

PRESENTACIÓN DE CASO

Hospital de Trauma y Emergencias "Dr. Federico Abete". Argentina.



Dificultad respiratoria como manifestación inicial de pseudohypoaldosteronismo en neonato

Breathing difficulty as the initial manifestation of pseudohypoaldosteronism in neonate

MD. Luis Enrique Boni¹, MD. Yanina Vanesa Fortini²

Resumen:

El pseudohipoaldosteronismo (PHA), es una enfermedad genética poco frecuente en la infancia caracterizada por pérdida hidrosalina e hiperkalemia asociados a niveles anormalmente elevados de renina y aldosterona. Es causada por una alteración en el receptor de la aldosterona que produce una insuficiente respuesta incluso con niveles elevados de la misma. Se presenta el caso de un neonato que ingresa con un cuadro de dificultad respiratoria, asociado a hiponatremia e hiperkalemia severa con niveles elevados de 17-hidroxi-progesterona, renina y aldosterona. Este cuadro presenta como principal diagnóstico diferencial la hiperplasia suprarrenal congénita con alteraciones electrolíticas similares, lo que hace difícil su reconocimiento en primera instancia.

Palabras clave: Pseudohipoaldosteronismo; aldosterona; renina; hiperkalemia; hiponatremia.

Abstract:

The pseudohypoaldosteronism (PHA) is a rare genetic disease in the childhood characterized by hydrosaline loss and hyperkalemia associated with abnormally high levels of renin and aldosterone. It is caused by an alteration in the aldosterone receptor that produces an inadequate response even at high levels of it. The case of an infant who was admitted with symptoms of respiratory distress associated with hyponatremia and severe hyperkalemia with elevated 17-hydroxy-progesterone, renin and aldosterone. This disease presents the main differential diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with similar electrolyte abnormalities, making it difficult to recognize at first instance.

Key words: Pseudohypoaldosteronism; aldosterone; renin; hyperkalemia; hyponatremia.

¹Médico Pediatra. Médico de guardia de la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Hospital de Trauma y Emergencias "Dr. Federico Abete". Email: frontkammerater@hotmail.com

²Médica pediatra, especialista en Terapia Intensiva Pediátrica. Jefa del servicio de cuidados intensivos pediátricos. Hospital de Trauma y Emergencias "Dr. Federico Abete". Email: yaninafortini@hotmail.com

Introducción

La hiponatremia y la hiperkalemia pueden presentarse en el contexto de un amplio espectro de enfermedades renales y endocrinológicas. Una de ellas, el pseudohipoaldosteronismo (PHA) es un síndrome poco frecuente de características clínicas variadas, que resulta de la falta de respuesta de los órganos efectores a la acción de la aldosterona, provocando síntomas similares a su déficit, aún con niveles anormalmente altos de la misma.¹

En este artículo, presentaremos un paciente de 8 días de vida que debuta con hiperkalemia severa, hiponatremia y acidosis metabólica, con diagnóstico presuntivo inicial de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), hasta la posterior confirmación diagnóstica de PHA tipo I.

Caso clínico

Ingresa al servicio de terapia intensiva un paciente de 8 días de vida por cuadro de dificultad respiratoria con requerimientos de oxígeno por máscara con reservorio. Como antecedentes perinatológicos de importancia es un recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional, Apgar vigoroso. Embarazo no controlado. Padres sanos, no consanguíneos. Serologías maternas negativas del tercer trimestre de gestación.

En la exploración física se aprecia ictericia de piel y mucosas por lo que se realiza determinación de bilirrubina plasmática (bilirrubina total 22,21 mg/dl; directa 0.7 mg/dl) con criterio para luminoterapia. No se observan anomalías en los genitales externos. Al cuarto día de internación presenta apnea súbita que no recupera con boldeo manual, por lo que se decide la intubación orotraqueal e ingreso a asistencia respiratoria mecánica. El episodio se interpreta en un primer momento de causa infecciosa por lo cual se toman muestras de cultivos (hemocultivos, urocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo y virológico de secreciones nasofaríngeas) e inicia tratamiento antibiótico endovenoso empírico. A las 72 horas, se obtienen resultados negativos de cultivos.

A su ingreso el laboratorio evidencia hiponatremia (134 mmol/l) e hiperkalemia (6.3 mmol/l), sin alteraciones de la función renal. Con resultados pendientes de pesquisa neonatal de enfermedades endócrino-metabólicas, se sospecha inicialmente HSC. Se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 60 mg/m2/día y aporte de sodio vía oral 6 mmol/kg/día. Por persistencia de las alteraciones hidroelectrolíticas, se interconsulta con servicio de endocrinología, solicitando al sexto día de internación los siguientes estudios hormonales:

Adrenocorticotrofina (ACTH) 5.1 pg/ml (VR: hasta 46 pg/ml)

Aldosterona >1780 pg/ml (VR: hasta 160pg/ml)

Cortisol >75 ug/ml (VR: 5-22 ug/dl)

17-hidroxi progesterona 7.3 ng/ml (VR: 0.4-3.3 ng/ml)

Renina plasmática >500 uUI/ml (VR: 2.8-39.9 uUI/ml)

Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) 62 ug/ml (VR: <20 ug/ml)

Delta 4-androstenediona >10 ng/ml (VR: 34+/-11 ng/dl)

Testosterona 1.36 ng/ml (VR: 1.3+/- 0.2 ug/ml).

Por presentar hiponatremia, hiperkalemia con hiperaldosteronismo e hiperreninemia se aproxima al diagnóstico de pseudohipoaldosteronismo tipo I. Se agrega al tratamiento fludrocortisona 50mcg c/12hs vía oral para aumentar actividad mineralocorticoide. El paciente continúa con hiperkalemia persistente (Figura 1), con alteraciones en el electrocardiograma, de difícil manejo que requiere resinas de intercambio iónico (Ca++/K+), bicarbonato de sodio, gluconato de calcio, insulina y diuréticos perdedores de potasio.

A las dos semanas de internación presenta distensión abdominal, enterocolitis necrotizante con perforación del colon a nivel del ángulo hepático debiendo ingresar a quirófano para realizar hemicolectomía derecha e ileostomía. Fallece al mes de su ingreso al servicio de terapia intensiva como consecuencia de una infección a foco enteral, sin haber podido normalizar los valores de electrolitos plasmáticos.

Discusión

El pseudohipoaldosteronismo (PHA), es una enfermedad hereditaria poco frecuente en la infancia. Fue descrita por primera vez en 1958 por Cheek y Perry¹ quienes describen la enfermedad en un lactante, con pérdida urinaria de sal y resistencia a los mineralocorticoides. Desde ese entonces se han reportado varios casos con manifestaciones clínicas variadas.

La aldosterona es un potente mineralocorticoide que interviene en el balance hidrosalino y la regulación de la presión sanguínea. Los principales efectores de la aldosterona son el receptor de mineralocorticoides (MR) y el canal epitelial de sodio (ENaC). La aldosterona se une al MR citoplasmático, el cual desencadena una cascada de señales que culminan en el aumento de la actividad del ENaC. Las mutaciones tanto en el MR como en el ENaC, alterarían este proceso con la consecuente aparición de PHA tipo I.²

Clínicamente el cuadro se caracteriza por la falta de respuesta a la aldosterona, presentando tres alteraciones fundamentales: hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica, asociada a hipovolemia y a niveles anormalmente elevados de renina y aldosterona en plasma.

El PHA puede clasificarse en dos tipos:

El PHA tipo I se caracteriza por la presencia de anomalías en la aldosterona ó por insensibilidad de sus receptores. El PHA tipo II presenta alteraciones en la reabsorción de sodio y cloro a nivel renal, causando un aumento compensador de la aldosterona que resulta insuficiente a pesar de encontrarse conservada la respuesta a la misma.

A su vez, el PHA tipo I debe diferenciarse en dos formas clínicas y genéticamente diferentes^{3,4}: múltiple, con patrón de herencia autosómico recesivo; y la forma renal, con patrón de herencia autosómico dominante. La forma más frecuente, la renal, se caracteriza por la presencia de hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. Su presentación clínica es heterogénea, abarcando desde casos asintomáticos hasta formas graves con pérdidas severas de electrolitos. Se ha demostrado que esta forma está causada por mutaciones en el gen NR3C2 que codifica el receptor de los mineralocorticoides, ocasionando su falta de respuesta. Esta resistencia se encuentra aisladamente en riñón, por lo que en general la presentación es con una pérdida moderada de sodio. Habitualmente estos pacientes

requieren dosis más bajas de suplemento de sodio y normalizan los electrolitos hacia el primer año de vida, posiblemente por el aumento de la concentración de sodio en la dieta.

La forma múltiple, mucho más rara que la anterior, se caracteriza por la resistencia periférica en diferentes tejidos. En las membranas epiteliales del riñón, pulmón, colon, glándulas exocrinas, piel y folículo piloso se encuentra presente el ENaC.² Mutaciones de este canal son las responsables de dicha variante. La presentación clínica depende de un transporte alterado de sodio en los órganos con este receptor anómalo y la consiguiente pérdida de sodio en orina, saliva, heces y sudor (generando dificultades en el diagnóstico diferencial con fibrosis quística). La elevación de renina y aldosterona responden a una contracción sostenida del volumen del líquido extracelular. Su pronóstico es peor que la forma renal debido a que las pérdidas de electrolitos son mayores. Puede ocurrir la muerte por shock tras el nacimiento. La remisión espontánea no ha sido documentada y los pacientes requieren continuar la reposición de sodio durante toda su vida.

En algunos casos como el paciente que presentamos, pueden manifestarse además de las alteraciones hidroelectrolíticas, episodios de taquipnea y fiebre simulando infecciones respiratorias.^{5,6} Es necesario establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de pérdidas de sodio, como por ejemplo la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma perdedora de sal, el hipoaldosteronismo, la secreción inadecuada de hormona antidiurética, la deficiencia de cortisol, fibrosis quística, el síndrome perdedor de sal central, nefropatías, entre otros.⁷ (Cuadro 1)

El tratamiento del pseudohipoaldosteronismo consiste en la reposición de volumen y las correcciones del medio interno. El aporte de sodio es fundamental, aunque habitualmente los requerimientos disminuyen con la edad aún ante la persistencia de los niveles plasmáticos elevados de renina y aldosterona.

La hiperplasia suprarrenal congénita es la principal causa de deshidratación, hiponatremia e hiperkalemia severa en pacientes recién nacidos, siendo imperiosa la determinación de 17-hidroxiprogesterona. Sin embargo, es inusual su presentación con hiperkalemia severa y trastornos del ritmo cardíaco si no es acompañada de otros factores que aumenten los niveles de potasio, tales como el aporte exógeno, la insuficiencia renal ó la hemólisis.⁸ En nuestro paciente, la 17-hidroxiprogesterona se encontraba por encima de los valores habituales para la edad, siendo este el principal diagnóstico presuntivo al inicio. Sin embargo, este aumento puede deberse a una respuesta adrenal normal al estrés. En este caso, la severidad de su evolución clínica y la falta de respuesta a la terapia con corticoides, fueron los que permitieron establecer la sospecha de PHA tipo I previo a los resultados de los estudios hormonales.

El pseudohipoaldosteronismo tipo II (PHA II) es una forma hereditaria de hipertensión familiar caracterizada por la asociación de hipertotassemia e hipertensión arterial, acidosis hiperclorémica, niveles reducidos de renina, sin alteraciones en la función renal. La aldosterona puede encontrarse en valores normales o ligeramente aumentados. Es también denominado síndrome de Gordon, por ser este quien lo caracterizó en 1970.⁹ Se considera que el síndrome de Spitzer-Weinstein (ó síndrome del "shunt" de cloro) es la forma de presentación temprana de esta enfermedad, a la que se asocia retraso del crecimiento y debilidad muscular.¹⁰

La anomalía causante se encuentra en la mutación de los genes que regulan los cotransportadores de Na-Cl y Na-K-Cl y el canal de potasio en el túbulo contorneado distal. Estas mutaciones se traducen en un aumento de la reabsorción de NaCl, lo que conlleva una disminución en la secreción de K. El tratamiento con minerales corticoides es inefectivo. Sin embargo, los pacientes responden bien a la terapéutica con diuréticos tiazídicos junto a una dieta baja en sodio.

Conclusiones

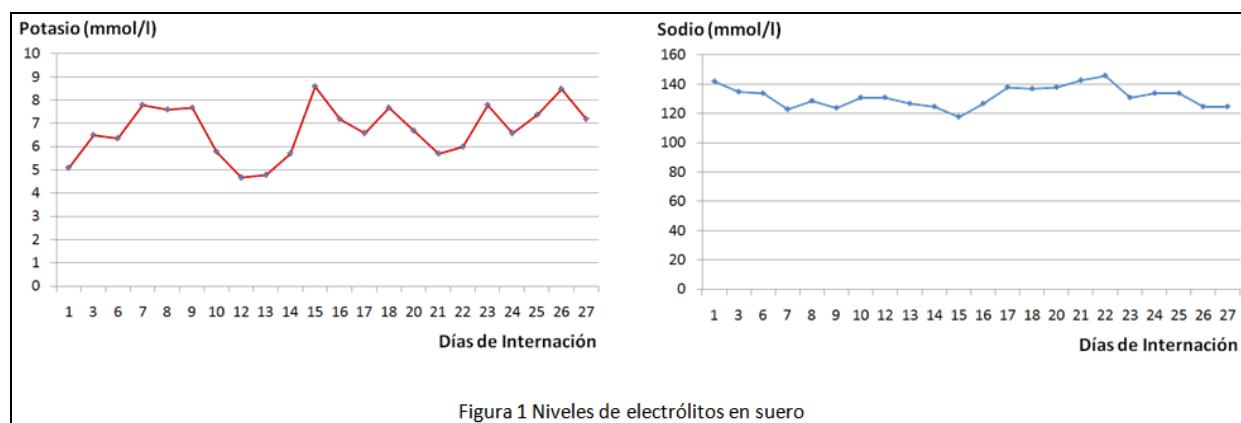
Nuestro paciente presentó un cuadro de PHA tipo I particularmente severo, con hiponatremia e hiperkalemia grave que requirieron manejo intensivo. Es imprescindible el diagnóstico temprano para instaurar oportunamente el tratamiento adecuado. Al ser el PHA tipo I una enfermedad rara, desde su descripción en 1958, existen muy pocas publicaciones actualizadas y faltan datos epidemiológicos en la comunidad científica que permitan entender en profundidad su patogenia y sus diferentes manifestaciones clínicas.

Referencias Bibliográficas

1. Cheek DB, Perry JA. A salt wasting syndrome in infancy. Arch Dis Child 1958; 33: 252-256.
 2. Rodríguez-Soriano J, Bases moleculares del Pseudohipoaldosteronismo, An Esp Pediatr. 2001, 54:31-35.
 3. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple organ defects. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:936-944.
 4. Lee SE, Jung YH, Han KH, Lee HK, Kang HG, Ha Is, Choi Y, et al. A case of pseudohypoaldosteronism type 1 with a mutation in the mineralocorticoid receptor gene. Korean J Pediatr. 2011;54: 90-3.
 5. Kerem E, Bistritzer T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, et al. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. N Engl J Med. 1999;341:156-62.
 6. Hanukoglu A, Bistritzer T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased sweat and saliva electrolyte values and frequent lower respiratory infections mimicking cystic fibrosis. J Pediatr. 1994;125: 752-5.
 7. García GL, Giménez LA, Camacho DJA, López CF, Guardia SE. Review of pseudohypoaldosteronism. Apropos of a clinical case in a 2-month-old girl. An Esp Pediatr 1984;21: 602-609.
 8. Bahareh S, Moriarty MW, Cadnapaphorchai MA. Case report: severe neonatal hyperkalemia due to pseudohypoaldosteronism type 1. Curr Opin Pediatr. 2009;21:269-71.
 9. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey GK, O'Halloran MW. Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. Aust Ann Med 1970; 4:287-294.
 10. Spitzer A, Edelmann CM Jr, Goldber g L, Henneman PH. Short stature, hyperkalemia, and acidosis: a defect in renal transport of potassium. Kidney Int 1973;3: 251-257.
-

Anexos:

Figura 1. Niveles de electrolitos en suero.



Cuadro 1. Etiología de hiperpotasemia e hiponatremia en neonatos

	Aldosterona	Renina	Cortisol
<i>Pseudohipoaldosteronismo</i>	<u>Elevada</u>	<u>Elevada</u>	<u>Normal</u>
Hipoaldosteronismo hiporeninémico	Descendida	Descendida	Normal
Hipoadrenocortisolismo	Descendida	Elevada	Normal
Hiperplasia Suprarrenal Congénita	Descendida	Elevada	Descendida
Enfermedad renal	Elevada	Elevada	Normal

Recibido: 23 de junio de 2015

Aprobado: 20 de agosto de 2015

Luis Enrique Boni. Hospital de Trauma y Emergencias "Dr. Federico Abete". Argentina. Dirección electrónica: frontkammerater@hotmail.com

Los autores no declaran ningún conflicto de interés. Ambos autores participan de manera equitativa en la redacción del artículo.