

Deshidratación hiponatémica-hipoclorémica de repetición: inicio clínico de fibrosis quística en un lactante con genotipo R334W/1812(-1)G->A

A. Castillo Serrano, A. Vidal Company, M.C. Medina Monzón, M.C. Escudero Cantó, E. Balmaseda Serrano, N. Ramírez Martínez
Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad exocrina autosómica recesiva de afectación multisistémica. El defecto asociado a la FQ se encuentra en un regulador transmembrana que actúa principalmente como canal de cloro. Los pacientes suelen presentar clínica respiratoria o digestiva. La severidad de la enfermedad es multifactorial, y uno de sus determinantes es el nivel de actividad de la proteína CFTR y el tipo de mutación del paciente. El paciente de este caso desarrolló episodios recurrentes de anorexia, pérdida de peso, deshidratación y anomalías hidroelectrolíticas. A pesar de estas manifestaciones poco descritas en la bibliografía, se llegó al diagnóstico de FQ. Se encontraron las mutaciones R334W y 1812-1G-4. La FQ se debe considerar particularmente en los lactantes que presentan la clínica descrita de deshidrataciones recurrentes con alcalosis metabólica, hiponatremia e hipocloremia inexplicada por otras causas, incluso en ausencia de síntomas respiratorios, digestivos o fallo de medro.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Fibrosis quística, alcalosis metabólica hipoclorémica, deshidratación, hiponatremia, hipopotasemia, mutaciones R334W/1812-1G-A

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen que codifica la proteína CFTR. Aunque las principales manifestaciones son digestivas y respiratorias, no hay que olvidar la deshidratación secundaria a la pérdida de iones por el sudor en ausencia de otros síntomas asociados. Se ha descrito esta clínica como inicio de la FQ hasta en el 16-17% de los pacientes¹. Los factores de riesgo predisponentes son: edad <1 año, meses de verano, presencia de procesos intercurrentes (fiebre, vómitos o diarrea), lactancia materna y genotipo severo de FQ^{2,3}.

Abstract

Title: Recurrent episodes of hyponatremic-hypochloremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis in an infant with R334W/1812(-1)G->A mutation

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive exocrine disease affecting multiple organ systems. The defect associated with CF is in the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR), which acts primarily as a chloride channel. Patients with CF usually present with respiratory and/or gastrointestinal abnormalities. The severity of the disease is multifactorial, one of the factors depends on the level of activity of the CFTR protein, which is related with the mutation type that affects the patient. An infant is presented who developed recurrent episodes of anorexia, weight loss, dehydration and electrolyte abnormalities. CF was diagnosed showing an unusual and not very publicized presentation of the disease. Mutations R334W and 1812-1G-A were found. CF should be considered in patients of any age, but particularly in infants, presenting with recurrent episodes of hyponatremic hypochloremic dehydration with metabolic alkalosis unexplained by other causes, even in the absence of respiratory or gastrointestinal symptoms or failure to thrive.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cystic fibrosis, hypochloremic metabolic alkalosis, dehydration, hyponatremia, hypokalemia, R334W/1812-1G-A mutation

Las relaciones genotipo-fenotipo nos permiten establecer un pronóstico, y se determinan en función del nivel del defecto⁴: ausencia de producción de proteína (clase I), defecto de transporte (II), defecto de regulación del canal (III), defecto en la conductancia de cloro (IV), síntesis reducida de la proteína (V), inestabilidad proteica y/o alteraciones en la regulación de otros canales (VI). Las clases más frecuentes son la I-III y asocian fenotipos más severos con insuficiencia pancreática⁵⁻⁷. En Europa las mutaciones más prevalentes son delta F508 (66,8%), G542X (2,6%), N1303K (1,6%), G551D (1,5%) y W1282X (1%). Sin embargo, en España y en

Fecha de recepción: 18/10/10. Fecha de aceptación: 11/01/11.

Correspondencia: A. Castillo Serrano. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Calle O'Donell, 48. 28009 Madrid. Correo electrónico: anacs82@hotmail.com

el área mediterránea existe una serie de mutaciones propias, entre las que se encuentra una de las halladas en este paciente: 1812(-1)G->A⁸.

Caso clínico

- **Antecedentes personales:** El embarazo fue controlado, con un parto eutócico a término, y un peso del recién nacido de 3.060 g. Periodo neonatal: meconiorrexis y pruebas metabólicas normales (no se realizó cribado neonatal de FQ); recibió lactancia materna desde nacimiento; desarrollo psicomotor normal.
- **Antecedentes familiares:** Padre español y madre latinoamericana, ambos sanos y sin antecedentes de FQ.

Primer ingreso: julio (3 meses de vida)

El recién nacido presentó rechazo parcial de la ingesta e irritabilidad de 15 días de evolución, sin vómitos ni diarrea, estaba afebril y se constató una pérdida de 600 g de peso. Además, presentaba un buen estado nutricional previo (percentil 50), taquicardia con presión arterial normal para la edad, sequedad de mucosas, letargia, ausencia de fijación de mirada y disminución del tono pasivo a la tracción.

- Gasometría venosa: pH 7,52, pCO₂ 48,9 mmHg, bicarbonato 39,1 mmol/L, EB 14,4.
- Bioquímica sanguínea: sodio 118 mmol/L, potasio 2,6 mmol/L, cloro 66 mmol/L.
- Bioquímica de orina: sodio 6 mEq/L, potasio 32,8 mEq/L, cloro 5,5 mEq/L.

Estos valores de cloro en orina <15 mEq/L permiten descartar el síndrome de Bartter como principal diagnóstico diferencial ante una alcalosis metabólica hiponatrémica.

Se realizó una corrección hidroelectrolítica por vía parenteral, tras constatar un 10% de deshidratación y un déficit total de sodio de 71 mEq. Se consiguió una adecuada normalización de la natremia, con cifras de sodio de 132 mEq/L, cloro de 90 mEq/L y balance hídrico positivo tras 18 horas de tratamiento. Ante la sospecha de FQ, se realizó un test del sudor sin obtener resultados, dada la ausencia de sudoración, y se recogieron muestras para el estudio genético.

Segundo ingreso: septiembre (4 meses y 2 semanas de vida)

El recién nacido presentó rechazo parcial de la ingesta de 48 horas de evolución, con dos vómitos alimentarios aislados. Tenía un peso de 7.400 g (percentil 50-75), presentaba constantes normales, y la mucosa oral levemente pastosa como único signo de deshidratación. Los hallazgos de laboratorio eran superponibles a los del ingreso previo:

- Gasometría venosa: pH 7,75, pCO₂ 32 mmHg, bicarbonato 41,5 mmol/L, EB 20,4.
- Bioquímica sanguínea: sodio 117 mmol/L, potasio 3,9 mmol/L, cloro 62 mmol/L.

Presentó una buena evolución tras la reposición hidroelectrolítica (aportes máximos de 12 mEq/kg/día de sodio y 9 mEq/kg/día de cloro). El resultado provisional del estudio genético de FQ fue heterocigoto para mutación R334W.

Tercer ingreso: noviembre (6 meses de vida)

El recién nacido presentó bronquiolitis VRS (-) moderada y febrícula, sin vómitos ni diarrea. Mostraba un buen estado nutricional, con peso y talla en percentil 75, sin signos de deshidratación. No presentaba alteraciones hidroelectrolíticas y el cultivo nasofaríngeo fue negativo. Se confirmó la segunda mutación 1812 (-1)G->A.

Discusión

Son escasas las citas sobre la deshidratación hipoelectrolítica como inicio de la FQ en pediatría, y casi ninguna hace alusión a la genética¹.

Los principales factores predisponentes para la alcalosis metabólica y la deshidratación hiponatrémica están presentes en este paciente³. El exceso de calor condiciona un aumento de la sudoración con la consecuente pérdida de iones. Además, en el periodo de lactancia es menor tanto la respuesta compensadora en la secreción de aldosterona como el aumento en la ingesta de sal⁹ (la leche materna tiene muy baja concentración de sodio).

Sin embargo, la deshidratación hipoelectrolítica suele requerir, además de las altas temperaturas, un proceso intercurrente, generalmente una infección gastrointestinal o respiratoria⁹. Este dato se constata en 12 de 13 casos de la serie de Ballester et al.¹ y en el 94% de los pacientes presentados por Fustik et al.². El lactante de este caso permanece estable ante un proceso intercurrente clásico como la bronquiolitis, pero presenta una predisposición intrínseca al desarrollo de alcalosis metabólica ante el calor.

Otro dato relevante es la discordancia clínico-analítica: ausencia de signos importantes de deshidratación (segundo ingreso) con valores extremos en las pruebas de laboratorio (tabla 1). Esto sugiere una cierta cronicidad con instauración progresiva de valores anormalmente bajos de electrolitos y alcalosis metabólica grave. Se trata de un hiperaldosteronismo secundario mantenido para compensar las pérdidas de sodio-agua, que conlleva una pérdida añadida de hidrogeniones y potasio por vía renal. Esto agrava la hipocaliemia y la alcalosis basales, y da lugar al conocido «seudosíndrome de Bartter» de la FQ. Los niños con esta clínica suelen asociar invariablemente un fallo de crecimiento; en este paciente cabe resaltar su excelente estado nutricional.

La vulnerabilidad bioquímica de algunos pacientes afectados de FQ, como el de este caso⁹, parece deberse a un aumento global de la cantidad de sudor y a una pérdida incrementada de potasio en él (secundaria, a su vez, a las elevadas concentraciones de aldosterona).

Respecto al estudio genético, nos encontramos con dos mutaciones no clásicas. R334W se localiza en el exón 7, alcanza una

TABLA 1

Comparativa de valores de laboratorio en nuestro caso clínico frente a los descritos en la serie de Fustik et al.² y Ballestero et al.¹

Parámetros (media ± desviación estándar)	Fustik et al.	Ballestero et al.	Caso
pH	7,55 ± 0,05	7,5 ± 0,14	7,64 ± 0,12
Bicarbonato (mmol/L)	42,1 ± 6,69	32,6 ± 8,2	40,25 ± 1,25
Sodio (mmol/L)	120,05 ± 7,37	120,5 ± 11,5	117,5 ± 0,5
Cloro (mmol/L)	72,12 ± 11,56	80 ± 8	61 ± 1
Potasio (mmol/L)	3,15 ± 0,34	3,85 ± 1,65	3,25 ± 0,65

frecuencia en la población española de 1,1% y se encuadra dentro de las mutaciones de clase IV¹⁰. La mutación 1812(-1)G->A es también más frecuente en la población mediterránea (un 0,4% en la española)¹¹, la de Colombia y el norte de África. Se trata de una mutación en el intrón 11 que confiere un defecto de *splicing* en el ARNm (clase V)¹². También se puede considerar de clase I nueva según la clasificación de Welsh¹¹, y asociada a otra mutación severa como F508 podría dar manifestaciones graves de FQ.

Clásicamente, la clínica de trastorno hidroelectrolítico aislado se ha descrito casi exclusivamente en pacientes con fenotipo grave. Los lactantes de la serie de Fustik et al. eran de genotipo Δ F508/ Δ F508 (11/17), Δ F508/G542X (3/17) y G542X/N1303K (1/17)¹. En la bibliografía revisada sólo hemos encontrado descritas 5 mutaciones leves en homocigosis o heterocigosis con otra mutación leve que se inicien con la clínica comentada (T338I, F311L, D110H, S13F y D579G)¹³⁻¹⁷.

Cabe destacar el caso de una paciente francesa, de 11 años de edad, con genotipo R552Q/1812 (-1)G->A, que presentó una deshidratación del 13% como inicio de la FQ, coincidiendo con los meses de verano, y una pancreatitis aguda secundaria a dicha depleción de volumen¹⁸. Parece que la mutación 1812 (-1)G->A predispone a presentar pérdidas iónicas desmesuradas por el sudor ante el calor como único factor desencadenante.

En conclusión, queremos resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica, independientemente de la genética, ante episodios de alcalosis hipoclorémica hiponatémica de repetición. Esto ha permitido establecer el diagnóstico precoz de un paciente sin ningún otro estigma de FQ, y portador de mutaciones no severas en heterocigosis que hubiesen podido permanecer infradiagnosticadas durante mucho tiempo. ■

Bibliografía

- Ballestero Y, Hernández MI, Rojo P, Manzanares J, Nebreda V, Carbajosa H, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care*. 2006; 22: 725-727.
- Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N. Metabolic alkalosis with hyoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int*. 2002; 44: 289-292.
- Aranzamendi RJ, Breitman F, Ascitutto C, Delgado N, Castaños C. Deshidratación con alcalosis hipoclorémica: presentación inusual de fibrosis quística en un lactante. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106: 443-457.
- Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, Zeitlin PL, Cutting GR. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med*. 2002; 347: 401-407.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2006; 67: 117-133.
- McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130: 1.441-1.447.
- Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet*. 2003; 67: 471-485.
- Chillón M, Casals T, Giménez J, Nunes V, Estivill X. Analysis of the CFTR gene in the Spanish population: SSCP-screening for 60 known mutations and identification of four new mutations (Q30X, A120T, 1812 G->A, and 3667 DEL 4). *Human Mutat*. 1994; 3: 223-230.
- Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 786-787.
- Antiniolo G. Genotype-phenotype relationship in 12 patients carrying cystic fibrosis mutation R334W. *J Med Genet*. 1997; 34: 89-91.
- Welsh M, Ramsey BW, Accurso F, Cutting N. Cystic fibrosis. En: *The molecular and metabolic basis of inherited diseases*. Nueva York: Mac-Graw-Hill, 2001; 5.121-5.185.
- Genetic Cystic Fibrosis Database. Disponible en: genet.sickkids.on.ca/
- Lumpaopong A, Thirakhupt P, Srisuwan K, Chulamokha Y. Rare F311L CFTR gene mutation in a child presented with recurrent electrolyte abnormalities and metabolic alkalosis: case report. *J Med Assoc Thai*. 2009; 92: 649-648.
- Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, Vanacore B, Manieri S, Mirauda MP, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. *J Cyst Fibros*. 2004; 3: 135-136.
- Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T338I) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *Pediatr*. 1995; 127: 281-283.
- Leoni GB, Pitzalis S, Tonelli R, Cao A. Identification of a novel mutation (S13F) in the CFTR gene in a CF patient of Sardinian origin. *Hum Mutat*. 1998; 11: 337.
- Weller F, Wiebicke W, Tümmler B. Turkish infant with hyoelectrolytemia and metabolic alkalosis as the sole manifestations of a mild form of cystic fibrosis (mutation D110H). *Klin Padiatr*. 2000; 212: 41-413.
- Munck A. Heat wave and acute pancreatitis: very unusual cystic fibrosis presentation. *Pediatrics*. 2004; 113: 1.846.