiroïdes o radical de coll No AP de IQ
- ❑ **Autoimmunitària:** deficiència aïllada o Sd. Pluriglandular autoimmunitari tipus 1.
2 mecanismes:
 - Anticossos antiparatiroïdals
 - Anticossos- CaSR
- ❑ **Altres**
 - Radiació
 - Malaties infiltratives
(granulomatoses, M1, metalls) Eco cervical N
 - VIH

No AF (AR)
Infància/Adolescència
No altres manifestacions
Eco cervical normal
PTH normal (3 mesos)

2. ALT. DESENVOLUPAMENT DE GL. PARATIROÏDALS

- Sd. DiGeorge, Sd. Kearns-Sayre...

Infància
No altres manifestacions
Eco cervical normal

Causes d'hipocalcèmia amb PTH baixa (III)

3. ALTERACIÓ DE LA SÍNTESI I SECRECIÓ DE LA PTH

Mutacions gen PTH o síntesi PTH (preproPTH a PTH)

Infància

Mutacions en el receptor sensible al calci (CaSR)

▪ Hipocalcèmia familiar amb hipercalciúria (AD)

- Assimptomàtics
- Herència AD
- Hipocalcèmia lleu
- Concentració sèrica de PTH normal (baixa)
- Hipercalciúria amb nefrolitiasi recurrent
- Hipomagnesèmia

▪ Esporàdica

Hipomagnesèmia/Hipermagnesèmia

No AF (AD)
HipoCa²⁺ severa
Eco renal normal
Tractament:
diurètics tiazídics

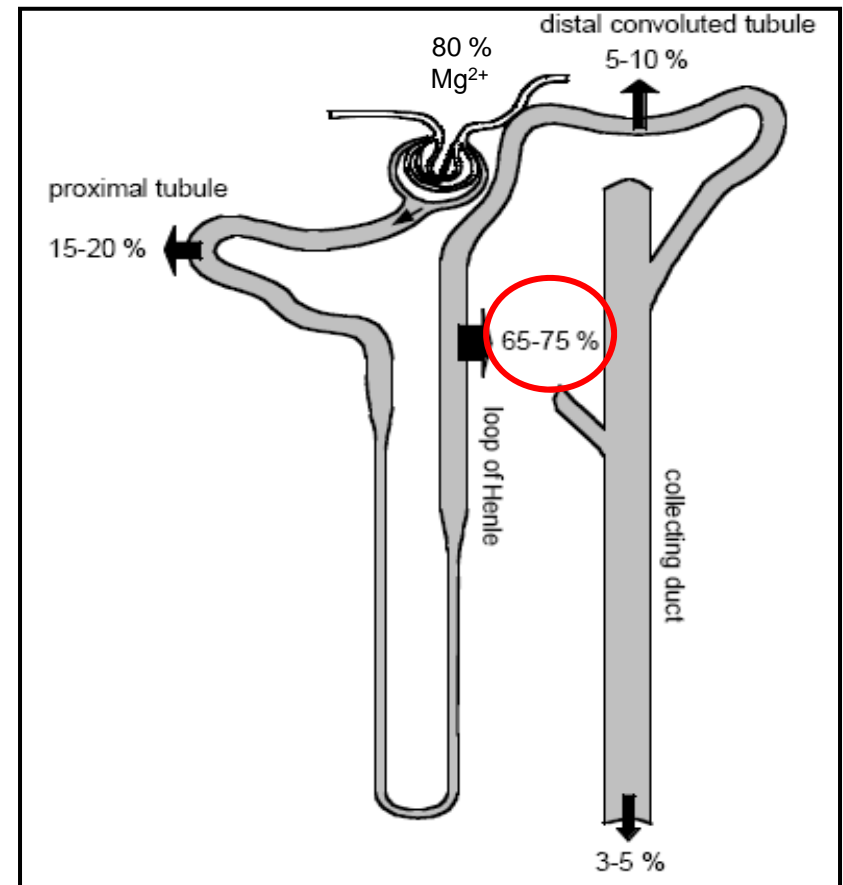


Hipomagnesèmia

- Concentració plasmàtica de $Mg^{2+} < 1,7$ mg/dL
- 2º catió més abundant en el compartiment intracel·lular (99% Mg^{2+} corporal: 60% l'os)
- Paper en la funció neuromuscular i és essencial en processos enzimàtics (ATP, DNA, RNAm)

□ HOMEOSTASI DEL Mg^{2+}

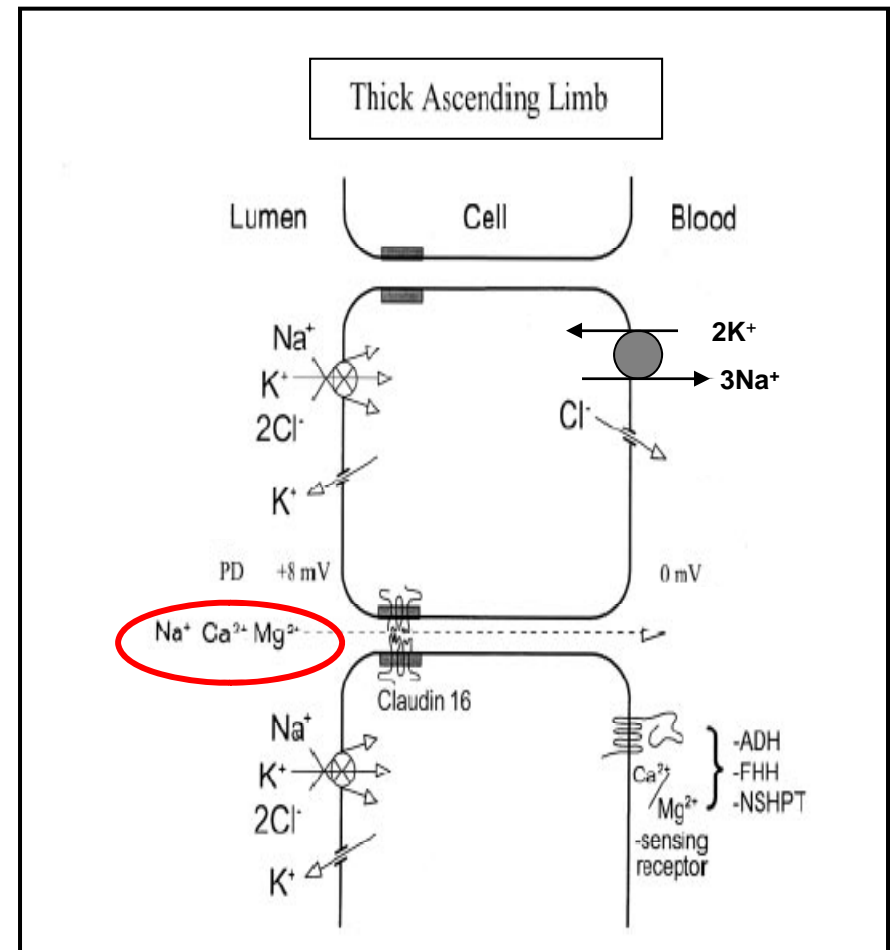
- Equilibri entre absorció intestinal i excreció renal
- Intestinal: 50% del Mg^{2+} de la dieta s'absorbeix en el tracte GI (jejú proximal i íli) mitjançant el canal TRPM6 (*transient receptor potencial melastatin*)
- Renal: Absorció del 95% filtrat



Hipomagnesèmia: Transport tubular (I)

NANSA DE HENLE

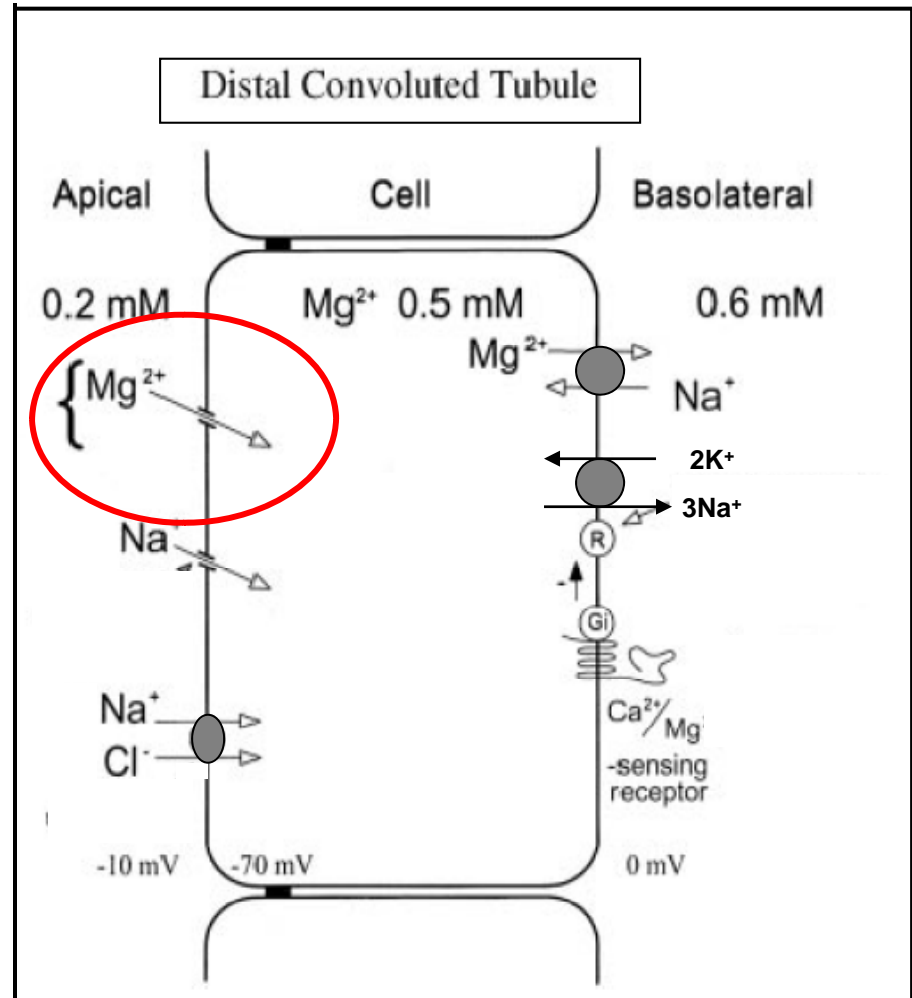
- El 65-75% del Mg^{2+} filtrat
- Difusió passiva a través de l'espai paracel·lular
- Proteïna claudina 16 o paracel·lina (unions intercel·lulars estretes)
- Alteració de la reabsorció del Mg^{2+} :
 - ✓ Voltatge transepitelial (ex: diürètics de nansa)
 - ✓ Permeabilitat de l'espai intercel·lular



Hipomagnesèmia: Transport tubular (II)

TÚBUL CONTORNEJAT DISTAL

- El 5-10% del Mg^{2+} filtrat
- Paper rellevant en la excreció urinària final de Mg^{2+}
- Difusió activa mitjançant el canal de Mg^{2+} TRPM6
- Transport a nivell de la membrana baso-lateral (?)
 - ✓ Mecanisme d'intercanvi dependent del Na^+



.....



.....

Hipomagnesèmia: Signes i símptomes (I)

❑ Afectació neuromuscular : TETÀNIA



- Parestèsies, enrampades musculars, espasme carpopedal
- Signes de Trousseau i Chvostek positius
- Debilitat generalitzada, fatiga, anorèxia
- Estupor i coma
- Depressió, deliri i psicosi

❑ Afectació cardiovascular



- Alteracions del ECG \Rightarrow QT allargat (\downarrow : hipoMg²⁺, hipoCa²⁺ o hipoK⁺)
- Arritmies ventriculars (\downarrow : TVMS) : Torsade de Pointes
- Depressió de la funció sistòlica e IC
 - ✓ \downarrow : FE 40% (hipocinèsia global) \Rightarrow FE normal

H
I
P
O
C
A
L
C
È
M
I
A



Hipomagnesèmia: Signes i símptomes (II)

❑ Alteracions hidroelectrolítiques

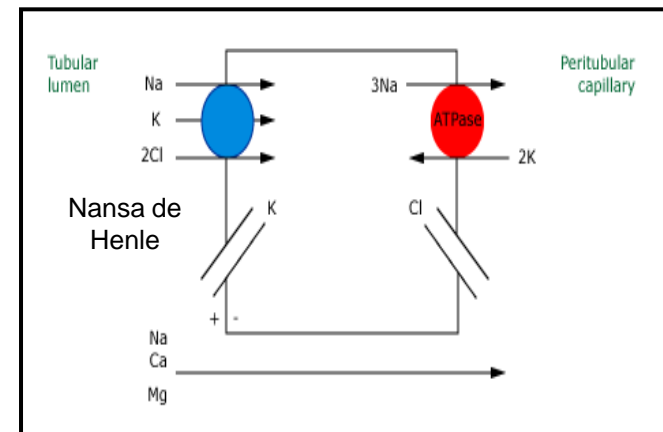
1. HIPOCALCÈMIA (↓ Ca^{2+} : 5,3 mg/dL)

- Signe clàssic de la hipomagnesèmia severa ($\text{Mg}^{2+} < 1,2$ mg/dL)
- Mecanisme multifactorial:
 - ⇒ Disminució de la secreció de PTH (CaSR)
↓ PTH < 2,5 pg/dL
 - ⇒ Resistència perifèrica a la acció de la PTH
 - ⇒ Déficit de 1-25 hidroxicolecalciferol (?)

PTH normal/ baixa

2. HIPOPOTASSÈMIA (↓ K^+ : 2,84 mmol/L)

- 40-60% casos
- Augment de la secreció de K^+
- Refractària a tractament



Hipomagnesèmia: Causes

2.-ALTERACIÓ DE LA REABSORCIÓ TUBULAR RENAL DE MAGNESI

TUBULOPATIES HEREDITÀRIES

Síndrome de Bartter

Síndrome de Gitelman

Hipocalcèmica AD

HipoMg amb HTA/DLP

HipoMg familiar amb hipercalciúria

MALALTIA RENAL ADQUIRIDA

Malaltia túbulointersticial

Necrosi tubular aguda

Transplantament renal

Postobstrucció

FÀRMACS

Etanol

Diurètics d'asa, tiazídics i osmòtics

Cisplatí

Ciclosporina

Aminoglucòsids

Anfotericina B

Digoxina

ANOMALÍES ENDOCRINO-METABÒLIQUES

Expansió de volum del LEC

Hiperaldosteronisme (primari, secundari)

Hipoparatiroidisme

SIADH

Diabetes Mellitus

Hipercalcèmia

Hipertiroïdisme

Acidosis metabòlica

ALTRES


Lesió cerebral aguda

Hipotèrmia

Hipopotassèmia i alcalosi metabòlica: Causes

HIPOPOTASSÈMIA	ALCALOSI METABÒLICA
TUBULOPATIES HEREDITÀRIES <u>Síndrome de Bartter</u> <u>Síndrome de Gitelman</u>	TUBULOPATIES HEREDITÀRIES <u>Síndrome de Bartter</u> <u>Síndrome de Gitelman</u>
FÀRMACS <u>Diürètic d'asa i tiazídics</u> Amfotericina B	FÀRMACS <u>Diürètic d'asa i tiazídics</u>
ENDOCRINO-METABÓL <u>Hiperaldosteronisme</u> (primari, secundari) Acidosi metabòlica (CAD) Hipomagnesèmia	ENDOCRINO-METABÓL <u>Hiperaldosteronisme</u> (primari, secundari) Hipercalcèmia Hipopotasèmia

Tabla I. Principales causas de alcalosis metabólica

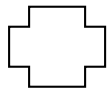
<p><i>Con cloro urinario disminuido (< 15 mEq/l):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pérdidas digestivas de hidrogeniones: vómitos o aspiración nasogástrica. Alcalosis post-hipercapnia. Efecto tardío de diuréticos. Algunas diarreas específicas: clorurorrea congénita, adenoma veloso de colon. Penicilina o carbenicilina intravenosas a altas dosis. 	
<p><i>Con cloro urinario elevado (> 15 mEq/l):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Con tensión arterial normal. <ul style="list-style-type: none"> Efecto actual de diuréticos. Síndrome de Bartter. Síndrome de Gitelman. Alcalosis por realimentación. Hipopotasemias severas (< 2 mEq/l). - Con tensión arterial elevada. <ul style="list-style-type: none"> Hipermineralcorticismo. Síndrome de Liddle. Regaliz. 	

Nefrología. 2004

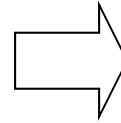


En resum.....

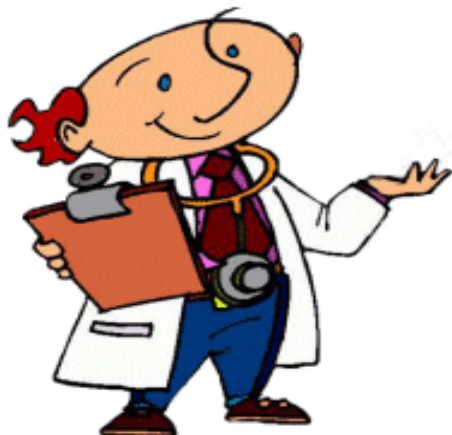
HTA



HipoMg²⁺
HipoCa²⁺
HipoK⁺
Alcalosi metabòlica
PTH indetectable



1. Hipoparatiroidisme primari
2. Hipermineralcortisolisme
3. Diurètics tiazídics
4. Tubulopatia hereditària



1. Hipoparatiroidisme primari idiopàtic

DIAGNÒSTIC INICIAL

A FAVOR	EN CONTRA
Hipocalcèmia	TAC cranial: absència de calcificacions gg basals
Hipomagnesèmia Hipopotassèmia	Eco-cervical normal
	Alcalosi metabòlica
PTH baixa	PTH normal (3 mesos)

2. Hipermineralcortisolisme

👤 HIPERTENSIÓ ARTERIAL + HIPOPOTASÈMIA

Ratio ALD/ARP

ALD ↑
ARP ↑

ALD ↑
ARP ↓

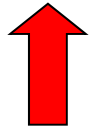
ALD ↓
ARP ↓

Hiperaldosteronisme
secundari

Hiperaldosteronisme
primari

Altres mineralcortisolismes

Diürètics



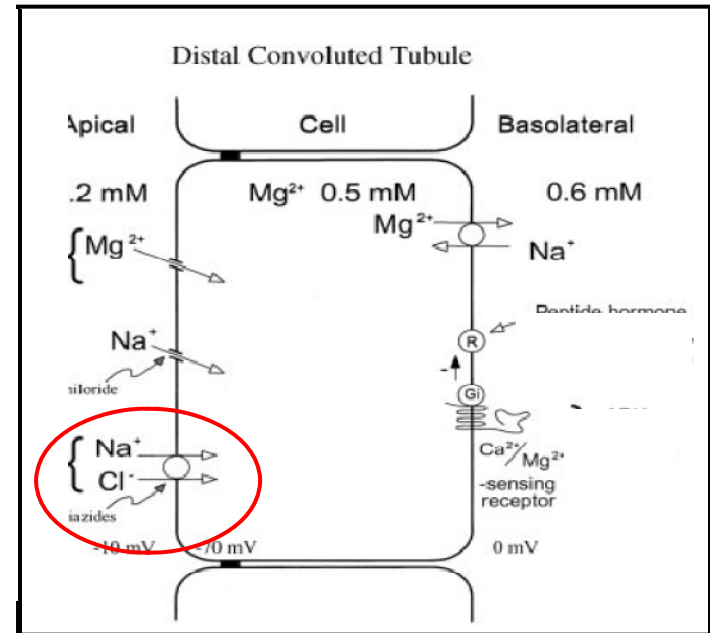
A FAVOR	EN CONTRA
HTA renovascular	Lleu i controlada (ARAI + tiazídics)
Hipopotasèmia	Ecocardiograma: no HVI
Alcalosi metabòlica	Aldosterona normal (ARP?)
Hipomagnesèmia	Natremia normal
Hipocalcèmia	Lleu

HSC
S.Cushing
Sd. Liddle...

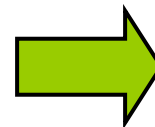
CONFIRMAR :
Sobrecàrrega salina

3. Diürètics tiazídics

- Mecanisme d'acció: disminuir l'absorció de Na^+ en el TCD mitjançant la inhibició del cotransportador NaCl
- Efecte en el transport del Mg^{2+}
 1. Aguda \Rightarrow \uparrow reabsorció
 2. Crònica \Rightarrow \uparrow excreció
 - ✓ Hiperaldosteronisme
 - ✓ Hipopotassèmia



A FAVOR	EN CONTRA
Relació causa – efecte	Episodi de tetània
Hipopotassèmia	Lleu
Alcalosi metabòlica	Aldosterona normal (ARP?)
Hipomagnesèmia	Lleu



**INGESTA SUBREPTÍCIA
TUBULOPATIA HEREDITÀRIA**

4. Tubulopatia hereditària (I)

DEFECTE PRIMARI DEL TRANSPORT TUBULAR DEL Mg^{2+}

Malaltia	Gen	Proteïna
Sd. Gitelman	SLC12A3/AR	NCC
HipoMg^{2+} familiar amb hipercalciuria i nefrocalcinosi	CLDN16/AR CLDN19/AR	Claudina – 16 Claudina -19
Deficiència aïllada de Mg^{2+} AD	FXYD2/AD	Na^+/K^+ ATPasa (subunitat γ)
Deficiència aïllada de Mg^{2+} AR	EGF/AR	FGE
HipoMg^{2+} familiar amb hipoCa^{2+}	TRPM6/AR	Canal TRPM6

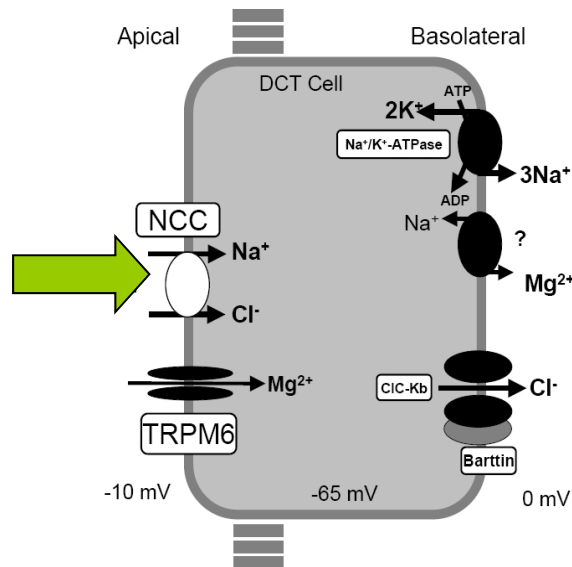


NEONATAL/INFÀNCIA

4. Tubulopatia hereditària (II)

SD. GITELMAN

- Tubulopatia AR
- Mutació en el gen SCL12A3 que codifica el cotransportador NaCl en TCD (cr16q13)
- Descrites > 140 mutacions.
- 1% heterocigòtics.
- Variabilitat fenotípica intra e inter familiar



ALTERACIONS IÒNIQUES

- Hipomagnesèmia
- Hipocalciúria
- Hipopotassèmia i alcalosi metabòlica (hiperaldosteronisme secundari)

CLÍNICA ⇨ Adolescència/Edat adulta

- Episodis de tetània (parestèsies bucals) o debilitat muscular
- Fatiga, vertígen
- Condrocalsinosi
- ECG: QT llarg (50%)

4. Tubulopatia hereditària (III)

SD. GITELMAN

A	Hipomagnesèmia
	Hipopotassèmia
F	Alcalosi metabòlica
	Episodi de tetània
A	Parestèsies peribucals
V	ECG: QT llarg
O	Relació diüretic tiazídic
R	

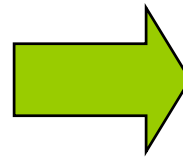
E	HTA
N	No antecedents familiars
C	Edat (dona 63 anys: 2005)
O	Aldosterona normal (ARP?)
N	
T	
R	Hipocalciúria
A	

Coexistence of normotensive primary aldosteronism in two patients with Gitelman's syndrome and novel thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter mutations

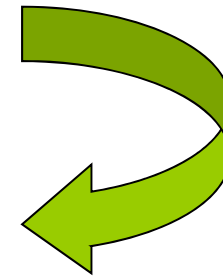
EJE. 2009



Possible diagnòstic.....



DIÜRÈTIC TIAZÍDIC



**INGESTA SUBREPTÍCIA
SD. GITELMAN**

Proves complementàries a sol·licitar

1. Determinació de $Mg^{2+}/Ca^{2+}/Na^{+}/K^{+}$ en una mostra d'orina de 24 hores o calcular la $EFMg^{2+}$ en una mostra aïllada
 - Excreció fraccional de $Mg^{2+} < 3\%$ o $> 1 \text{ mmol/L} \Rightarrow$ pèrdua renal de Mg^{2+}
2. Clorur en sang i orina
3. Renina i activitat-renina plasmàtica
4. Determinació de diürètic en orina
5. Estudi genètic

**MOLTES GRÀCIES
PER LA SEUA AMABLE ATENCIÓ**

