

Tome com um Grão de Sal

Siba P. Paul^{1,*}, Bryony A. Smith¹, Timothy M. Taylor¹ and Joanna Walker²

Afiliação dos Autores

¹ *Department of Paediatrics, St. Richard's Hospital, Chichester, UK;*

² *Department of Paediatrics, Queen Alexandra Hospital, Cosham, UK.*

* Address correspondence to this author at: Department of Paediatrics, St. Richard's Hospital, Spitalfield Lane, Chichester PO19 6SE, UK. Fax +44-1243-831431; e-mail siba@doctors.org.uk.

DESCRIÇÃO DO CASO

Uma recém-nascida de 5 dias, nascida a termo após uma gestação sem complicações foi admitida no hospital após exames de rotina checarem que ela perdeu 15% do seu peso ao nascer [6.2 lb (2.83 kg)]. Ela estava sendo alimentada com fórmula para recém-nascido e uma avaliação inicial revelou apenas uma desidratação leve. Com a hipótese de um problema na alimentação, seu plano de gestão era para ser alimentação de 150 mL / kg leite em pó por dia, com monitorização regular do peso. As concentrações de soro do paciente de analitos selecionados foram os seguintes: de sódio, a 135 mEq / L (135 mmol / L; intervalo de referência, 135-145 mmol / L); de potássio, 5,3 mEq / L (5,3 mmol / L; intervalo de referência, 3,5-5,3 mmol / L); e ureia, 11,7 mg / dL (4,2 mmol / L; intervalo de referência, 3.5-6.5 mmol / L).

Cinco dias após a admissão, o peso do paciente permaneceu inalterado. As concentrações de analitos de soro foram agora como se segue: sódio, 128 mEq / L (128 mmol / L); de potássio, 6,7 mEq / L (6,7 mmol / L); ureia, 5,8 mg / dL (2,1 mmol / L); creatinina, 0,3 mg / dL (28 nmol / L; intervalo de referência, 60-100 mmol / L); e glucose no sangue, 77,4 mg / dL (4,3 mmol / L; intervalo de referência, 4-7 mmol / L). Estas descobertas levaram os testes bioquímicos e endócrinos mais detalhadas. A sua concentração de bicarbonato foi de 30 mEq / L (30 mmol / L; intervalo de referência, 24-32 mmol / L), e a sua concentração de cloreto era de 94 mEq / L (94 mmol / L; intervalo de referência, 95-105 mmol / L). Esses resultados renderam um ânion gap de 10,7 mmol / L. A concentração de sódio na urina foi de 10 mEq / L (10 mmol / L). Outros resultados de sangue estavam disponíveis dois dias depois: renina plasmática, 854 mIU / L (intervalo de referência, 4-190 mIU / L em > 7 dias a 1 ano); aldosterona sérica,>

5.786 ng / L (intervalo de referência, 300-2000 ng / L em recém-nascidos). Os resultados da gasometria arterial, dosagem de cortisol, amônia, lactato, cultura de urina e testes de perfil de esteróides urina foram normais.

QUESTOES ACONSIDERAR

1. Quais são as causas comuns de excesso de perda de peso em um recém-nascido que se apresenta nos primeiros dias de vida?
2. Quais são as possíveis explicações para a hiponatremia com hipercalemia em um neonato com perda excessiva de peso?
3. Quais as investigações laboratoriais são adequadas?

DISCUSSÃO

PERDA DE PESO EM NEONATO

Alguma perda de peso é normal nos primeiros dias de vida. A perda de até 10% pode ser normal em bebês amamentados, mas uma perda de peso de apenas 5% é esperado em bebês alimentados com fórmula (1). Bebês com excesso de perda de peso no contexto e com dificuldades em estabelecer a alimentação, especialmente bebês que mamam no seio- pode mostrar evidência de desidratação hipernatrêmica devido à perda de sódio do corpo, mas com um deficit maior na água do corpo (2). Neste caso, a hiponatremia não se correlaciona ao cenário clínico de um bebê alimentado com fórmula, apesar de o paciente seguir um plano de alimentação clara.

Existem muitas causas patológicas (3) para o crescimento vacilante da criança, incluindo os seguintes: anormalidades genéticas e cromossômicas, como a trissomia 21, síndrome de

Turner, e fibrose cística; erros inatos do metabolismo; doenças endócrinas, como a hiperplasia adrenal congênita (HAC) 3; anormalidades anatômicas, como um defeito do septo ventricular grande ou atresia das vias biliares; e fatores psicossociais (3), tais como privação emocional, pobreza, negligência e doença mental materna.

HIPONATREMIA E HIPERPOTASSEMIA NO RECÉM-NASCIDO

Esta combinação em associação com a perda excessiva de peso indica um problema com o metabolismo de cloreto de sódio. HAC por deficiência da 21-hidroxilase perdedora de sal (SW21-OHD) é a causa mais comum de hiponatremia e hipercalemia em recém-nascidos. SW21-OHD se apresenta com virilização no recém-nascido do sexo feminino, mas mais raros os erros inatos do metabolismo esteróide adrenal, tais como deficiência de proteína reguladora aguda esteroidogénica. Outras causas incluem a hipoplasia adrenal, fibrose cística, síndrome cerebral perdedora de sal, e causas secundárias de insensibilidade à aldosterona em condições tais como infecções do trato urinário, pielonefrite e uropatia obstrutiva (4).

INVESTIGAÇÕES PARA DESCARTAR OUTRAS CAUSAS

A concentração de sódio na urina é útil porque confirma desperdício de sal pelos rins se é inadequadamente alto. Se a função renal é normal, devem ser solicitados exames renina e aldosterona. Um resultado baixo de aldosterona sérica é visto em insuficiência adrenal primária. Na ausência de virilização excessiva, resultados normais para o cortisol sérico ao acaso, a estimulação do hormônio adrenocorticotrófico, testosterona, 17-hidroxiprogesterona, e a aldosterona excluem CAH devido a SW21-OHD. Em outros casos suspeitos de erros inatos de metabolismo adrenal, um perfil de esteroides na urina é crucial para confirmar o local do bloco, a fim de dirigir futuro teste de mutação genética. A fibrose cística pode apresentar baixas concentrações de sódio. Este tipo de teste é incluído no teste de rastreio recém-nascido no Reino Unido e é indicada por um aumento da concentração de tripsinogênio imunorreativa. O teste do suor, no

entanto, continua sendo o padrão ouro para confirmar o diagnóstico.

As causas secundárias de insensibilidade à aldosterona, como uma infecção do trato urinário, são excluídos por um resultado normal microscopia de urina e cultura e uma ecografia renal normal vai excluir uma uropatia obstrutiva. Perda de sal cerebral mostra uma concentração demasiado elevada de sódio urinário, > 100 mmol / L (4).

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

O aumento das concentrações de aldosterona e renina na presença de hiponatremia e hipercalemia foram consistentes com o diagnóstico de pseudohipoaldosteronismo tipo (PHA1). O baixo resultado de sódio na urina visto neste caso não exclui perda de sal renal, devido ao efeito de diluição em uma amostra aleatória. Fração de excreção de sódio é mais específico porque não é afectada por volume de urina.

PATOFISIOLOGIA DE PHA

PHA compreende um conjunto raro de distúrbios no desequilíbrio eletrolítico devido à resistência à aldosterona (mineralocorticoide) (5). A renina é produzida em resposta à hipovolemia, e a secreção de aldosterona (sob a estimulação de angiotensina II) é aumentada na presença de hipercalemia. As anormalidades bioquímicas de PHA podem ser explicadas pelas funções da aldosterona. A aldosterona atravessa a membrana plasmática das células epiteliais e liga-se ao receptor citosólico de mineralocorticoide. O receptor-complexo hormonal ativa as cascatas de sinalização intracelulares, aumentando os anais de sódio no lúmen epitelial de vários órgãos, incluindo rins, pulmões, cólon e glândulas salivares e sudoríparas. Estes canais controlam a absorção de sódio na superfície do lúmen de células epiteliais (5-7). Sódio é então secretado na superfície baso lateral dentro do espaço extracelular via bombas ATPase de sódio e potássio. Este processo é acoplado com a secreção de potássio da superfície do lúmen. Através disso, a disfunção nos canais de sódio leva a hiponatremia e hipercalemia.

TIPOS DE PHA

Há 3 tipos de PHA ([Tabela 1](#)). PHA1 tem 2 subtipos clínicos, cada um com distinto padrão de herança. Tipo 2 é caracterizado por hipertensão e acidose metabólica hipercalemica com valores baixos de renina e aldosterona ([4, 8](#)); é por isso excluído no presente caso. Tipo 3 é uma variedade adquirida ([4](#)), na qual insensibilidade transitória de aldosterona é

vista em algumas condições como infecção do trato urinário, uropatia obstrutiva ou pielonefrite. PHA tipo 3 resolve com a resolução do quadro clínico inicial. No nosso caso, resultados da análise da microscopia de urina e ultrassonografia renal foram normais.

Tabela 1. Tipos de PHA.				
Tipo de PHA	Genético ou Adquirido?	Genes envolvidos ^a	Anormalidades Bioquímicas	Órgãos envolvidos
PHA Tipo 1	Autossômico recessivo PHA1 (MTOD ^b)	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Renina e aldosteronas altas no soro, hiponatremia, hipercalemia	Pulmões, rins, colon, glândulas salivares e sudoríparas
	Autossômico dominante (renal PHA)	NR3C2 (MR)	Renina e aldosteronas altas no soro, hiponatremia, hipercalemia	Rins
Tipo 2 PHA (síndrome de Gordon)	Autossômico dominante	WNK1, WNK4	Hypercalemia, acidose metabólica hiperclorêmica, aldosterona e renina baixas	Rins
Tipo 3 PHA (PHA secundária)	Adquirida	Nenhum gene conhecido reverte com o tratamento da patologia primária	Insensibilidade transitória à aldosterona, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica	Visto como infecção do trato urinário, uropatia obstrutiva, pielonefrite

^a SCNN1A, canal de sódio, subunidade alfa non-voltage-gated 1; SCNN1B, canal de sódio, non-voltage-gated 1, subunidade beta; SCNN1G, canal de sódio, non-voltage-gated 1, subunidade gama; NR3C2, receptor nuclear subfamília 3, grupo C,

membro 2 (também conhecido como MR); WNK1, WNK proteína quinase 1 deficiente de lisina; WNK4, WNK proteína quinase 4 deficiente de lisina

^b MTOD, defeito de múltiplos órgãos-alvo

GENÉTICA DE PHA1

PHA1 autossômico recessivo é causada por mutações dentro das subunidades genéticas que codificam o canal de sódio epitelial (5-7, 9). É a forma mais grave, porque a perda de sal ocorre em vários tecidos mineralocorticoides sensíveis, incluindo os pulmões, rins, cólon, e sudoríparas e glândulas salivares. Esses pacientes necessitam de terapia de sal de substituição ao longo da vida.

PHA1 autossômico dominante é a explicação provável para o caso descrito. Desperdício de sal é restrito para os rins, e encontra-se a mutação no gene que codifica o receptor de mineralocorticoide (9, 10). A mutação do receptor mineralocorticoide leva a uma falta de sensibilidade renal à aldosterona, e o prognóstico é melhor do que para PHA1 autossômico recessivo. O teste genético está disponível para PHA, mas tais testes são, possivelmente, mais de interesse acadêmico. Os testes genéticos não foram feitos no nosso caso, à luz de um diagnóstico clínico claro e uma boa resposta à suplementação de cloreto de sódio. Não havia histórico familiar conhecido da doença.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE PHA1 RENAL

Esta doença é um distúrbio pan-étnico com incidências iguais em machos e fêmeas, e geralmente se apresenta no período neonatal, muitas vezes dentro das primeiras duas semanas de vida, com perda excessiva de peso, deficit de crescimento, dificuldade de alimentação, vômitos e desidratação. Os achados laboratoriais incluem hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica. A taxa de filtração glomerular é normal, mas raramente é medida em lactentes. Hipovolemia e hipotensão podem também ocorrer (4, 7). Estes sintomas apresentados são semelhantes em crianças com verdadeiro hipoaldosteronismo e CAH.

MANEJO DE PHA1 RENAL

Na fase aguda, o recém-nascido pode precisar de tratamento por choque hipovolêmico ou correção de hipercalemia e acidose metabólica (4). Pode ser necessário tratar o bebê com esteroides antes da confirmação do diagnóstico PHA, porque um quadro clínico semelhante pode ser causado pela crise perdutora de sal da CAH.

O tratamento a longo prazo envolve rigoroso gerenciamento de fluido e suplementação de cloreto de sódio. Após a suplementação de cloreto de sódio iniciar, a concentração de potássio normalizará. A adequação da suplementação pode ser medida por monitorização da concentração de potássio no soro (4); no entanto, a concentração de renina no plasma dá a melhor estimativa de substituição e sal deve ser medido a cada 3 a 12 meses, dependendo da idade. Supressão total será visto com substituição excessiva de cloreto de sódio, e pode não haver outros indicadores clínicos ou bioquímicos.

PROGNOSTICO

No PHA1 autossômico dominante, os túbulos renais amadurecem durante a infância e a perda urinária de sódio gradualmente decresce, com remissão pelos 2 anos de idade pois a criança tomará quantidade adequada de sal na dieta nesta idade. O prognóstico é muito bom (5), com solução dos distúrbios eletrolíticos. Sintomas devem recorrer algumas vezes de restrição de cloreto de sódio durante períodos de estresse por doença ou calor.

EVOLUÇÃO DO PACIENTE

Suplementação regular de cloreto de sódio (3 mmol/kg per day) foi iniciada no dia 12, e o ganho de peso foi notado pelo dia 21. As concentrações séricas de sódio e potássio permaneceram normais. Aos 10 meses de idade, ela estava crescendo normalmente, e o seu peso tinha aumentado do percentil 0,4 para o 75.

PONTOS PARA RELEMBRAR

- Perda de peso excessiva neonatal deve estar associada à desidratação hipernatrêmica em bebês que mamam no seio.
- Hiponatremia neonatal como perda de peso clinicamente importante merece futuras investigações para considerar causas endócrinas menos comuns, como PHA ou CAH.
- PHA1 deve sintomática antes das anormalidades eletrolíticas.
- PHA1 (autossômica dominante) é manejada pela suplementação de sódio pela idade e monitoramento das concentrações de sódio e potássio séricos.

Notas de Rodapé

Um abstrato neste caso (em parte) foi publicado (*Clin Biochem* 2011;44:540).

3 Abreviaturas não padronizadas:

CAH,
hiperplasia adrenal congênita;
SW21-OHD,
deficiência da enzima 21 hidroxilase perdedora de sal;
PHA1,
pseudohipoaldosteronismo tipo 1.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 22 de outubro de 2011.

Aceito para publicação em 30 de janeiro de 2012.

© 2012 A Associação Americana de Química Clínica

Referencias

1. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: a guide for the medical profession*. 7th ed. Maryland Heights, Missouri: Elsevier/Mosby, 2011.
2. Modi N. *Avoiding hypernatraemic dehydration in healthy term infants*. *Arch Dis Child* 2007;92:474–5.
3. Krugman SD, Dubowitz H. *Failure to thrive*. *Am Fam Physician* 2003;68:879–84.
4. *Medscape Reference*. Pseudohypoaldosteronism. <http://emedicine.medscape.com/article/924100> (Accessed December 2011).
5. Lee SE, Jung YH, Han KH, Lee HK, Kang HG, Ha IS, et al. *A case of pseudohypoaldosteronism type 1 with a mutation in the mineralocorticoid receptor gene*. *Korean J Pediatr* 2011;54:90–3.
6. Kanda K, Nozu K, Yokoyama N, Morioka I, Miwa A, Hashimura Y, et al. *Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 with a novel splice site mutation in MR gene*. *BMC Nephrol* 2009;10:37.
7. Bonny O, Rossier B. *Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited*. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2399–414.
8. Zhou B, Wang D, Feng X, Zhang Y, Wang Y, Zhuang J, et al. *WNK4 inhibits NCC protein expression through MAPK ERK1/2 signaling pathway*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;302:F533–9.
9. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, Vallo-Boado A, Rodriguez-Soriano J, Furu L, et al. *Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults*. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1429–36.
10. Viemann M, Peter M, López-Siguero JP, Simic-Schleicher G, Sippell WG. *Evidence for genetic heterogeneity of pseudohypoaldosteronism type 1: identification of a novel mutation in the human mineralocorticoid receptor in one sporadic case and no mutations in two autosomal dominant kindreds*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2056–9.

Comentário

Abby S. Hollander*

Afiliação do Autor

Washington University St. Louis, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO.

* Endereço para correspondência do autor:

Washington University St. Louis, St. Louis Children's Hospital, One Children's Place, St. Louis, MO 63110. Fax 314-454-6225; e-mail ahollander@wustl.edu.

Os autores descrevem o caso interessante de uma menina de 5 dias de idade, com pobre ganho de peso, hipercalemia, hiponatremia e leve a moderada devido à resistência à aldosterona, ou pseudohipoaldosteronismo tipo 1 (PHA). O diagnóstico foi confirmado pela demonstração de uma concentração extremamente aumentada de aldosterona no soro no momento da hiponatremia, a criança e foi tratada com sucesso com a suplementação de cloreto de sódio. A insuficiência adrenal é devidamente mencionada no diagnóstico diferencial. Note-se que a insuficiência adrenal deve ser tratada empiricamente se é suspeito em um neonato doente.

O diagnóstico que é mais provável de uma criança com hiponatremia, hipercalemia e hipovolemia é a hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da 21-hidroxilase perdedora de sal. CAH é uma doença autossômica recessiva com uma incidência de 1 em 10 000-1 em 20 000 nascimentos. Fêmeas com deficiência de 21-hidroxilase normalmente têm clitoromegalia devido ao excesso de produção de andrógenos, por isso, o exame da genitália é uma parte crucial da avaliação de um bebê com hiponatremia e hipercalemia. Triagem neonatal para a deficiência de 21-hidroxilase é realizada em todos os estados dos EUA e pelo menos outros 12 países. Esta triagem neonatal tem levado a um diagnóstico precoce, reduzindo assim a probabilidade de uma crise renal com risco de vida.

As apresentações clínicas de PHA do tipo 1 e perdedora de sal CAH no recém-nascido pode ser muito similar. Como os autores discutem, PHA tipo 1 pode ser primário, devido a mutações no gene que codifica o receptor de mineralocorticoide (autossômico dominante) ou nos genes que codificam o canal de sódio epitelial (autossômico recessivo), ou pode ser secundária a problemas

urológicos tais como uropatias ou pielonefrite. Exame físico cuidadoso para virilização feminina, a avaliação de anomalias geniturinárias, e avaliação dos resultados dos testes laboratoriais apropriados (17-hidroxiprogesterona, cortisol, renina, aldosterona) levarão o clínico ao diagnóstico e tratamento adequado para o recém-nascido com hiponatremia e hipercalemia.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: *Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.*

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: *os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.*

Recebido para publicação 01 de maio de 2012.

Aceito para publicação em 21 de maio de 2012.

Comentários

Patricia Jones^{1, 2, *}

Afiliação dos Autores

¹ *Department of Pathology, Division of Pediatric Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center;*

² *Department of Pathology, Children's Medical Center, Dallas, TX.*

* Endereço para correspondência do autor:
Children's Medical Center, Pathology department,
1935 Medical District Dr., Dallas, TX 75235. Fax 214-
456-4713; e-mail patti.jones@childrens.com.

A constelação de achados neste estudo de caso, incluindo hiponatremia, hipercalemia, e perda de peso, levou os autores na direção correta para determinar a causa subjacente. A hiponatremia acompanhada por perda de peso na infância é indicativo de depleção de sódio.

Ao lidar com casos envolvendo hiponatremia, há duas considerações básicas a ter em conta. Em primeiro lugar, erro analítico deve ser sempre considerado, incluindo a possibilidade de

que a hiponatremia é de fato pseudo-hiponatremia. Medição indireta eletrodo íon-específico de eletrólitos é o método mais comumente usado de análise de eletrólitos, e hiperlipidemia e / ou hiperproteinemia produzirá concentrações artificialmente baixos de sódio, devido ao efeito de exclusão do eletrólito (1). Embora incomuns, tais distúrbios como erros inatos do metabolismo lipídico com lipídeos séricos excepcionalmente elevados podem ocorrer em recém-nascidos e produzir valores falsamente baixos de eletrólitos. No caso atual, a hipercalemia é inconsistente com este tipo de artefato de medição a menos que a amostra esteja também hemolisada. A segunda consideração quando se lida com hiponatremia na infância é incorreta diluição ou mistura da fórmula (2). Além disso, a hiponatremia em lactentes hospitalizados não é um achado incomum; acredita-se estar relacionado com a prática de usar fluidos hipotônicos em populações pediátricas. Neste caso particular, em que a criança foi hospitalizada, em um regime alimentar específico, e não recebendo fluidos quando a hiponatremia ocorreu, essas causas pode ser descartadas; no entanto, uma boa história clínica e um exame físico, que inclui análise da fórmula, dieta e consumo de água são necessários para avaliar qualquer lactente com hiponatremia.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: *Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.*

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: *os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.*

Recebido para publicação 20 de março de 2012.

Aceito para publicação em 28 de março de 2012.

© 2012 A Associação Americana de Química Clínica

Referências

1. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Scott MG, LeGrys VA, Klutts JS. *Electrolytes and blood gases*. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006. p 983–1018.
2. Moritz ML, Ayus JC. *Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia*. *Pediatr Rev* 2002;23:371

