

Comunicaciones breves

Deshidratación con alcalosis hipoclorémica: presentación inusual de fibrosis quística en un lactante*Dehydration and metabolic alkalosis: an unusual presentation of cystic fibrosis in an infant*

Dr. Roberto J. Aranzamendi*; Dra. Fanny Breitman**, Dra. Carolina Ascuitto***, Dra. Norma Delgado# y Dr. Claudio Castaños##

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) puede debutar ya en el período neonatal con los síntomas clínicos clásicos de la enfermedad. Su grado de gravedad es multifactorial; uno de los factores depende del nivel de actividad de la proteína CFTR, que se relaciona con el tipo de mutación que afecte al paciente

Presentamos un lactante con episodios reiterados de vómitos, anorexia, pérdida de peso, deshidratación y anormalidades del medio interno, caracterizadas por alcalosis metabólica, hiponatremia, hipokalemia e hipocloremia, en quien se diagnosticó FQ después del tercer episodio. Se detectaron las mutaciones $\Delta F 508$ y la 2789+5G-A. Este caso muestra una forma inusual y poco difundida de presentación de FQ. Se debe considerar la FQ en pacientes de cualquier edad, especialmente niños pequeños con cuadro clínico de anorexia, vómitos, detención del peso y episodios recurrentes de deshidratación con alcalosis metabólica hipoclorémica, sin otra causa que lo justifique, aunque no presenten síntomas respiratorios, digestivos o mal progreso de peso.

Palabras clave: fibrosis quística, alcalosis metabólica hipoclorémica, deshidratación, hiponatremia, hipokalemia, mutación 2789+5G-A.

SUMMARY

Cystic fibrosis (CF) may present during neonatal period with classic clinic symptoms related to the disease.

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 vomiting, anorexia, weight loss, dehydration and electrolyte abnormalities, such as metabolic alkalosis, hyponatremia, hypokalemia and hypochloremia. CF was diagnosed after the third episode showing an unusual and not very publicized presentation of the disease. Mutations $\Delta F 508$ and 2789+5G-A were found. CF should be considered in patients of any age, but particularly in infants, presenting with anorexia, vomiting, failure to thrive, that are associated 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.

Key words: cystic fibrosis, hypochloremic metabolic alkalosis, dehydration, hyponatremia, hypokalemia, 2789+5G-A mutation.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la raza blanca, con una incidencia de 1: 3.200 recién nacidos (RN) en EE.UU.¹ La incidencia estimada en la Argentina, según datos del programa de pesquisa neonatal, es de aproximadamente 1: 6.000 RN.^{2,3}

La deshidratación con alcalosis metabólica hipoclorémica es una manifestación conocida de la FQ, pero infrecuente como forma de presentación. El Registro Estadounidense de FQ muestra, sobre 21.000 pacientes, que 5% presentan anormalidades hidroelectrolíticas, incluyendo alcalosis metabólica al momento del diagnóstico.¹ Esta forma de presentación, descrita por primera vez hace casi 30 años,⁴ sigue siendo un desafío diagnóstico.^{5,6}

Presentamos un paciente con episodios reiterados de vómitos, anorexia, pérdida de peso, deshidratación y anormalidades del medio interno, caracterizadas por alcalosis metabólica, hipocloremia, hiponatremia e hipokalemia, en quien se diagnosticó FQ después del tercer episodio.

DESCRIPCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Niño de 6 meses de edad oriundo de Jujuy que consulta por vómitos recurrentes, anorexia pertinaz y pérdida de peso progresiva.

Nacido de término, con 3.100 g, producto de un 3^{er} embarazo controlado, de padres no consanguíneos (hermanas sanas de 4 y medio y 2 años).

* Unidad de Gastroenterología.

Hospital "Dr. Héctor Quintana". San Salvador de Jujuy. Jujuy.

** Sector Mediano Riesgo.

*** Clínica Pediátrica.

Servicio de Nefrología.

Servicio Neumonología.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Claudio Castaños

ccastanos@garrahan.gov.ar

Recibido: 12-5-08

Aceptado: 8-8-08

Recibió pecho hasta el mes, luego se agregó leche modificada. Sano hasta los 4 meses, con peso en percentilo 75 (7 kg) cuando se interna por bronquiolitis, vómitos y diarrea breve. Posteriormente, se instala cuadro de anorexia progresiva, vómitos recurrentes y pérdida de peso. A los 5 1/2 meses presentó infección urinaria febril que se resuelve con antibióticos, persiste el rechazo parcial del alimento, con vómitos y pérdida de peso. En la seriada gastroduodenal se informó: estómago hipotónico e hipoquinético, con evacuación retardada e hipertrofia de pliegues mucosos. Recibe cisapride y ranitidina sin mejoría de los síntomas.

Al 6º mes, el niño impresionaba enfermo, pálido, decaído (peso 6.300 g) sin anormalidades en el examen clínico. Se realizó: ecografía renal, hepatograma, urea, creatinina, glucemia, orina completa, estado ácido-básico, ionograma (sin dosaje de cloro) y urocultivo, todos normales. Sólo presenta Hto. 45% (sugestivo de deshidratación) y Hb 15,1 g%.

Dada la anorexia, el decaimiento, los vómitos y la pérdida de peso persistentes, su pediatra lo deriva al Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" con diagnóstico presuntivo de gastroparesia pos-viral⁷ y para descartar otros.

Durante la derivación presentó fiebre y acentuación de los vómitos; ingresa al hospital con deshidratación del 10%.

Al ingreso presentó en sangre: Na 128 mEq/L; K 3,1 mEq/L; Cl 81 mEq/L; EAB: pH: 7,51; HCO₃ 41,9; pCO₂ 52,3; EB:+16,1; Urea 61 mg%. En muestra aislada de orina se obtuvo: Na baja concentración; K 18 mEq/L; Cl 16 mEq/L.

Recibió hidratación parenteral. A las 48 h el paciente estaba normohidratado y a las 72 h con medio interno normal: Na 136 mEq/L; K 4,2 mEq/L; Cl 100 mEq/L EAB: pH: 7,40; pCO₂ 46; HCO₃ 28; EB: 3,7.

Se realizó cistouretrografía miccional, ecografía abdominal, ácido láctico, nuevo EAB, ionograma y función renal, que resultaron normales. El diagnóstico del alta hospitalaria fue deshidratación por vómitos con buena respuesta a infusión de solución fisiológica y alcalosis metabólica hipoclorémica de etiología no clara.

Al egreso y durante 15 días presentó muy buena actitud alimentaria, sin síntomas y con peso de 7.150 g. A la semana de retornar a Jujuy reaparece rechazo alimentario progresivo, vómitos recurrentes, crisis de hipo, decaimiento e hipotonía. Se interna con deshidratación del 7% (peso 6.500 g) y fiebre por 1 día, sin otro dato clínico relevante. Al ingreso, el ionograma y EAB fueron normales y la urea elevada. Se hidrató en 24 h por vía endovenosa,

recuperó su vitalidad pero persistió con regular conducta alimentaria.

Ante la reiteración de episodios de rechazo alimentario, vómitos con fiebre ocasional y deshidratación en tres oportunidades, el pediatra lo deriva nuevamente al Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", para investigar enfermedad metabólica.

Reingresa con decaimiento, rechazo importante del alimento e hipotonía y signos poco evidentes de deshidratación. El medio interno revela nuevamente alcalosis metabólica hipoclorémica e hipokaliémica: pH 7,56; HCO 41,3 mM/L; EB 16; Cl 83; Na 131 mEq/L; K 2,9 mEq/L; urea, función hepática, coagulograma, cortisol basal y orina completa, normales. El ionograma urinario mostró Na y Cl de bajo rango y K 69 mEq/L. Los resultados del ácido βOH-butírico, ácidos grasos no esterificados y glucemia en ayuno breve (8 h) fueron normales, datos que sumados a la ausencia de acidosis permitieron descartar enfermedad del metabolismo intermedio.

Luego de 24 h de hidratación EV mejoraron notablemente la clínica y el laboratorio, que se normalizaron totalmente a los 5 días.

Se reevalúa la historia del paciente e impresiona que la anorexia, los vómitos y la repercusión sobre el crecimiento no son la causa sino la *consecuencia* de la alcalosis u otras anomalías hidroelectrolíticas.

Se consideró la posibilidad de administración exógena de álcalis o diuréticos, síndrome de Bartter o FQ. Se administró ClK oral 3 mEq/kg, con muy buena evolución.

La primera prueba del sudor (peso de 82 mg) arrojó valores dudosos: Na 60 mEq/L y Cl 52 mEq/L. Se repitió presentando Cl 83 mEq/L y Na 80 mEq/L (peso de 115 mg). La 3ª prueba del sudor, con un peso de 105 mg, mostró: Na 100 mEq/L y K 110 mEq/L, que confirmó el diagnóstico de FQ corroborado con el estudio genético (ΔF 508/ 2789+5G-A).

La evolución del paciente fue excelente sin síntomas respiratorios y deposiciones normales. A los 11 meses de edad su peso y talla están en el percentilo 50 y recibe ClK oral únicamente.

DISCUSIÓN

Este caso muestra una forma poco frecuente de presentación de FQ, caracterizada por instalación progresiva de anorexia, vómitos, detención del peso con alcalosis metabólica, deshidratación, hipocloremia, hiponatremia e hipopotasemia, sin pérdidas hidroelectrolíticas evidenciables que lo justificaran.

Una fuerte pista diagnóstica cobró peso al interpretar que la secuencia sintomática de anorexia grave, vómitos y decaimiento, eran desencadenados por los disturbios hidroelectrolíticos, que eran su causa y no su consecuencia.

Las causas de anorexia, vómitos y detención del peso en los lactantes son numerosas, pero la deshidratación hipoclorémica con alcalosis metabólica es poco frecuente en la infancia;⁴ entre ellas se encuentran: vómitos por síndrome pilórico, pérdida excesiva por la piel en FQ, pérdida urinaria por diuréticos o síndrome de Bartter y, muy raramente, diarrea perdedora de cloruros. Muchas de estas entidades se descartaron con elementos clínicos y exámenes complementarios. Cuando se consideró la pérdida de sal por piel, se solicitó la prueba del sudor.

En el síndrome de Bartter la medición del cloro en orina es determinante para distinguirlo de otras causas, ya que este ion está elevado, mientras que, en los pacientes con FQ, el cloro en orina es bajo, generalmente menor a 20 mEq/L. Esta forma de presentación de FQ es llamada pseudo-Bartter.⁸ La respuesta a la solución salina no es característica del síndrome de Bartter, donde la administración de K es fundamental, y cursa con poliuria, que no presentaba nuestro paciente, quien además tenía reabsorción de Cl en orina normal.

La presentación clínica de la alcalosis metabólica hipoclorémica en los pacientes con FQ puede ser aguda o crónica.⁹

La forma aguda presentada por nuestro paciente generalmente se asocia a temperaturas ambientales elevadas, con pérdida excesiva por sudor, de cloro y sodio (puede llegar a 80-100 mEq por día),⁴ vómitos y decaimiento.

La disminución de Cl y Na produce contracción de volumen extracelular, estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética y sistema simpático, con aumento de la reabsorción de Na, Cl, y agua. El principal factor para la regulación de la reabsorción de bicarbonato es el volumen extracelular (ejemplo típico es la hipertrofia pilórica), pero la depleción de Cl ejerce una acción directa independiente, impidiendo la excreción de bicarbonato en el túbulo colector.

La forma crónica es más insidiosa, con síntomas poco característicos e inespecíficos. A la pérdida de electrólitos por sudor se asocian episodios aislados de diarrea y vómitos, que agravan el cuadro.

En los pacientes con FQ que debutan con trastornos hidroelectrolíticos se mencionan los siguientes rasgos clínicos:⁹⁻¹¹

- a. Generalmente lactantes menores de 1 año, es excepcional en adolescentes y adultos.^{12,13}
- b. Habitualmente alimentados a pecho o fórmulas con bajo contenido de Na.
- c. La deshidratación es generalmente leve.
- d. Presentan anorexia, apatía, irritabilidad y pueden tener antecedentes de episodios similares previos, sin síntomas digestivos o respiratorios relevantes.
- e. Algunos casos con formas más crónicas tienen retardo de crecimiento de magnitud variable.

Los pacientes con FQ como el nuestro que sólo presentan alcalosis metabólica hipoclorémica, sin otros síntomas de la enfermedad, suelen tratarse de formas leves que se asocian a mutaciones con función parcial de la actividad de la proteína CFTR en la membrana celular. Con niveles de actividad de la proteína mayor al 10%, no se presenta ninguna expresión fenotípica de la enfermedad. Cuando el nivel es del 10%, los pacientes no exhiben en general insuficiencia pancreática y la afectación pulmonar es más leve, los niveles inferiores al 5% se asocian al cuadro típico de la enfermedad.^{14,15}

Nuestro paciente tiene dos mutaciones del gen, una conocida como la ΔF 508 y la segunda, una mutación de corte y empalme (*splicing*) la 2789+5G-A que probablemente produzca una función del CFTR normal, aunque con disminución de la función.

Se ha comunicado el caso de un paciente, cuyo diagnóstico de FQ se realizó a los 36 años, quien había presentado dos crisis de alcalosis metabólica hipoclorémica luego de la exposición a altas temperaturas.¹³ Presentaba una mutación similar a la de nuestro paciente. Se describen en la bibliografía otras mutaciones leves sin insuficiencia pancreática, con alcalosis hipoclorémica aislada como forma de presentación.^{16,17}

En nuestro programa de seguimiento, otros dos niños también se presentaron con alcalosis metabólica hipoclorémica y en uno de los alelos la mutación existente era la misma que la del paciente descrito. Estos dos pacientes presentan suficiencia pancreática, con función pulmonar normal, sin gérmenes en el cultivo de secreciones bronquiales. Esto podría indicar que la presencia de esta mutación produce afectación leve, con sólo alteración del medio interno.

Luego del diagnóstico de FQ en nuestro paciente, se estudiaron sus hermanas, que nunca tuvieron síntomas digestivos o respiratorios, ni episodios de deshidratación; se halló que la hermana mayor está afectada.

CONCLUSIÓN

La FQ se debe considerar en pacientes de cualquier edad con cuadro clínico de anorexia, vómitos, detención del peso y alcalosis metabólica hipoclorémica, sin otra causa que lo justifique, aunque no presenten los síntomas clásicos de la enfermedad. Este encuadre es particularmente relevante en niños pequeños de las zonas con temperaturas elevadas de nuestro país.¹⁵

La pesquisa neonatal es muy importante para el diagnóstico temprano y la evolución de la enfermedad, pero en estos pacientes puede ser normal por presentar tripsina normal. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, MD. Patients Registry 2001. Annual Data Report 2002.
2. "Redes de Salud" Fibrosis Quística. Consenso de los Hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Boletín Oficial de la Ciudad de Buenos Aires* (28/10/2005) N° 2306, pag. 29-52. 2005).
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(5):e1-52.
4. Bekerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1979; 63:580-3.
5. Kurlandsky L, Lawrence E. Failure to recognize the association of cystic fibrosis and metabolic alkalosis. *Clin Pediatr* 2002; 41:715-9.
6. Ballesteros Y, Hernández M, Rojo P, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:725-7.
7. Sigursson L, Flores A, Putnam P, et al. Postviral gastroparesis: presentation, treatment and outcome. *J Pediatr* 1997; 130:751-4.
8. Escobar Castro H, Medina E, Kirchschräger E, et al. Metabolic alkalosis with hypo-electrolytaemia or pseudo-Bartter syndrome as a presentation of cystic fibrosis in infancy. Description of three cases. *Eur J Pediatr* 1995; 154(10):868-9.
9. Sojo A, Rodríguez Soriano J, Vitoria J, et al. Chloride deficiency as a presentation or complication of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1994; 153:825-8.
10. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, et al. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002; 44(3):289-92.
11. Param T, Aldunate D. Metabolic alkalosis in cystic fibrosis of the pancreas. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59(5):322-5.
12. Bates C, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 352-356.
13. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume P. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis* 2005;45:41-4.
14. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67(Pt 5):471-85.
15. Ramalho AS, Beck S, Meyer M, et al. Five percent of normal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA ameliorates the severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:619-27.
16. Leoni G, Pitzalis S, Podda R, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T338I) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J Pediatr* 1995; 127:281-283.
17. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. *J Cystic Fibros* 2004; 3: 135-136.

Al lector: El **Consenso Nacional de Fibrosis Quística** puede ser consultado en la página web de la Sociedad Argentina de Pediatría: <http://www.sap.org.ar/archivos>