

# Pseudohipoaldosteronismo y aparente exceso de mineralocorticoides. Cara y ceca en dos pacientes pediátricos

María Florencia Kuspiel y Guillermo Alonso

## RESUMEN

Los síndromes endocrinológicos con hipofunción o hiperfunción con niveles paradójicos de dosajes hormonales han sido bien caracterizados en los últimos años del siglo XX, a partir del desarrollo de técnicas genéticas y moleculares. Presentamos dos pacientes con pseudohipoaldosteronismo y aparente exceso de mineralocorticoides como síndromes en espejo, con la intención de alertar al médico clínico respecto de su consideración como entidad diagnóstica en niños con alteraciones hidroelectrolíticas.

**Palabras clave:** pseudohipoaldosteronismo, aparente exceso de mineralocorticoides, aldosterona, 11  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2.

## PSEUDOHYPALDOSTERONISM AND APPARENT MINERALOCORTICOID EXCESS. TWO FACES, TWO PEDIATRIC PATIENTS

### ABSTRACT

Endocrinological syndromes with underactive or overactive hormonal levels with paradoxical dosages have been well characterized over the years of the twentieth century, from the development of genetic and molecular techniques. We present two patients with pseudohypoaldosteronism and apparent mineralocorticoid excess as mirror syndromes, with the aim to alert the clinician regarding their consideration as a diagnostic entity in children with fluid and electrolyte disturbances.

**Key words:** Pseudohypoaldosteronism, apparent mineralocorticoid excess, aldosterone, type 2 11  $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(1): 11-14.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los síndromes clásicos de exceso o defecto hormonal han sido descriptos a mediados del siglo XX. A partir de los años 60-70, el desarrollo de los métodos de dosaje hormonal y su difusión en la práctica clínica permitió la cuantificación de ese exceso o defecto. Los desarrollos en biología celular y molecular permitieron comprender ciertos síndromes endocrinológicos clínicos en los cuales existe discrepancia entre el fenotipo y los niveles hormonales paradójicos encontrados.

El balance hídrico, la homeostasis del sodio (Na) y el potasio (K) y la presión arterial son regulados por la acción de la aldosterona en el túbulo renal. La señal de aldosterona es traducida por la interacción de esta con su receptor intracelular, la translocación de este complejo hormona/receptor al núcleo y la inducción de genes específicos, entre los cuales se destaca el canal epitelial de Na amiloride-sensible.

El receptor de mineralocorticoides (MR) es codificado por el gen *NR3C2* localizado en el cromosoma 4q31.1. La proteína madura tiene 984 aminoácidos y 3 dominios funcionales (dominio amino terminal, dominio de ligadura al ADN y dominio de ligadura al ligando o carboxilo terminal). Existen diferentes isoformas resultado de modificaciones postranscripcionales que se expresan en diferentes tejidos, principalmente túbulo renal y colon. Los defectos en este gen derivan en alteraciones en la acción de la aldosterona presentando un fenotipo clínico y bioquímico sugestivo de insuficiencia mineralocorticoidea.

La afinidad del cortisol y la aldosterona por el MR es la misma y, dado que las concentraciones de cortisol son 100 a 1000 veces mayores que la aldosterona, se necesita un mecanismo de selectividad que proteja al MR de la interacción con el cortisol. La enzima 11  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 $\beta$ HSD2) que coexpresa con el MR transforma el cortisol en su metabolito inactivo cortisona impidiendo la activación del MR por el cortisol. Los defectos en el gen que codifica para 11 $\beta$ HSD2 llevan a sobreestimulación del MR por el cortisol y un cuadro clínico caracterizado por hipertensión e hipopotasemia. Presentamos dos pacientes pediátricos con defecto en esta vía de señalización hormonal que deriva en dos fenotipos

Recibido 29/11/15

Acceptado 10/12/15

Sección Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Genética Pediátrica. Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia: guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

opuestos, pseudohipoaldosteronismo (PHA) y síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides (AME), respectivamente.

### Caso 1

Un varón de 43 días de vida es internado por presentar mala progresión de peso, vómitos, hiponatremia e hiperpotasemia.

Se trata de un recién nacido de término (39 semanas de edad gestacional, peso de nacimiento 2800 g). Embarazo, sin complicaciones. Parto normal. La pesquisa neonatal para enfermedades metabólicas incluída la hiperplasia suprarrenal congénita fue normal. Es el primer hijo de padres no consanguíneos. El padre presenta antecedentes de válvula aórtica bicúspídea e hipertensión arterial, medicado desde los 33 años. La madre es sana.

Al ingreso en la sala de internación presenta 3500 g de peso, deshidratación moderada, taquicardia, disminución del tejido celular subcutáneo, dermatitis seborreica en cuero cabelludo, genitales masculinos normales con testículos en escroto y sin hiperpigmentación. Diuresis conservada. Los estudios al ingreso mostraban hiponatremia (128 mEq/L) e hiperpotasemia (6,4 mEq/L), sin hipoglucemia ni acidosis metabólica significativa y con sedimento de orina y función renal normales. El urocultivo descartó infección urinaria y la ecografía renal fue normal.

Recibió hidratación parenteral con aporte de ClNa con corrección del trastorno electrolítico los días siguientes. Al suspender la hidratación parenteral y reiniciar la alimentación enteral presentó nuevos registros de hiponatremia e hiperpotasemia, por lo que se solicitaron dosajes hormonales y se inició tratamiento con hidrocortisona y ClNa vía oral a la espera de los resultados.

En los días siguientes presentó ganancia de peso y ligera corrección del disturbio electrolítico por lo que fue dado de alta al 5.º día de internación.

Se recibieron dosajes hormonales que mostraron: cortisol 12 µg/dL, 17OHP4 0,76 ng/mL, actividad de renina plasmática (APR) 105 pg/mL/h (vn 2-6) y aldosterona 8000 pg/mL (vn 150-300 pg/mL).

Con diagnóstico presuntivo de pseudohipoaldosteronismo, se disminuyó gradualmente el aporte de hidrocortisona y se aumentó el aporte de ClNa hasta 2g/d con lo que presentó buena ganancia ponderal e ionogramas normales.

Al año de vida presentaba peso y talla en percentilo 50 y pautas madurativas acordes con su edad.

Se realizó el análisis genético que mostró una mutación *novel nonsense*, en heterocigosis en el exón 2 del gen *NR3C2* (c.C1108T) que reemplaza glutamina por un codón *stop* en el receptor de mineralocorticoides (gentileza Dra. Maria-Christina Zennaro, Assistance Hôpitaux Publique de Paris, France). Ninguno de los padres presenta la mutación.

### Caso 2

Un varón de 10 meses fue derivado para estudio por mala ganancia ponderal de comienzo prenatal e hipotonía muscular. Su madre refería poliuria y polidipsia de 2 meses de evolución. Los exámenes hechos en su ciudad de origen revelaban hipopotasemia y alcalosis metabólica. Entre los antecedentes se destacan ausencia de consanguinidad, retraso de crecimiento intrauterino, peso de nacimiento 2010 g para 36 semanas de gesta, 10 días de internación en neonatología por bajo peso e infección urinaria a los 3 meses de vida. El examen físico al ingreso: talla *score* Z -2,96; peso *score* Z -3,73, macrocefalia relativa con prominencia frontal, disminución de masas musculares con hipotonía, abdomen globuloso y genitales normales. Tensión arterial, 115/77 (superior a percentil 97). La valoración bioquímica basal: pH 7,45; pCO<sub>2</sub> 8,7 mmHg; EB 2,5; Bic 26,5 mmol/L; Na 140 mEq/L; K 2,9 mEq/L; Cl 103 mEq/L; Ca 9,9 mg/dL; P 7,7 mg/dL; Mg 2,2 mg/dL; índice calcio/creatinina urinarios 1; excreción fraccional de K elevada; cortisol 11,8 µg/dL; aldosterona menor de 20 pg/m; APR menor de 0,2 ng/mL/h; 17OHP4 0,1 ng/dL. Ecografía renal con nefrocalcinosis.

Con diagnóstico presuntivo de aparente exceso de mineralocorticoides se inició tratamiento con dexametasona con aumento de potasemia, disminución de tensión arterial y poliuria y notable mejoría del tono muscular. Durante la evolución se agregó espironolactona e hidroclorotiazida por persistencia de hipercalciuria, mal progreso ponderal y registros de hipopotasemia.

A pesar del tratamiento con dexametasona, durante la evolución presenta potasemias en límite inferior de normal con persistencia, aunque en disminución, de calciurias elevadas. Su crecimiento ponderal se encuentra comprometido. Su maduración neurológica es normal.

Se realizó secuenciación automática de los exones y regiones intrónicas flanqueantes del gen *HSD11B2*. En el niño se detectaron dos mutaciones en heterocigosis: IVS3+14C>T, N223D (alelo materno) y R337H/ΔY338 (alelo paterno) (gentileza Dra. Roxana Marino, Hospital de Pediatría Pedro B. Garrahan, Buenos Aires).

### DISCUSIÓN

Presentamos dos pacientes con cuadros clínicos/bioquímicos en espejo compatibles con pérdida de la actividad mineralocorticoidea (pseudohipoaldosteronismo) y aumento de la misma actividad (aparente exceso de mineralocorticoides) con niveles séricos de aldosterona y renina paradójicos.

El PHA es un síndrome heterogéneo de resistencia a mineralocorticoides caracterizado por una incapacidad para la excreción de potasio e hidrogeniones y con natriuresis exagerada. Las formas más frecuentes de PHA en pediatría (PHA tipo 3) son secundarias al compromiso del intersticio

tubular renal relacionado con uropatías obstructivas congénitas o adquiridas o pielonefritis, especialmente en los primeros 6 meses de vida. Las formas primarias de PHA se clasifican en formas perdedoras de sal (PHA tipo 1) y una forma hipertensiva (PHA tipo 2, síndrome de Gordon). El PHA tipo 1 se caracteriza por presentarse temprano en la infancia o período neonatal un síndrome de pérdida salina renal con deshidratación intensa, hiponatremia e hipopotasemia con falta de respuesta al aporte de glucocorticoides o mineralocorticoides exógenos. El diagnóstico diferencial incluye las causas ya nombradas de PHA tipo 3, las formas genéticas o adquiridas de insuficiencia suprarrenal primaria y las formas perdedoras de sal de hiperplasia suprarrenal congénita. En nuestro paciente, un urocultivo y ecografía normales descartaron compromiso renal primario. Del mismo modo, la ausencia de hipoglucemia e inestabilidad hemodinámica así como niveles de cortisol normal sugieren ausencia de compromiso de la función glucocorticoidea. La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de la enzima 21 hidroxilasa debe considerarse especialmente en un varón con hiponatremia e hipopotasemia en el período neonatal. La ausencia de pigmentación en los genitales y mamilas, el antecedente de pesquiza neonatal normal y los valores bajos de 17OHP4 fueron en contra de este diagnóstico.

Se describen dos formas de PHA tipo 1 en relación con su mecanismo patogénico: su compromiso clínico y su patrón de herencia. El PHA tipo 1 autosómico dominante (ad) es su forma más leve. Se caracteriza por resistencia a la aldosterona limitada al riñón, hipopotasemia leve y acidosis metabólica leve o ausente. La presentación clínica habitual es dominada por la dificultad en la ganancia de peso y la deshidratación crónica que motiva estudios complementarios con el hallazgo de las alteraciones electrolíticas. La disminución de la excreción fraccional de potasio es sugestiva de este trastorno. El tratamiento con cloruro de sodio, por lo general, es suficiente y solo raramente es necesario el agregado de resinas de intercambio para el manejo de la hipopotasemia. El trastorno electrolítico suele resolverse espontáneamente con el transcurso de los años y la mayoría de los pacientes adultos solo presentan elevación de aldosterona plasmática exclusivamente.

La base molecular del PHA tipo 1 ad es la presencia de mutaciones inactivantes en el receptor de mineralocorticoides codificado por el gen *NR3C2*. Se han descrito mutaciones *nonsense*, *missense*, con compromiso del *splicing* y con corrimiento del marco de lectura en todos los dominios de este receptor, ninguna de ellas predominante.

La correlación genotipo/fenotipo es pobre. Nuestro paciente presenta una mutación *nonsense* con cambio de glicina por un codón *stop* en el segundo de diez exones (p.Gly370\*) que predice la generación de una proteína truncada con pérdida del dominio de unión al ADN y del dominio de unión al ligando. Si bien no hemos realizado

estudios funcionales *in vitro*, es de predecir que el nivel de actividad de este receptor mutado será casi nulo. Considerando la ausencia de antecedentes clínicos y de mutación en los padres puede afirmarse que se trata de una mutación *de novo*. El conocimiento de esta en nuestro paciente permite la confirmación del diagnóstico, la predicción de un curso de la enfermedad relativamente benigno y el consejo genético considerando la posibilidad de transmisión a sus hijos.

El PHA tipo 1 autosómico recesivo es causado por mutaciones inactivantes de alguna de las tres subunidades del canal epitelial de Na (genes *SCNN1A*, *SCNN1B* y *SCNN1G*). Los pacientes portadores de mutaciones en ambos alelos de estos genes presentan cuadros clínicos de deshidratación intensa con compromiso multiorgánico incluida la enfermedad pulmonar en el período neonatal y pérdida de ClNa en piel y colon, además de la pérdida salina renal. El manejo clínico es dificultoso y requiere altos suplementos de sal y resinas de intercambio. Los portadores heterocigotos no presentan síntomas.

El síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides se caracteriza por retraso de crecimiento prenatal y posnatal, poliuria e hipertensión arterial combinado con hipopotasemia grave y alcalosis metabólica. Este cuadro se debe a la pérdida de función de la enzima 11 $\beta$ HSD 2 responsable de la metabolización de cortisol a su metabolito inactivo cortisona. Esta enzima se expresa en aquellas células que también expresan el receptor de mineralocorticoides. La disminución de su actividad expone al MR a su activación por cortisol que mimetiza las acciones de la aldosterona. La activación del MR lleva a sobreexpresión de canales epiteliales de Na y aumento de la retención de Na y pérdida de potasio e hidrogeniones por orina. La complicación con nefrocalcinosis e incluso progresión a insuficiencia renal puede verse en algunos casos. El diagnóstico de esta entidad se realiza con la medición de la relación urinaria de los metabolitos tetrahidroxilados del cortisol y la cortisona con predominio de los primeros. El diagnóstico diferencial incluye formas graves del síndrome de Bartter (aunque cursan sin hipertensión arterial) y el síndrome de Liddle por mutaciones con ganancia de función en el canal epitelial de Na.

Dado que los niveles de cortisol desempeñan un papel esencial en la patogenia, uno de los tratamientos propuestos es la supresión del eje hipofisopararrenal con un corticoide sin acción mineralocorticoidea como la dexametasona. El agregado de diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas del canal epitelial de Na o del receptor de aldosterona como amiloride o triamtireno y el aporte de sales de potasio pueden contribuir a un mejor control metabólico evitando las dosis altas de dexametasona y sus efectos deletéreos sobre el crecimiento. Se ha descrito también el trasplante renal como alternativa.

El AME es un síndrome extremadamente raro con menos de 20 pacientes descritos antes del primer año de vida,

probablemente como resultado de la conocida resistencia fisiológica a mineralocorticoides de los niños menores de un año por subexpresión del MR. La gravedad de esta entidad en nuestro paciente se pone en evidencia por el compromiso severo en el crecimiento y la presión arterial antes del primer año de vida. La presencia de un eje de renina y aldosterona suprimido en el contexto de hipopotasemia e hipertensión arterial nos hizo sospechar el diagnóstico. Ante la imposibilidad de dosajes en el país de metabolitos de cortisol y cortisona, realizamos el estudio genético. Este estudio mostró que nuestro paciente presenta mutaciones en ambos alelos del gen *11βHSD2*. El alelo materno muestra una doble mutación con sustitución de C>T en la posición menos 14 del sitio de *splicing* del intrón 2 (c.IVS3+14C>T) junto con una mutación *missense* en el 2.º codón del exón 4 que reemplaza ácido aspártico por asparagina (p.D223N). Esta mutación ha sido descrita previamente en un paciente chileno. El alelo paterno presenta la delección de un triplete de bases en exón 5 que genera una sustitución ami-

noácida cambiando arginina por histidina en posición 337 y la pérdida de tirosina en posición 338 (p.R337H/ΔY338). Varios estudios funcionales han mostrado que la mutación encontrada en el alelo materno deriva en inestabilidad de la enzima en el citoplasma al no poder conformarse un dímero entre dos moléculas de esta (6% de la actividad enzimática comparado con *wild type*), mientras que la mutación paterna interfiere con la unión al ligando (cortisol), el cual no puede degradarse (0% de actividad enzimática).

En nuestro paciente, el conocimiento del defecto molecular nos permitió el diagnóstico de certeza y un consejo genético apropiado considerando el riesgo de recurrencia en la pareja de un 25%.

En resumen, presentamos dos pacientes pediátricos con cuadro clínico y bioquímico en espejo de dos entidades que comprometen el funcionamiento del eje renina/aldosterona. Si bien son cuadros poco frecuentes, su conocimiento agrega elementos para el manejo de aspectos fisiopatológicos básicos.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Balsamo A, Cicognani A, Gennari M, et al. Functional characterization of naturally occurring NR3C2 gene mutations in Italian patients suffering from pseudohypoaldosteronism type 1. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):249-56.
- Belot A, Ranchin B, Fichtner C, et al. Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1636-41.
- Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, et al. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2501-7.
- Knops NB, Monnens LA, Lenders JW, et al. Apparent mineralocorticoid excess: time of manifestation and complications despite treatment. *Pediatrics.* 2011;127(6):e1610-4.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkilä H, et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet.* 1995;10(4):394-9.
- Nandagopal R, Vaidyanathan P, Kaplowitz P. Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:195728. doi: 10.1155/2009/195728.
- Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Horm Res.* 2009;72(1):1-9.
- White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev.* 1997;18(1):135-56.
- Zennaro MC, Borensztein P, Jeunemaitre X, et al. Molecular characterization of the mineralocorticoid receptor in pseudohypoaldosteronism. *Steroids.* 1995;60(1):164-7.