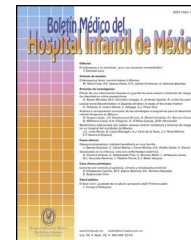




Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



CASO CLÍNICO

Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508



María de Jesús Galaviz-Ballesteros^a, Carlos Patricio Acosta-Rodríguez-Bueno^a,
Alejandra Consuelo-Sánchez^a, Isidro Franco-Álvarez^b, Odilo Iván Olalla-Mora^b
y Rodrigo Vázquez-Frias^{a,*}

^a Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

^b Departamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Recibido el 26 de enero de 2016; aceptado el 18 de abril de 2016

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome
pseudo-Bartter;
Fibrosis quística;
Deshidratación
hiponatrémica;
Alcalosis metabólica;
DF508

Resumen

Introducción: El síndrome de pseudo-Bartter (SPB) se define como una alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocaliemia en ausencia de tubulopatía. Los pacientes con fibrosis quística (FQ), al presentar alteraciones hidroelectrolíticas, pueden llegar a presentarlo.

Caso clínico: Lactante femenino con antecedente de 2 eventos de deshidratación. Se presenta a los 5 meses de vida con vómito, rechazo al alimento, tos crónica, poliuria, desnutrición, alcalosis metabólica, hipocaliemia, hiponatremia, hipocloremia y falla renal aguda. Se realizó estudio de tos crónica, con lo que se descartó tuberculosis pulmonar, enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración en la mecánica de la deglución. Ante la alcalosis metabólica sin tubulopatía se diagnosticó SPB; por la historia de desnutrición y tos crónica se sospechó de FQ, la cual se corroboró con medición de electrolitos en sudor y mediante análisis molecular de la mutación delta F508. Este es uno de los pocos casos reportados con SPB y esta mutación.

Conclusiones: En pacientes con cuadros repetitivos de deshidratación hiponatrémica con alcalosis metabólica hipoclorémica o SPB debe considerarse como diagnóstico diferencial FQ. La FQ puede presentarse como SPB, principalmente en pacientes menores de 2 años.

© 2016 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rovaf@yahoo.com (R. Vázquez-Frias).

KEYWORDS

Pseudo-Bartter syndrome;
Cystic fibrosis;
Hyponatremic dehydration;
Metabolic alkalosis;
DF508

Pseudo-Bartter syndrome as manifestation of cystic fibrosis with DF508 mutation**Abstract**

Background: Pseudo Bartter syndrome (PBS) is defined as hypokalaemic hypochloreaemic metabolic alkalosis in the absence of renal tubular pathology. Children with cystic fibrosis (CF) are at risk of developing electrolyte abnormalities and even PBS may occur.

Case report: 5 months old female infant with a history of two events of dehydration with vomit, refusal to eat, chronic cough, polyuria, malnutrition, metabolic alkalosis, hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia and acute renal failure. Chronic cough study was performed, discarding pulmonary tuberculosis, gastroesophageal reflux disease and impaired swallowing. PBS was diagnosed due to hypokalaemic hypochloreaemic metabolic alkalosis in the absence of renal tubular pathology. CF was corroborated by electrolytes in sweat and through molecular analysis of the delta F508 mutation. This is one of the few reported cases linking PBS and this mutation.

Conclusions: In patients with hyponatremic dehydration episodes with hypokalaemic hypochloreaemic metabolic alkalosis, PBS should be considered as differential diagnosis. CF could be presented as PBS, mainly in patients younger than 2 years.

© 2016 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

El síndrome de pseudo-Bartter (SPB) se define como una alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocaliemia en ausencia de tubulopatía¹, que puede presentarse en todas las edades, siendo más común en el periodo neonatal². SPB se diferencia del síndrome de Bartter por la ausencia de pérdida de cloro urinario. Los pacientes con fibrosis quística (FQ) pueden llegar a presentar alteraciones hidroelectrolíticas; ante la pérdida excesiva de líquidos y electrolitos pueden desarrollar SPB.

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora transmembrana (CFTR). Clínicamente está caracterizado por enfermedad pulmonar crónica supurativa y disfunción pancreática exocrina³. En niños, la FQ típicamente se presenta como una combinación de fallo de medro, esteatorrea, síntomas respiratorios, y menos frecuente como desequilibrio ácido-base e hidroelectrolítico⁴. El diagnóstico debe sospecharse por la presentación clínica típica (enfermedad pulmonar, insuficiencia pancreática) y se confirma con la determinación de cloro elevado en sudor (>60mmol/l) y/o mediante la presencia de dos alelos mutados del gen que codifica la proteína CFTR³.

En este artículo, se presenta el caso de un lactante menor femenino que se presentó con SPB como manifestación de FQ.

2. Caso clínico

Femenino de seis meses de edad, producto de la gesta 4, abortos 1, partos 3 (el primero corresponde a una hermana clínicamente sana, el segundo fallecido a los dos días de vida con múltiples malformaciones), paladar hendido, alteraciones gastrointestinales, gatrosquisis, polidactilia y cardiopatía, sin poderse integrar diagnóstico sindromático.

Fue producto de embarazo normoevolutivo y parto eutócico. La paciente presentó peso al nacimiento 3.4g, talla 50cm, Apgar 8, y fue alimentada exclusivamente al seno materno. Presentó dos cuadros previos de deshidratación a los tres y cuatro meses de edad, desencadenados por vómito y pobre ingesta, desarrollando desequilibrio hidroelectrolítico; requirió hospitalización e hidratación parenteral. Se integró diagnóstico de probable síndrome de Bartter con base en hiponatremia, hipocaliemia, alcalosis metabólica, iniciando tratamiento con ibuprofeno e indometacina.

A los cinco meses fue hospitalizada por tercer cuadro de deshidratación, caracterizado por vómito de 24 horas de evolución (en una ocasión de contenido alimenticio) y rechazo a la alimentación. Además, presentó historia de tos de cinco meses de evolución, intermitente, sin predominio de horario, seca, en accesos cianozantes, para lo cual recibió tratamiento intermitente con nebulizaciones y múltiples esquemas de antibióticos. Las evacuaciones fueron diarias, pastosas, una a tres veces por día, sin moco ni sangre. No se refirió esteatorrea o eventos de diarrea. Presentó poliuria y desnutrición, con un peso de 5.180g y talla de 63.4cm. El peso para la edad fue de 69.5%, la talla para la edad 95.8% y el peso para la talla 77.3%, de acuerdo a las tablas de la CDC (por sus siglas en inglés). Clínicamente se diagnosticó deshidratación.

Los estudios en sangre revelaron alcalemia metabólica (pH 7.69, PCO₂ 41.2mmHg, PO₂ 46.3mmHg, HCO₃⁻ 51.9 mmol/l), hipocaliemia (K⁺ 2.4 mmol/l), hiponatremia (Na⁺ 120 mmol/l), e hipocloremia (Cl⁻ 72mmol/l). Los valores de creatinina sérica fueron 1.1mg/dl y de nitrógeno ureico (BUN) 42 mg/dl, magnesio 2.2 mg/dl, fósforo 4.1mg/dl; los electrolitos urinarios fueron: sodio 6.0 mmol/l, potasio 30.1 mmol/l, cloro 26.0, creatinina 87.1mg/dl, calcio 1.9 (Ca/Cr 0.02), FENA 0.04. En el examen general de orina se encontró pH 5.5, DU 1012, proteínas negativas, eritrocitos negativo, leucocitos 0-2 por campo, brecha aniónica urinario +10. Se realizó

serie esófagoduodenal con paso adecuado del medio de contraste de estómago a arcada duodenal, descartándose estenosis pilórica como causa del vómito.

Se sospechó síndrome de Bartter por las manifestaciones clínicas de deshidratación grave y vómitos, así como por la alcalosis metabólica, hipocloremia, hipocaliemia y por la concentración de potasio en orina mayor que los demás electrolitos, a pesar de la reposición de volumen inicial. Se sospechó de síndrome Bartter tipo III por haberse presentado después del primer mes de edad, sin antecedentes prenatales de polihidramnios o prematuridad, con un comportamiento menos grave e hipocalciuria. El resultado de la actividad plasmática de renina fue de 2.6 ng/ml/h (valores de referencia: 0.5 a 5.7) y el de aldosterona en suero fue de 257 pg/ml (valores de referencia: 10 a 300) por lo que el diagnóstico de síndrome de Bartter tipo III era poco probable.

En el abordaje de la crónica y por ser una paciente con contacto con personas con tuberculosis, se realizaron los siguientes exámenes: tres baciloscopias en jugo gástrico, que resultaron negativas; prueba cutánea de derivado proteico cutáneo (PPD; por sus siglas en inglés) de 7 mm; y radiografía de tórax y serie esófago gastroduodenal con mecánica de la deglución sin alteraciones. Se realizó pHmetría esofágica de 24 horas, que resultó negativa para reflujo gastroesofágico ácido. Por la desnutrición, se realizó un cultivo de orina, el cual fue negativo. A pesar de no tener esteatorrea macroscópica, se realizó tinción de Sudán III en heces, la cual resultó positiva (++), por lo que se decidió realizar un balance de grasas de 72 horas, obteniéndose un resultado de porcentaje de absorción de grasas de 97.9%.

Ante la sospecha de FQ, fundamentada en la crónica como parte del fenotipo sinopulmonar crónico, alcalosis metabólica crónica, fenotipo perdedor de sal y desnutrición como parte del síndrome nutricional-gastrointestinal, se realizaron electrolitos en sudor en el laboratorio de nutrición y gastroenterología por método de conductividad, siendo los resultados Cl^- 103.3 mEq/l, Na^+ 82.6 mEq/l, K^+ 20.7 mEq/l. Se realizó confirmación mediante la determinación de electrolitos en sudor a través de método de clorimetría obteniéndose Cl^- 69 mmol/l, y por método de conductividad siendo el resultado Cl^- 90 mmol/l. Se realizó el análisis molecular identificando la mutación delta F508.

El paciente recibió apoyo nutricional, inició la alimentación complementaria y mostró mejoría en su peso y talla, por lo que se suspendió tratamiento con indometacina e ibuprofeno. Actualmente el paciente presenta datos de suficiencia pancreática, ya que se encuentra eutrófica, sin requerir el uso de enzimas pancreáticas. El estudio de búsqueda cualitativa de grasas en evacuaciones (Sudán III) resultó negativo.

3. Discusión

Este caso ilustra la presentación inusual de la FQ manifestándose como SPB. El paciente cuenta con historia de al menos tres eventos de deshidratación sin causa, por lo que es importante que se sospeche de SPB y FQ como diagnóstico diferencial.

La FQ es una enfermedad que se hereda como trastorno autosómico recesivo, siendo el defecto fundamental la función reducida o ausente de la proteína reguladora

transmembrana de la fibrosis quística CFTR, codificada en el brazo largo del cromosoma 7². La presentación clínica está caracterizada por enfermedad pulmonar crónica, deficiencia pancreática y concentraciones altas de electrolitos en sudor; sin embargo, en algunos pacientes puede presentarse como forma poco frecuente con depleción de electrolitos, secundaria a la pérdida excesiva de sal por sudor y otros fluidos, y puede producir una depleción grave, alcalosis metabólica y semejar un síndrome de Bartter, generalmente en pacientes menores de dos años, a lo que se le llama síndrome de pseudo-Bartter¹.

La alcalosis metabólica en los niños es poco común, puede observarse en pacientes con hipertrofia de píloro, vómitos persistentes, en el hiperaldosteronismo y en mucho menor proporción en el síndrome de Bartter. En nuestro paciente, este último fue el planteamiento inicial, debido a la alcalosis metabólica, hipocloremia, hicaliemia y la concentración de potasio en orina mayor que la de los demás electrolitos, a pesar de la reposición de volumen inicial. Los pacientes con síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman, dos trastornos resultados de defectos congénitos en los túbulos renales, se presentan habitualmente con problemas de constipación, calambres musculares y debilidad, secundarios a hipocaliemia crónica, la cual puede pasar asintomática, pero que se puede agravar por presencia de diarrea o vómito. Los pacientes de Bartter se presentan en la primera infancia, y la falla de medro es más grave que en el síndrome de Gitelman⁵. El hallazgo bioquímico es una alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocaliemia, asociada con actividad de renina plasmática elevada y concentración de aldosterona alta, estas dos últimas se encontraron dentro de rangos normales en nuestro paciente, por lo que el diagnóstico inicial era menos probable.

En la FQ la pérdida excesiva de sodio, cloro y agua a través del sudor pueden condicionar deshidratación hiponatrémica e hipoclorémica, lo cual produce disminución del filtrado glomerular y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que lleva a un aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio, sin alteración tubular, conocido como SPB⁴. La deshidratación hiponatrémica con hipocloremia y alcalosis metabólica es una forma de presentación de la FQ en niños; en la literatura, la mayoría de los niños con fibrosis quística con SPB se diagnostican alrededor de los seis meses de edad¹. El vómito y la pérdida de apetito son datos de alarma de probable SPB en pacientes con FQ⁶.

Se debe de considerar el diagnóstico de FQ como diagnóstico diferencial en cualquier niño con manifestaciones bioquímicas de síndrome de Bartter, sobre todo en países en los que no se cuente con tamizaje neonatal para fibrosis quística, ya que puede ser monosintomática durante muchos años⁷. No hay reportes respecto a la incidencia de SPB en relación a FQ, aunque algunos reportes de Jordania, Turquía y Arabia Saudita reportan una frecuencia de 12 a 18.3% en la población pediátrica, predominantemente en el primer año de vida^{1,6,7}. Se ha reportado que SPB puede presentarse en las estaciones del año con mayor temperatura⁴; sin embargo, se debe de tener en cuenta que también puede presentarse durante la adolescencia, con manifestaciones clínicas de hipertensión⁸.

Se han descrito varias mutaciones del gen CFTR asociadas con deshidratación hiponatrémica y alcalosis metabólica, tales como F311L, D110E, D110H, T3381, N1303K,

2.789 + 5G-A, S13F y 3849 + 40 A/G⁹⁻¹⁶. El paciente descrito en este artículo se presentó con mutación DF508, que aunque es una de las mutaciones más frecuentes asociadas a FQ, no ha sido reportada frecuentemente con SPB, ya que habitualmente produce el cuadro clínico típico de forma temprana, con lo cual el diagnóstico se hace con antelación¹⁷.

El manejo del SPB consiste en hidratación y corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos. Es importante identificar si existen otros factores que contribuyan a la alcalosis metabólica, como el síndrome de Bartter clásico y el síndrome de Gitelman, tumores secretores de renina, uso excesivo de diuréticos y laxantes, trastornos alimentarios, y obstrucción del tracto gastrointestinal⁴. La administración de suplemento de electrolitos (Na⁺ y K⁺) debe continuar hasta encontrarse en niveles séricos normales, y es necesario documentar mejoría en las curvas de crecimiento. El manejo de líquidos depende del grado de deshidratación y la gravedad del desequilibrio electrolítico, tomando en cuenta electrolitos séricos y urinarios. Los niños con FQ que vivan en lugares calurosos deben ser suplementados con cloruro de sodio en los momentos de mayor calor.

En pacientes con cuadros repetitivos de deshidratación hiponatrémica con alcalosis metabólica hipoclorémica o SPB debe considerarse como diagnóstico diferencial FQ. La FQ puede presentarse como SPB, principalmente en pacientes menores de dos años.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*. 2008;167:115–6.
2. Devlin J, Beckett NS, David TJ. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1989;82:38–43.
3. Gaskin KJ. Exocrine Pancreatic Dysfunction, Cystic Fibrosis. En: Walker WA, Goulet O, Kleinman R, editores. *Pediatric gastrointestinal disease*. Hamilton: BC Decker; 2004. p. 1606–20.
4. Kintu B, Brightwell A. Episodic seasonal pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15S:19–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.015>
5. Fremont OT, Chan JCM. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr*. 2012;8:25–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-012-0333-9>
6. Yalçin E, Kiper N, Dogru D, Ozcelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25:119–24.
7. Dahabren MM, Najada AS. Pseudo-Bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24:292–6.
8. Sovtić A, Minić P, Bogdanović R, Stajić N, Rodić M, Marković-Sovtić G. Atypical presentation of cystic fibrosis-obese adolescent with hypertension and pseudo-Bartter's syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69:367–9.
9. Lumpaopong A, Thirakhuat 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;92:694–8.
10. Padoan R, Bassotti A, Seia M, Ambrosioni A, Fiori S, Prandoni S, et al. A novel missense mutation (D110E) in exon 4 of CFTR (ABCC7) in a CF infant presenting with hypochloremic metabolic alkalosis. *Hum Mutat*. 2000;15:485.
11. Weller F, Wiebicke W, Tümmler B. Turkish infant with hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis as the sole manifestations of a mild form of cystic fibrosis (mutation D110H). *Klin Padiatr*. 2000;212:41–3.
12. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr*. 1995;127:281–3.
13. Wahab AA, Janahi IA, Marafia MM. Pseudo-Bartter's syndrome in an Egyptian infant with cystic fibrosis mutation N1303K. *J Trop Pediatr*. 2004;50:242–4.
14. Horvatovich K, Orkényia M, Bíró E, Pongrácz K, Kisfali P, Talián G, et al. Pseudo-Bartter syndrome in a case of cystic fibrosis caused by C1529G and G3978A compound heterozygosity. *Orv Hetil*. 2008;149:325–8, <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2008.28239>
15. 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.
16. Aranzamendi RJ, Breitman F, Ascietto C, Delgado N, Castaños C. Deshidratación con alcalosis hipoclorémica: presentación inusual de fibrosis quística en un lactante. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:443–6.
17. Campaña-Cobas NG, Razón-Behar R, Duran-Álvarez S, Mañalich-Coma R, Valdés-Mesa M, Hernández-Hernández JS. Fibrosis quística que simula un síndrome de Bartter. *Rev Cubana Pediatr*. 2008;80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000400010&lng=es&nrm=iso