

MEDICINA FETAL Y NEONATOLOGÍA

Seudohipoaldosteronismo tipo I múltiple: presentación neonatal y seguimiento

M.^a Cristina de Frutos Martínez, M.^aD. Elorza Martínez, Sofía Salas Hernández, Pilar García Sánchez, Enrique Jaso Cortés, Jesús Pérez-Rodríguez y José Quero Jiménez

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 47-51)

El pseudohipoaldosteronismo (PHA) tipo I múltiple es un síndrome de resistencia mineralocorticoide, de herencia autosómica recesiva, que afecta a túbulo renal, glándulas salivales y sudoríparas y mucosa del colon.

Caso 1. Recién nacida con hermana que falleció a los 10 días de vida con hiperpotasemia. A los 7 días de vida presenta deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipernatriuria. El diagnóstico se basó en la presencia de aldosterona en plasma, actividad de renina plasmática (ARP) y eliminación de sal en sudor muy elevadas. Preciso rehidratación y tratamiento con sal, bicarbonato, resinas de intercambio iónico y dieta pobre en potasio. Durante el primer año de vida requirió hospitalización por descompensaciones repetidas. Tras 7 años de evolución, aún precisa suplementos de sal y bicarbonato y resinas de intercambio iónico. El desarrollo psicomotor y el crecimiento son adecuados.

Caso 2. Recién nacida de 8 días con antecedente de consanguinidad en la familia materna. Al ingreso presenta deshidratación severa con hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipernatriuria, con aldosterona, ARP y sal en sudor muy elevados. Precisa rehidratación, suplementos de sal y bicarbonato y resinas de intercambio iónico. Permanece ingresada durante 6 meses por descompensaciones múltiples, siendo posible posteriormente control ambulatorio. Al año de edad, la curva de peso y el desarrollo psicomotor son adecuados.

Conclusiones. Se debe sospechar PHA I múltiple en recién nacidos con síndrome pierde-sal e hiperpotasemia, sin virilización, hiperpigmentación ni déficit glucocorticoide, que no responde al tratamiento con mineralocorticoides. La labilidad en el primer año de vida obliga al ingreso hospitalario prolongado. A edades posteriores es susceptible de control ambulatorio.

Palabras clave:

Seudobiperaldoesteronismo. Aldosterona. Resistencia a la aldosterona. Pérdida de sal. Hiperkaliemia. Recién nacido.

MULTIPLE TYPE I PSEUDOHYPOALDOSTERONISM: NEONATAL MANAGEMENT AND OUT-COME

Multiple type I pseudohypoaldosteronism (PHA-I) is an autosomal recessive condition with multiple target-organ unresponsiveness to aldosterone, manifested early after birth with severe salt-wasting and hyperkalemia.

Case 1. Female infant born at term after an uneventful pregnancy. One female sibling died in the first week of life with hyperkalemia. The diagnosis of multiple PHA-I resulted from a picture of dehydration, hyperkalemia and hyponatremia with increased plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone and sweat electrolytes. The treatment consisted of salt and sodium bicarbonate supplements, restricted potassium intake, cation exchange resins and high fluid intake. During first year she was hospitalized for severe salt-losing crises. At 7 years of age, she needs salt and sodium bicarbonate supplements and cation exchange resins. She has a normal growth and neurodevelopment.

Case 2. Seven-day female newborn with consanguinity in maternal family. Pregnancy and delivery were uncomplicated. On admission she was severely dehydrated with hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis and elevated PRA, plasma aldosterone and sweat electrolytes. She remained hospitalized for six months and she was dependent on high amounts of salt and sodium bicarbonate supplements, fluid intake and cation exchange resins. Growth and neurodevelopment are normal.

Conclusions. Multiple PHA-I may be suspected in a newborn with salt-loss and hyperkalemia without glucocorticoid defect. The frequent episodes of dehydration during the first year of life require long hospitalization. The improvement with age make possible an ambulatory control after the first year of life.

Key words:

Pseudohypoaldosteronism. Aldosterone. Aldosterone resistance. Salt loss. Hyperkalemia. Newborn.

Correspondencia: Dra. C. de Frutos Martínez. Unidad de Neumología, Críticos y Urgencias. Servicio de Pediatría. Hospital Aránzazu. P.º Dr. Begiristain, s/n. San Sebastián. Guipúzcoa. Correo electrónico: aneumoin@chdo.osakidetza.net

Recibido en septiembre de 1999.
Aceptado para su publicación en noviembre de 1999.

INTRODUCCIÓN

El seudohipoaldosteronismo (PHA) tipo I es un síndrome de resistencia tisular a la aldosterona que puede afectar exclusivamente al túbulo renal (forma renal) o también a las glándulas salivales y sudoríparas y a la mucosa del colon (forma múltiple). La herencia es autosómica dominante en el PHA tipo I renal, y recesiva en el PHA tipo I múltiple, siendo esta última la forma más severa e infrecuente¹. El defecto patogénico es desconocido, pero, al menos en la forma múltiple, parece heterogéneo y a nivel posreceptor²⁻⁶.

El PHA tipo I múltiple se presenta clínicamente en los primeros 10 días de vida con deshidratación hiponatrémica severa, acidosis metabólica e hiperpotasemia, hipernatriuria, hipopotasuria y alcaluria, en ausencia de signos de insuficiencia glucocorticoide. La aldosterona en plasma y la actividad de renina plasmática (ARP) están enormemente elevadas y no hay respuesta a los mineralocorticoides exógenos. El tratamiento es la administración de suplementos de sal y bicarbonato. La labilidad de estos pacientes durante el primer año de vida obliga al ingreso hospitalario prolongado, con múltiples reingresos posteriores, siendo incierto el pronóstico a largo plazo¹.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Recién nacida a término, con somatometría al nacimiento adecuada para su edad gestacional, segunda hija de padres sin antecedentes de consanguinidad. Una hermana había fallecido a los 10 días de vida en otro hospital con hiperpotasemia severa e hiponatremia. El embarazo y el parto habían cursado con normalidad y recibía lactancia materna. Los 2 días previos al ingreso había vomitado y rechazado las tomas. Ingresó con 7 días de vida con gran afectación del estado general y signos de deshidratación severa (pérdida del 19% de peso respecto al peso al nacer), mala perfusión periférica sin dificultad respiratoria. La auscultación cardiopulmonar era normal salvo taquicardia, con pulsos femorales palpables y tensión arterial en el percentil 90 para su edad, sin gradiente entre miembros superiores e inferiores. El abdomen estaba blando, sin distensión ni visceromegalias. Los genitales externos eran femeninos, sin virilización ni hiperpigmentación. La exploración neurológica no mostraba alteraciones. Minutos después del ingreso presenta

parada cardiorrespiratoria con fibrilación ventricular que revierte con medidas de reanimación cardiopulmonar avanzada y bolos intravenosos de calcio y bicarbonato.

En los análisis realizados al ingreso destacan hiponatremia con hiperpotasemia severa y acidosis metabólica, hipernatriuria con hipopotasuria y alcalosis urinaria (tabla 1).

Los hemogramas fueron repetidamente normales, al igual que los parámetros de función renal y hepática. Mantuvo glucemias normales en todo momento. Los exámenes bacteriológicos al ingreso (hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo) fueron estériles. Las ecografías cardíaca y abdominal no mostraban alteraciones, estando ambas presentes en glándulas suprarrenales.

Los resultados de las pruebas de cribado neonatal de metabolopatías y las determinaciones posteriores de ACTH, 17-OH-progesterona y testosterona fueron normales. El tratamiento con hidrocortisona (HC) y fluorhidrocortisona (FHC), que se inició al ingreso ante la sospecha de hiperplasia suprarrenal, resultó ineficaz.

La aldosterona en plasma y la ARP al ingreso estaban enormemente elevadas, al igual que la eliminación de NaCl en sudor (tabla 1).

Durante las fases de deshidratación la niña precisó aportes hídricos intravenosos en torno a 200 ml/kg/día, suplementos máximos de sodio de 9 g/día y de bicarbonato de 7 mEq/kg/día. El control inicial de la hiperpotasemia requirió tratamiento con resinas de intercambio iónico (hasta 15 g/kg/día), suplementos de calcio, bicarbonato y glucosa, así como perfusión continua de insulina hasta 0,1 U/kg/h durante 72 horas.

En condiciones basales mantiene concentraciones séricas muy elevadas de aldosterona con hipernatriuria, pero la ARP y el potasio sérico se normalizan. En estos momentos, precisa suplementos de sal de 5 g/día y de bicarbonato de 5-9 mEq/kg/día, además de resinas de intercambio iónico, 5 g/kg/día, y dieta pobre en potasio.

En los primeros meses de vida presentó múltiples episodios de descompensación hidroelectrolítica, en su mayoría sin causa precipitante, precedidos por sudación profusa y poliuria, llegando a deshidratación e hiperpotasemia severas en pocas horas. La natremia se mantiene normal hasta fases avanzadas de la deshidratación. Esta enorme labilidad obligó al ingreso hospitalario continuo durante el primer año de vida, con reingresos pos-

TABLA 1. Datos bioquímicos de PHA I múltiple en las 2 pacientes al ingreso

| Caso | Na ⁺ s/o (mEq/l) | K ⁺ s/o (mEq/l) | Na _o /K _o | Diuresis (ml/kg/h) | pH/EB | Aldosterona (pg/ml) | ARP (ng/ml/h) | NaCl sudor (mEq/l) |
|------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------|--------|---------------------|---------------|--------------------|
| 1 | 109/154 | 10,7/2,4 | 64,2 | 5 | 7,18-8 | 4.789 | 53,3 | 135 |
| 2 | 118/152 | 10/5,3 | 28,7 | 5,5 | 7,20-7 | 4.023 | 77 | 128 |

S: sangre; o: orina; pH: pH sanguíneo; EB: exceso de bases; ARP: actividad de renina plasmática. Na_o/K_o normal < 10; aldosterona sérica normal (6-30 días de vida): 870 ± 170 pg/ml y ARP normal (0-3 meses): 35 ± 10 ng/ml/h.

teriores frecuentes. A partir de los 3 años de edad, la evolución ha sido satisfactoria permitiendo control ambulatorio. Tras 7 años de seguimiento, tanto el desarrollo psicomotor como ponderostatural son normales. Tiene avidez por la sal y el agua, con tendencia a la autorregulación, si bien continúa precisando suplementos de sal y bicarbonato, dieta pobre en potasio y resinas de intercambio iónico.

Presenta hipercalciuria en el contexto de natriuresis elevada, sin signos ecográficos de nefrocalcinosis hasta el momento.

Los estudios realizados a los padres de la paciente, determinando iones en sangre, orina y sudor, aldosterona plasmática y ARP en condiciones basales, son normales. Sin embargo, el antecedente de la hermana que falleció en los primeros días de vida con hiperpotasemia e hiponatremia, sugiere una herencia autosómica recesiva con afectación de ambas hermanas.

Caso 2

Recién nacida a término con somatometría adecuada a su edad gestacional, segunda hija de padres con consanguinidad en la rama materna, sin otros antecedentes significativos. El embarazo y el parto habían cursado con normalidad y la niña recibía lactancia artificial. En los 2 días previos al ingreso presenta irritabilidad, rechazo de la toma y vómitos. Ingresó a los 8 días con deshidratación severa (pérdida del 17% de peso respecto al peso al nacer). La auscultación cardiopulmonar era normal, sin dificultad respiratoria. Los pulsos periféricos eran palpables, con tensión arterial elevada, sin gradiente entre miembros superiores e inferiores. El abdomen era normal, al igual que los genitales externos, sin virilización ni hiperpigmentación. Neurológicamente estaba irritable, sin otras alteraciones.

Al ingreso (tabla 1) destacan hiponatremia con hiperpotasemia severas, acidosis metabólica, hipernatriuria, hipopotasuria y alcalosis urinaria. Presentaba taquicardia ventricular que cedió tras controlar la hiperpotasemia.

Los hemogramas, las pruebas de función renal y hepática y las cifras de glucemia eran normales, y los cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo estériles. La ecografía abdominal no mostraba alteraciones, siendo las glándulas suprarrenales de tamaño normal. El examen ecocardiográfico tampoco detectó cardiopatía.

Las pruebas de cribado neonatal de metabolopatías y las determinaciones posteriores de ACTH, 17-hidroxi-progesterona y testosterona fueron normales. Ante la sospecha al ingreso de síndrome adrenogenital con pérdida salina, recibió tratamiento con HC y FHC sin presentar mejoría.

Los niveles de aldosterona en plasma y ARP al ingreso se hallaban enormemente elevados. La determinación de NaCl y cloruro en sudor era 3 veces superior a la normal (tabla 1).

Para corregir la deshidratación, precisó aportes hídricos intravenosos de hasta 240 ml/kg/día, suplementos de sal aumentados progresivamente hasta 6 g/día y suplementos de bicarbonato de 9 mEq/kg/día. Al igual que en la paciente 1, el control inicial de la hiperpotasemia severa requirió la administración de resinas de intercambio iónico, suplementos de bicarbonato, calcio y glucosa y perfusión continua de insulina (hasta 0,12 U/kg/h) durante las primeras 36 horas de ingreso.

Durante los primeros meses de vida ha presentado múltiples episodios de descompensación hidroelectrolítica, habitualmente sin objetivar factor desencadenante, precedidos por vómitos, poliuria y sudación profusa, evolucionando en pocas horas a deshidratación severa con hiperpotasemia y acidosis metabólica. La natremia se mantiene normal hasta fases avanzadas de la deshidratación. Estos episodios se controlan en el curso de 3-4 días con aumento precoz de los aportes de líquidos, sal y bicarbonato.

La calciuria se encuentra elevada (índice urinario calcio/creatinina superior a 0,21), con normocalcemia, sin que hasta el momento haya signos ecográficos de nefrocalcinosis.

A la edad de 6 meses, precisa aportes hídricos en torno a 200 ml/kg/día (administrados en forma de nutrición enteral a débito continuo por gastrostomía), suplementos de sal, 6-9 g/día; bicarbonato, 9-12 mEq/kg/día, y resinas de intercambio iónico cada 6 h. La curva ponderostatural es ascendente y el desarrollo psicomotor normal.

Un control meticuloso de los aportes de líquidos, sal y bicarbonato, así como un alto índice de sospecha del inicio de la descompensación, han permitido el control ambulatorio de la paciente a partir de los 6 meses de edad.

El estudio de los padres y del hermano de la paciente, determinando iones en sangre, orina y sudor, aldosterona sérica y ARP en condiciones basales, ha sido normal.

DISCUSIÓN

El PHA tipo I es un síndrome de resistencia tisular a la acción de la aldosterona, con falta de respuesta de los tejidos efectores a valores normales o aumentados (por retroalimentación) de la hormona. La aldosterona es el principal regulador del volumen de líquido extracelular, e interviene de manera decisiva en el metabolismo del potasio. En el riñón, la aldosterona aumenta la resorción de sodio-agua y la secreción de potasio e hidrogeniones en la porción distal de la nefrona, resultando en una alteración de la relación Na^+/K^+ en la luz tubular, dato que puede utilizarse como marcador de la actividad renal de la aldosterona (ratio Na^+/K^+ en orina, normal < 10). En el ámbito celular, la aldosterona actúa sobre un receptor mineralocorticoide de alta afinidad situado en el cito-

plasma de las células diana, formando un complejo hormona-receptor que se une a secuencias reguladoras específicas del ADN y modula la transcripción de ARNm y la síntesis de proteínas citoplasmáticas mediadoras de sus efectos hormonales. Esto resulta en un efecto rápido con incremento de la permeabilidad celular apical al sodio, mediado posiblemente por aumento de la densidad de los canales epiteliales de sodio (ENaC), y un efecto tardío con incremento de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa de la membrana látero-basal, que permite mantener gradientes transcelulares favorables de sodio y potasio^{7,8}. Hasta el momento, los estudios de genética molecular no han podido identificar una mutación en el gen que codifica el receptor mineralocorticoide. La hipótesis más aceptada es que el defecto causante del PHA puede residir en un paso posreceptor o en un receptor desconocido de la aldosterona²⁻⁶. En el PHA tipo I múltiple, se han descrito mutaciones en algunas de las subunidades (α , β) del ENaC. Estas mutaciones son homocigotas en los sujetos afectados, cosegregadas con la enfermedad, e introducen mutaciones sin sentido, codones de terminación prematura etc., que resultan en pérdida de la actividad del ENaC.

La forma renal del PHA I es de herencia autosómica dominante con expresividad variable, afecta exclusivamente al tubo colector renal y se manifiesta en la infancia precoz por fracaso del crecimiento, pérdida de peso, vómitos y deshidratación. Por el contrario, la forma múltiple es muy infrecuente y grave, de herencia autosómica recesiva con expresividad uniforme y afecta al riñón y otros órganos diana de la aldosterona, caso de las glándulas sudoríparas, salivales y la mucosa del colon. Tal y como ocurre en las dos pacientes que presentamos, el PHA I múltiple surge en los primeros días de vida con un cuadro severo de deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica, en presencia de concentraciones plasmáticas muy elevadas de aldosterona. El diagnóstico diferencial ha de hacerse fundamentalmente con la hiperplasia adrenal congénita con pérdida salina por déficit de 21-hidroxilasa y 3β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (cursan con virilización en las mujeres, hiperpigmentación e insuficiencia glucocorticoide, respondiendo al tratamiento con HC y FHC de manera espectacular), con el hipoaldosteronismo por déficit de 18-deshidrogenasa (responden al tratamiento con FHC) y con la hipoplasia adrenal congénita (se asocia a insuficiencia adrenal completa y responden al tratamiento sustitutivo con HC y FHC).

Característicamente, los pacientes con PHA tipo I múltiple no responden a mineralocorticoides exógenos. El tratamiento se basa en la administración de suplementos de sal y bicarbonato, junto con una dieta pobre en potasio y resinas de intercambio iónico para el control de la hiperpotasemia¹. En algún caso con hiperpotasemia refractaria a estas medidas ha sido eficaz la administra-

ción temporal de hidroclorotiazida asociada a indometacina, con el propósito de, con la indometacina, disminuir la filtración glomerular y por tanto la calciuria y la natriuria, aumentando la secreción de potasio con la hidroclorotiazida⁹.

Queremos destacar la importante labilidad clínica que hace muy complejo el control de los pacientes con PHA I múltiple, especialmente en los primeros meses de vida, debido a múltiples episodios de descompensación hidrosalina y que obligan a ingresos hospitalarios prolongados y repetidos. En nuestra experiencia, factores precipitantes como fiebre, diarrea o vómitos justifican un escaso número de descompensaciones, ocurriendo la mayoría sin causa aparente y sorprendiendo por la brusquedad de su presentación y la rápida evolución a deshidrataciones severas con acidosis metabólica e hiperpotasemia. La natremia permanece normal hasta fases avanzadas de la deshidratación, reflejando probablemente con pérdida de agua superior a la pérdida salina. Son las variaciones en el peso y la diuresis, junto a los valores séricos de potasio y pH, los marcadores más precoces de estas descompensaciones. No encontramos explicación clara a estos desequilibrios, pero parece evidente que existe mejoría con la edad, que podría estar justificada por cambios en la respuesta mineralocorticoide⁵ o por aumento de la absorción de sodio en colon². La evolución a largo plazo de estos pacientes es poco conocida. Aunque existe tendencia a autorregular las necesidades de sodio y agua, posiblemente precisan toda la vida suplementos de sal y bicarbonato, dieta pobre en potasio y resinas de intercambio iónico. En los casos con buen control metabólico, cabe esperar un desarrollo ponderostatural y psicomotor normal. Algunos autores han publicado mayor incidencia de procesos infecciosos del tracto respiratorio inferior, relacionándolo con la elevada concentración de sal en las secreciones glandulares, de manera similar a lo que ocurre en la fibrosis quística^{10,11}. En ninguna de nuestras 2 pacientes la incidencia de procesos respiratorios ha sido superior a la esperada, aunque sin duda este es un aspecto interesante sobre el cual hacen falta más datos.

En conclusión, el PHA I múltiple se debe sospechar en un neonato con síndrome pierde-sal e hiperpotasemia sin signos de virilización, hiperpigmentación ni déficit glucocorticoide, que no responde al tratamiento sustitutivo con HC y FHC. El diagnóstico se confirma con las concentraciones séricas elevadas de aldosterona y la eliminación de sal en sudor y saliva. La labilidad de estos pacientes en los primeros meses de la vida obliga a un ingreso hospitalario prolongado, aunque a edades posteriores parecen susceptibles de control ambulatorio. El buen control metabólico parece permitir un adecuado crecimiento y desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation. En: Holliday MA, Barratt TM, Auher ED, editores. *Pediatr Nephrol* (3.ª ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 624-639.
2. Kunhle U, Hinkel GK, Akkurt HI, Krozowski Z. Familial pseudohypoaldosteronism: a review on the heterogeneity of the syndrome. *Steroids* 1995; 60: 157-160.
3. Armanini D, Karbowiak I, Zennaro CM et al. Pseudohypoaldosteronism: evaluation of type I receptors by radioreceptor assay and antireceptor antibodies. *Steroids* 1995; 60: 161-163.
4. Kowesaroff PA. Pseudohypoaldosteronism: options for consideration. *Steroids* 1995; 60: 168-172.
5. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 1995; 60: 173-179.
6. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y et al. No apparent mineralocorticoid receptor defect in a series of sporadic cases of pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 814-817.
7. Celsi G, Aperia A. Sodium, chloride and water excretion: En: Holliday MA, Barratt TM, Auher ED, editores. *Pediatr Nephrol* (3.ª ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 109-110.
8. Fuller PJ, Lim-Tio S. Aldosterone action, sodium channels and inherited disease. *J Endocrinol* 1996; 148: 387-390.
9. Stone RC, Vale P, Rosa FC. Effect of hydrochlorothiazide in pseudohypoaldosteronism with hypercalciuria and severe hyperkalemic. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 501-503.
10. Hogg RJ, Marks JF, Marver D, Frolich JC. Long term observations in a patient with pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 205-210.
11. Hanukoglu A, Bistrizter T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased sweat an saline electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 125: 752-755.