

TRASTORNOS DEL SISTEMA ENDOCRÍ



ÍNDEX

0. Introducció	3
1. Sistema endocrí	4
2. Control hormonal	4
2.1 Hipòfisi	5
2.2 Hipotàlem	7
2.3 Glàndules suprarenals	8
2.3.1 Medulla suprarenal	9
2.3.2 Escorça suprarenal	10
2.3.3 Funció de les hormones suprarenals	11
2.4 Glàndula tiroides	12
2.5 Glàndula paratiroides	13
2.6 Pàncrees	14
2.6.1 Illots de Langerhans	14
2.7 Glàndula pineal	15
2.8 Tim	16
2.9 Gònades	17
2.10 Placenta	18
3. Aldosterona	18
3.1 Síntesi aldosterona	19
3.2 Funcions aldosterona	20
3.3 Com funciona l'aldosterona	22
3.4 Regulació de la secreció de l'aldosterona	23
4. Malalties associades a la secreció de l'aldosterona	25
4.1 Aldosteronisme primari	25
4.2 Síndrome de Cushing	27

4.3 Hiperaldosteronisme primari	29
4.4 Hiperaldosteronisme secundari	31
4.5 Hipoaldosteronisme	32
4.6 Hiperplàsia Suprarenal Congènita	32
4.7 Síndrome de Bartter	38
4.8 Malaltia d'Addison	39
4.9 Pseudohipoaldosteronisme	40
4.9.1 Com identificar si es tracta d'un PHA primari o secundari	41
4.9.2 Com afirmar que es tracta d'una forma de transmissió genètica	41
4.9.3 Com reaccionar davant el dubte de PHA o HSC	42
4.9.4 Pseudohipoaldosteronisme de tipus 1	43
4.9.5 Sis pacients japonesos presenten PHA tipus 1	44
4.9.6 Pseudohipoaldosteronisme de tipus 2	47
4.9.7 Comunicació de quatre casos de nens amb PHA	48
4.9.8 Cas clínic d'un nounat amb PHA	50
5. Vivència familiar del meu cas	52
6. Entrevista al doctor Martí Morales Sánchez	54
7. Conclusions	58
8. Annexos	
8.1 Annex 1	59
8.2 Annex 2	61
8.3 Annex 3	62
8.4 Annex 4	68
9. Bibliografia	74

0.INTRODUCCIÓ

El cos humà és un gran enigma per a la majoria de persones. Normalment no ens pensem a pensar quin és el funcionament del nostre cos a no ser que ens afecti una malaltia, i si aquesta és poc comú, com en el meu cas, aleshores ens veiem impulsats a trobar una explicació. Per aquest motiu he pensat que el meu treball de recerca em podia ajudar a entendre millor tots els interrogants que tenia sobre aquesta malaltia.

El “pseudohipoaldosteronisme” és una malaltia congènita que ha estat poc documentada fins als darrers anys, degut a que ha sigut difícil de diagnosticar, i a Espanya no s’havia documentat cap cas clínic.

Aquest treball tracta els orígens i el desenvolupament del pseudohipoaldosteronisme i altres malalties endocrines. Alhora identifica, també, els grups de risc indicant de quina manera aquesta malaltia pot incidir en la seva vida futura.

Documentar-me sobre la part pràctica ha estat, potser, la més difícil, ja que actualment hi ha molt pocs casos clínics d’aquesta malaltia a Espanya, no obstant, sí que hi ha casos documentats a Estats Units i altres llocs de l’estranger

Ha estat, també, objectiu d’aquest treball aprofundir sobre els tres tipus de “pseudohipoaldosteronime” i altres malalties originades a causa del mal funcionament de la secreció de l’aldosterona. Alhora també he considerat imprescindible explicar els processos de regulació de les hormones del cos i el sistema endocrí, ja que aquests temes són vitals per entendre les malalties provocades per un descontrol hormonal.

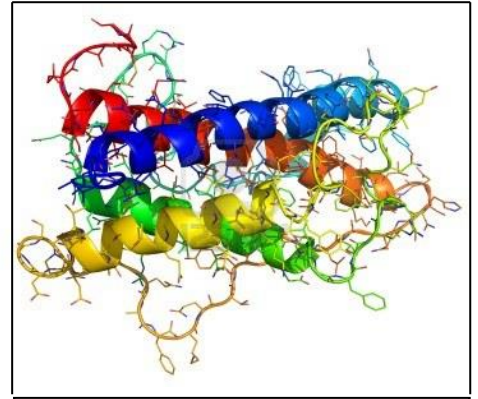
1.SISTEMA ENDOCRÍ

El sistema endocrí és un dels sistemes principals que té el cos per comunicar, controlar i coordinar el funcionament de l'organisme. Treballa juntament amb el sistema nerviós per assolir funcions de relació amb l'exterior i l'interior del cos.

Està format per una sèrie de glàndules de secreció interna que alliberen hormones.

Les hormones són substàncies químiques que exerceixen algun efecte fisiològic sobre altres cèl·lules diana, i hi arriben per via sanguínia.

Les hormones només actuen sobre aquelles cèl·lules de l'organisme que posseeixen els receptors específics per aquella hormona en la membrana cel·lular o a l'interior, de manera que la hormona és transportada per la sang, arriba a la cèl·lula diana i fa contacte amb el receptor impulsant a la cèl·lula a realitzar una acció específica depenent de la hormona de la que es tracta.



Estructura química de la hormona del creixement humana (GH)

El sistema endocrí es compon de diversos òrgans situats en diferents zones del cos, i no tenen connexió anatòmica directa entre si. No obstant, sí que presenten algunes similituds des del punt de vista histològic, ja que tots els seus teixits són iguals, és a dir, tots són glandulars.

2.CONTROL HORMONAL

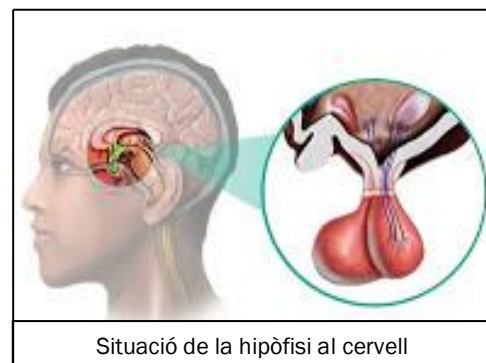
L'hipotàlem és el centre nerviós director i controlador de les secrecions endocrines. Segrega neurohormones que són conduïdes a la hipòfisi.

Els òrgans endocrins són denominats també glàndules endocrines, ja que alliberen les seves secrecions al torrent sanguini, i les exocrines, en canvi sobre la superfície interna o externa dels teixits i òrgans, encara que l'hipotàlem no és rigorosament una glàndula, ja que es compon de neurones o cèl·lules nervioses, i no pot emmagatzemar les hormones elaborades.

Aprofundirem, doncs en les glàndules endocrines, que són les encarregades de produir les hormones.

2.1 Hipòfisi

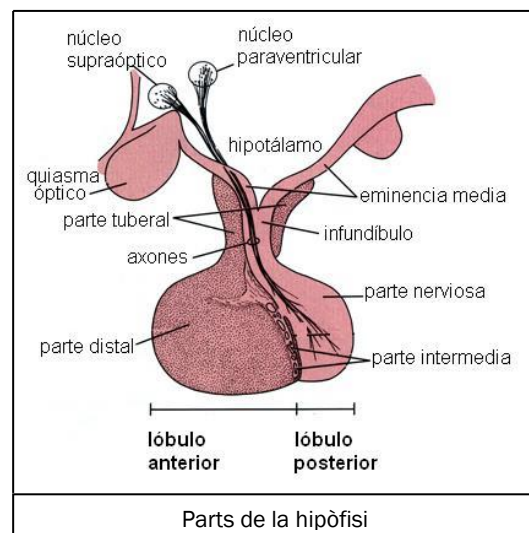
Començarem parlant de les **hormones hipofisàries**, és a dir, aquelles provinents de la *hipòfisi*. La hipòfisi està situada a la base del cervell, en una cavitat anomenada sella turca i està constituïda per una part anterior i una de posterior. A la part posterior anomenada també *neurohipòfisi*, que és una prolongació del teixit cerebral, s'emmagatzemen i alliberen les hormones produïdes per l'hipotàlem, ja que aquest i la hipòfisi estan directament relacionats.



El lòbul anterior o *adenohipòfisi*, que és una invaginació del teixit epitelial, produeix i secreta les seves pròpies hormones, encara que està controlat per hormones secretades per l'hipotàlem.

A la adenohipòfisi trobem dues parts:

- 1) Part Distal: És la zona de la glàndula amb major caràcter endocrí.
- 2) Part Tuberal: És una extensió prima en contacte amb l'infundíbul.



A la neurohipòfisi distingim:

- 1) Part Nerviosa: Està en contacte amb la adenohipòfisi i l'infundíbul.
- 2) Infundíbul: Format per fibres nervioses i petites cèl·lules de tipus neuroglia, que són cèl·lules del sistema nerviós que tenen com a funció el suport de neurones.

Les hormones que segrega la hipòfisi són:

Neurohipòfisi:

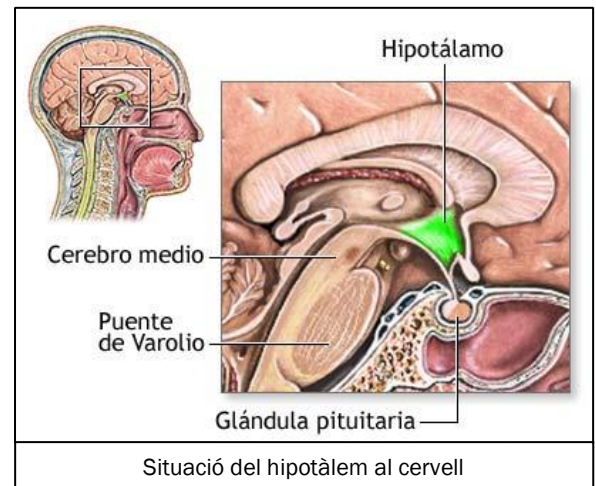
- ADH o Antidiurètica: També anomenada arginina vasopressina (AVP) indueix la retenció d'aigua dels ronyons.
- Oxitocina: En el cas de les dones, estimula les contraccions de l'úter i la ejecció de la llet. En el cas dels homes, es produeix un augment de la oxitocina en el moment de la ejaculació.

Adenohipòfisi:

- TSH o Tirotropina: Estimula la glàndula tiroides per la producció i secreció de la hormona tiroxina
- LH o Luteotropina: Estimula la ovulació i la conservació del fol·licle ovàric.
- FSH o Folitropina: En el cas de les dones, estimula el creixement dels fol·licles ovàrics i en el cas dels homes estimula la producció d'esperma als testicles.
- GH o Somatropina: També anomenada hormona del creixement, estimula el moviment dels aminoàcids a l'interior de les cèl·lules i la incorporació d'aquests a les proteïnes, estimulants així el creixement de teixits i òrgans.
- PRL o Prolactina: En el cas de les dones estimula la producció de llet i en el cas dels homes, facilita la regulació dels ronyons.
- ACTH o Corticotropina: Estimula l'escorça suprarenal per produir glucocorticoides, que són hormones que participen en la regulació del metabolisme.

2.2 Hipotàlem

L' **Hipotàlem** és una petita però important part del cervell. Té un paper important al sistema nerviós i endocrí, ja que està vinculat a la glàndula pituïtària anomenada també hipòfisi. L' hipotàlem, està situat sota del tèm, que és una estructura neuronal originada al diencèfal sobre de l'hipotàlem, i a sobre del tronc encefàlic, que és la via de comunicació



entre el cervell anterior, la medulla espinal i els nervis perifèrics, l' hipotàlem té la mida d'una ametlla; aquest és vital per la vida, ja que controla certs processos metabòlics i altres activitats del sistema nerviós.

La part central de l'hipotàlem anomenada eminència mitjana és arrodonida i llisa. D'ella surt una prolongació anomenada *tuber cinereum* que té una forma d'embut i que s'ajunta amb la tija hipofítica, una ramificació que arriba fins la hipòfisi.

Segrega unes hormones anomenades neurohormones que regulen la secreció d' hormones a la hipòfisi. Les seves funcions principals són:

- ✓ Controla l'alliberament de les vuit principals hormones que produeix la hipòfisi.
- ✓ Controla la temperatura corporal.
- ✓ Controla la gana i la set, i com a conseqüència la ingesta d'aliments i aigua.
- ✓ Controla el comportament sexual i la reproducció.
- ✓ Controla els ritmes circadians, és a dir la sincronització dels ritmes diaris.
- ✓ S'encarrega de la mediació de les respostes emocionals.

Els nuclis de l' hipotàlem secreten les hormones oxitocina i ADH que més tard són transportades mitjançant l' infundíbul a la neurohipòfisi o hipòfisi anterior on seran alliberades al torrent sanguini.

Els danys produïts a l'hipotàlem anterior bloquegen la producció de ADH, fet que condueix a una condició on el ronyó és incapaç de conservar l'aigua, de manera que es produeix una diabetis insípida. També té connexions a l'ull i al cervell, si es produeix algun dany pot afectar els ritmes circadians.

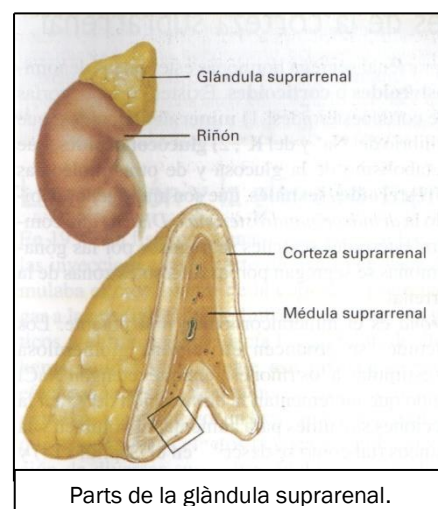
Les hormones que secreta l' hipotàlem són:

- TRH o Tiroestimulant: Estimula la secreció de TSH.
- GnRH o Gonadotropina: Estimula la secreció de FSH i LH.
- CRH o Corticotropina: Estimula la secreció de ACTH.
- PHI o Hormona inhibidora de la prolactina: Inhibeix la secreció de prolactina.
- Somatostatina: Inhibeix la secreció de GH.

Finalment cal anotar que la hipòfisi i l'hipotàlem estan íntimament relacionats i constitueixen una estructura anomenada eix hipotàlamo-hipofític.

2.3 Glàndules suprarenals.

Les **glàndules suprarenals** són òrgans aparellats que cobreixen la part superior de cada ronyó. Cada glàndula consta d' una escorça externa i una medul·la interna que actuen com a glàndules diferents. Les diferències entre l'escorça i la medul·la es deuen al seu origen embrionari, ja que la medul·la procedeix de l'ectoderma de la cresta neural; l'ectoderma és la primera capa blastodèrmica de l'embrió, és a dir, un conjunt de cèl·lules formades durant el



desenvolupament embrionari, a partir de les quals sortiran els teixits i òrgans de l'adult. En canvi, l'escorça suprarenal procedeix del mesoderma, un teixit embrionari diferent. De manera que a causa d'aquesta procedència diferent, cada part segregarà unes hormones diferents.

2.3.1 Medul·la suprarenal

La medul·la produeix hormones catecolamines, és a dir, són aquelles substàncies sintetitzades gràcies a l'aminoàcid tirosina. La medul·la suprarenal està innervada per axons simpàtics, i secreta les hormones sempre que es produeix l'activació del sistema nerviós simpàtic, és a dir, durant la reacció de "lluita o fugida".

La medul·la secreta principalment:

- Adrenalina: O també coneguda com epinefrina es secreta en situacions d'estrès i produeix l'exaltació de l'organisme. En aquestes situacions, l'adrenalina dilata els bronquis i provoca una hipertensió sanguínia, és a dir, quan la pressió arterial excedeix els valors normals.

Encara que amb un percentatge menor, també produeix:

- Noradrenalina: O també coneguda com norepinefrina juga el seu paper més important quan actua com a *neurotransmissor*, ja que és alliberada per les neurones simpàtiques afectant al cor, de manera que un increment de norepinefrina del sistema nerviós simpàtic, una branca del sistema nerviós autònom que es torna més dinàmic durant els moments d'estrès, incrementa el ritme de contraccions.

També actua com *hormona de l'estrès*, ja que afecta a algunes parts del cervell, com per exemple l'amígdala, la part que controla les emocions.

Quan aquesta actua com a *hormona* incrementa la pressió sanguínia, redueix el flux sanguini i inhibeix la secreció d'insulina.

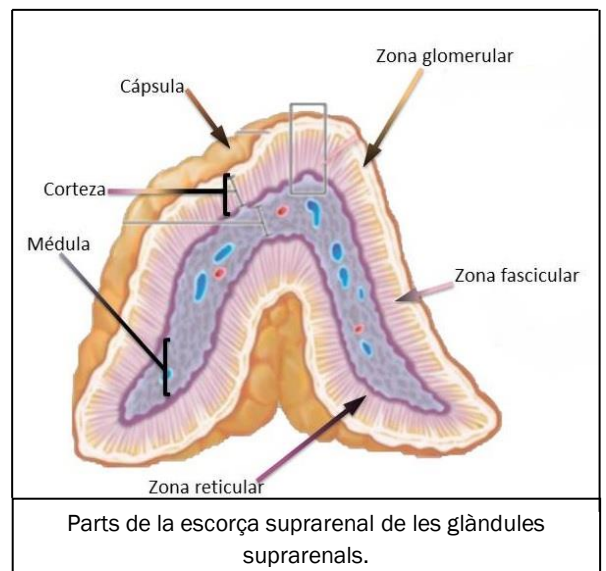
L'adrenalina i la noradrenalina són alliberades al torrent sanguini i en resum, podríem dir que aquestes hormones, incrementen la freqüència cardíaca, produeixen una vasodilatació dels vasos coronaris, augmenten el nivell de vigília mental i incrementen la freqüència respiratòria.

2.3.2 Escorça suprarenal

L'escorça suprarenal no rep informació nerviosa, i per tant, per ser estimulada necessita hormones. L'hormona que té la funció d'estimular l'escorça suprarenal és l' ACTH segregada per la hipòfisi anterior.

L'escorça està constituïda per tres zones:

- Zona glomerular: És una capa prima de cèl·lules situada just a sota de la càpsula de la glàndula suprarenal ocupant gairebé el 15% de l'escorça suprarenal. Les cèl·lules d'aquesta zona són les úniques capaces de secretar grans quantitats d'aldosterona ja que disposen de l'enzim aldosterona sintetasa que fa possible la síntesi d'aquesta hormona. La secreció de l'aldosterona està controlada per les concentracions de l'angiotensina (punt 3.4



-Regulació aldosterona) i dels ions del potassi extracel·lular.

- Zona fasciculada: Aquesta és la capa mitja de l'escorça suprarenal, i suposa el 78% d'aquesta. Secreten petites quantitats d'hormones sexuals que no tenen importància biològica evident, fonamentalment andrògens (hormones esteroides) . Aquesta capa també és estimulada per la ACTH, encara que d'una manera feble.
- Zona reticular: És la capa més interna i representa el 7% del volum total de l'escorça. Aquesta zona produeix les hormones glucocorticoides, que són:
 - Cortisol: És una hormona esteroide que s'allibera com a resposta a l'estrès i a un nivell baix de glucocorticoides a la sang.
 - Corticosterona: En els humans no té un paper rellevant, en canvi en altres espècies és el glucocorticoide principal.

- **Cortisona:** Aquesta hormona suprimeix el sistema immunitari i redueix la inflamació, ja que evita que els leucòcits o glòbuls blancs arribin a la zona afectada.

En resum doncs, podem dir que l'escorça suprarenal segrega hormones esteroides anomenades corticosteroides o corticoides. D'aquests existeixen tres categories :

- 1) **Mineralcorticoides:** Aquests, es produeixen a la zona glomerular i estimulen els ronyons per què retinguin NaCl i aigua, al mateix temps que incrementen l'expulsió de K⁺ per l'orina. Aquestes accions són útils per augmentar el volum i la pressió sanguinis .
- 2) **Glucocorticoides:** Regulen el metabolisme de la glucosa i d' altres molècules orgàniques. Poden exercir nombrosos efectes sobre el metabolisme, com ara estimular la gluconeogènesi (producció de glucosa a partir d'aminoàcids i àcid acètic), i també, inhibir la utilització de la glucosa. El glucocorticoide predominant en els éssers humans és el cortisol que es segrega a la zona fasciculada tal i com he explicat abans.
- 3) **Esteroides sexuals:** o andrògens dèbils que complementen els esteroides sexuals secretats per les gònades.

2.3.3 Quina funció tenen les hormones suprarenals?

Les hormones que produeixen les glàndules suprarenals són essencials pel bon funcionament del cos.

El *cortisol* afecta els nivells d'energia, els nivells de glucosa a la sang, la pressió arterial i la reacció de l'organisme davant de malalties i lesions.

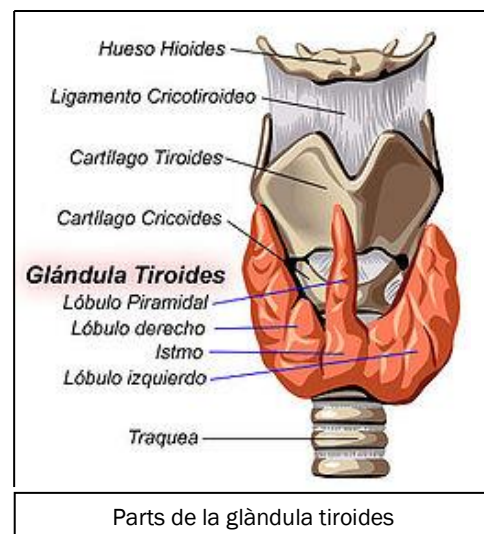
L'*aldosterona* col·labora en el manteniment dels nivells adequats de sal.

Els andrògens són hormones masculines necessàries pel creixement durant la infantesa d'ambdós sexes.

L'*adrenalina* afecta els nivells de glucosa de la sang, la pressió arterial i la reacció del cos davant l'estrès físic .

2.4 Glàndula Tiroides.

La **glàndula tiroides** es troba justament darrera de la laringe, a la base del coll. Els dos lòbuls es troben situats a banda i banda de la laringe i units per la part anterior d'aquesta gràcies a una massa del teixit tiroïdal anomenada "istme", i només un 15% de la població presenta aquesta prolongació anomenada lòbul piramidal.



Per una altra banda, des del punt de vista microscòpic, l'interior de la glàndula està format per uns envans de teixit conjuntiu anomenats lòbuls, cada un dels quals es compon per nombroses estructures esfèriques i buides anomenades "*fol·licles tiroïdals*" (20 o 40 a cada lòbul). Aquests fol·licles estan revestits d'unes cèl·lules fol·liculars que secreten les principals hormones tiroïdals, que són:

- Tiroxina: Aquesta hormona regula el metabolisme cel·lular, encara que també juntament amb la GH intervien en la regulació del creixement corporal.
- Triiodotironina: Afecta a la gran majoria dels processos fisiològics del cos, com ara el creixement i desenvolupament, metabolisme, temperatura corporal, ... La seva funció és estimular el metabolisme dels hidrats de carboni

No obstant, la glàndula tiroides conté també cèl·lules perifol·liculars que secreten:

- Calcitonina: Aquesta hormona regula el metabolisme del calci i del fòsfor, eliminant calci a través dels ronyons per l'orina.

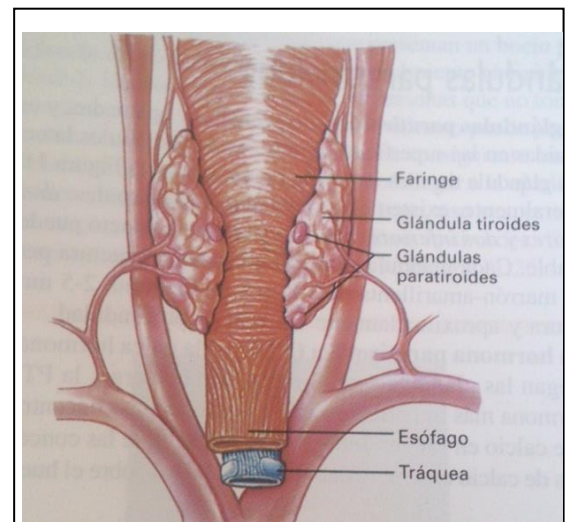
El procés pel qual es formen les dues hormones principals és:

Primerament es produeix la unió d'un àtom de iode a la tirosina formant la "monoyodotirosina (MIT)"; la unió de dos àtoms de iode a la tirosina formarà doncs la "diyodotirosina (DIT)".

Quan s'uneixen dues molècules de DIT formen la "tetrayodotirosina (T4)" o més coneguda com tiroxina. Quan es combinen una molècula de MIT amb una de DIT, en canvi, donen a lloc a la formació de "triyodotirosina (T3)".

2.5 Glàndula Paratiroides.

Les **glàndules paratiroides** estan incloses a les superfícies posteriors dels lòbuls laterals de la glàndula tiroides. Normalment trobem quatre glàndules paratiroides, dues superiors i dues d'inferiors, encara que el seu número exacte pot ser variable.



Situació de les glàndules paratiroides

Aquesta glàndula es compon principalment de cèl·lules epitelials de diferents tipus. Les cèl·lules principals segreguen l'hormona paratiroidal, les cèl·lules clares representen una variant funcional de les cèl·lules principals, i finalment les cèl·lules oxífilies que tenen una funció desconeguda (encara que es creu que també són capaces de produir parathormona) i que apareixen després de la pubertat

La paratiroides secreta una única hormona anomenada:

- Hormona paratiroide: (PTH) o parathormona és la més important pel control de les concentracions del calci a la sang, juntament amb la calcitonina .

2.6 Pàncrees

El **pàncrees** és un òrgan situat a l'abdomen que segrega enzims digestius. Té una porció endocrina que està constituïda per grups cel·lulars escampats denominats illots de Langerhans.

2.6.1 Illots de Langerhans

Els **illots de Langerhans** són unes agrupacions cel·lulars distribuïdes en tot el gruix de l'òrgan, encarregades d'elaborar les secrecions pancreàtiques digestives.

Als illots de Langerhans , podem distingir dos tipus de cèl·lules, les α i les β . Les cèl·lules α elaboren l'hormona glucagó i les cèl·lules β elaboren l'hormona insulina.

El *glucagó* té diverses funcions, que són:

- ✓ Es segrega en resposta a la disminució de la glucosa en sang.
- ✓ Estimula la hidròlisi del glicogen a glucosa (glicogenòlisi) al fetge, el que dóna lloc a una elevació de la concentració sanguínia de glucosa.
- ✓ Estimula la hidròlisi del greix emmagatzemat (lipòlisi) i com a resultat l'alliberament d'àcids grassos lliures a la sang.

La *insulina* es secreta en resposta a l'increment de les concentracions sanguínies de glucosa. També té diverses funcions, que són:

- ✓ Facilita l'entrada de la glucosa a les cèl·lules dels teixits.

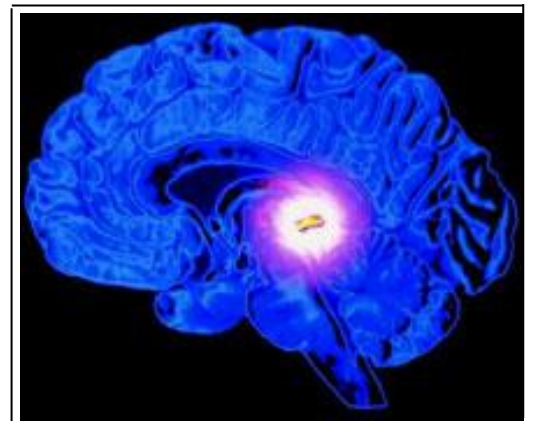
- ✓ Facilita la conversió de glucosa en molècules de glicogen i greix que representen una forma de emmagatzematge d'energia rere la ingesta d'aliments.
- ✓ Facilita, també, l'entrada dels aminoàcids a les cèl·lules i la producció de proteïnes per part d'aquestes.

La insulina i el glucagó treballen conjuntament per regular la concentració i de forma antagònica , és a dir, quan un augmenta l'altre disminueix.

2.7 Glàndula pineal.

La **glàndula pineal** o epífisi es troba en una zona del diencèfal. Encara que manca de connexions nervioses directes amb la resta del cervell, està innervada pel sistema nerviós simpàtic.

L'hormona principal de la glàndula pineal és la "*melatonina*", la producció i secreció de la qual estan controlades per l'activitat del nucli supraquiasmàtic (NSQ). El NSQ és el centre principal dels ritmes circadians del cos. L'activitat del NSQ i la secreció de la melatonina augmenten amb l'obscuritat i arriben al punt més alt a mitja nit, durant el dia, les vies que van des de la retina a l' hipotàlem provoquen una depressió de l'activitat de l'NSQ i com a conseqüència de la producció de melatonina.



Situació al cervell de la glàndula pineal

La secreció excessiva de melatonina en l'ésser humà s'associa a un retard en l'inici de la pubertat.

2.8 Tim

El **tim** és un òrgan especialitzat en el sistema immunològic humà. Es troba a la regió toràcica superior, sota l'estèrnum. El tim està compost per dos lòbuls que es divideixen cada un en dos lòbuls més, dividits per una paret. Aquests lòbuls són anomenats lòbuls del tim i estan tancats en una càpsula.



En els nounats el tim és més gran en comparació amb un adult. Aquesta glàndula continua creixent fins la pubertat i després pateix una involució, on comença a reduir les seves dimensions i es converteix en teixit gras i teixit connectiu.

El tim desenvolupa un paper crucial en el desenvolupament i la millora del sistema immunitari a la fase de la infància. No obstant, la seva funció principal és produir limfòcits, que són glòbuls blancs encarregats de la immunitat del cos produint anticossos. Una altra funció és impedir el creixement anormal de les cèl·lules que poden conduir a càncer. Al tim maduren també les cèl·lules T que són limfòcits implicats en la immunitat cel·lular específica. A més de produir aquestes cèl·lules T, també secreta diverses hormones que estimulen aquestes cèl·lules un cop han abandonat el tim.

Aquesta glàndula produeix una hormona anomenada *timosina* i una altra anomenada *timopoyetina*.

2.9 Gònades

Les **gònades**, és a dir, els testicles i ovaris, segreguen esteroides sexuals, que són les hormones sexuals masculines i femenines.

Són glàndules mixtes que en la seva producció externa produeixen gàmetes i en la secreció interna produeixen hormones.

Cada gònada produeix hormones pròpies del seu sexe, però també una petita quantitat del sexe contrari.

Els testicles estan constituïts pels túbuls seminífers que produeixen els espermatozous i el teixit intersticial situat entre els túbuls. Al teixit intersticial trobem les cèl·lules de Leydig que secreten la testosterona, que es necessària pel:

- ✓ Manteniment i desenvolupament dels genitals masculins.
- ✓ Manteniment dels òrgans sexuals accessoris masculins, com ara la pròstata, conducte deferent,...
- ✓ Manteniment caràcters sexuals secundaris masculins.

Els testicles secreten unes hormones denominades andrògens.

A l'ovari, trobem unes estructures de mida petita, anomenades fol·licles ovàrics, que contenen al seu interior l'oòcit i les cèl·lules de la granulosa, que són les encarregades de secretar els estrògens, com ara el 17 β - estradiol.

Els progestàgens es troben dins del grup principal de les hormones sexuals femenines. Aquesta família d'hormones s'encarrega de funcions com ara el cicle sexual femení, l'embaràs, ja que promou la gestació i desenvolupa un paper clau en el desenvolupament de la dona en la fase de la pubertat.

2.10 Placenta

La **placenta**, a part de ser l'òrgan que s'encarrega de l'intercanvi de nutrients y de productes de rebuig entre la mare i el fetus, també és una glàndula endocrina.

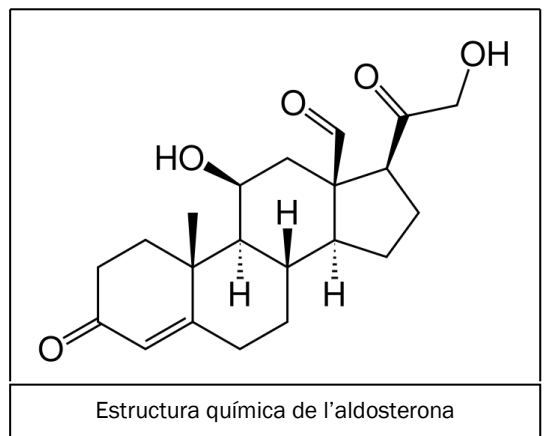
Aquesta glàndula endocrina secreta una gran quantitat d'estrògens i progesterona. No obstant, també secreta hormones polipeptídiques i proteiques semblants a les que secreta la adenohipòfisi. Aquestes hormones són:

- Gonadotropina coriònica humana (hCG): Aquesta hormona té característiques molt similars a la LH.
- Somatomatotropina: Té un efecte similar a la hormona del creixement o GH i al de la prolactina.

La producció d'hormones està regulada per un sistema de retroalimentació, "feedback" o homeòstasi que fa que l'excés d'una hormona vagi seguit de la disminució de la seva producció.

3.ALDOSTERONA

L'aldosterona és un mineralcorticoide sintetitzat a partir del colesterol. La seva secreció té lloc a la zona glomerulosa de les glàndules suprarenals que actua en l'acció de conservació del sodi, secretant potassi, i per tant incrementant la pressió sanguínia

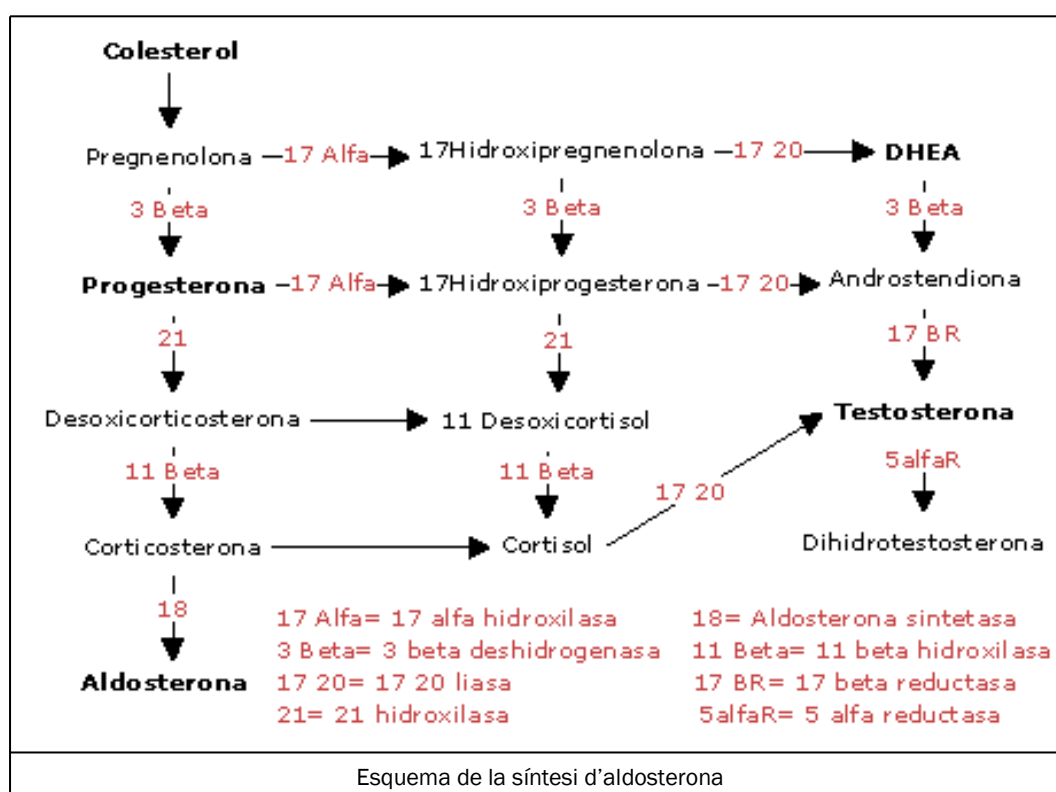


3.1 Síntesi de l'aldosterona

Tal i com hem esmentat abans, l'aldosterona es sintetitza a partir del colesterol seguint els següents passos:

Primerament, el colesterol a causa de l'ACTH i l'angiotensina II és transformat en pregnenolona donant lloc aquesta a progesterona, que passa a ser 11-desoxicorticosterona, que a causa de l'angiotensina II esdevindrà corticosterona donant lloc aquesta última a 18- hidroxicorticosterona que es transformarà finalment en aldosterona.

Es secreten entre 0.1 i 0.5 mg d'aldosterona al dia. D'aquests mil·ligrams secretats, el 40 % de l'aldosterona viatja lliurement pel plasma, i l'altre 60 % van units a proteïnes plasmàtiques, dels quals un 10% estan units a la transcortina i la resta, és a dir el 50% , a l'albumina.



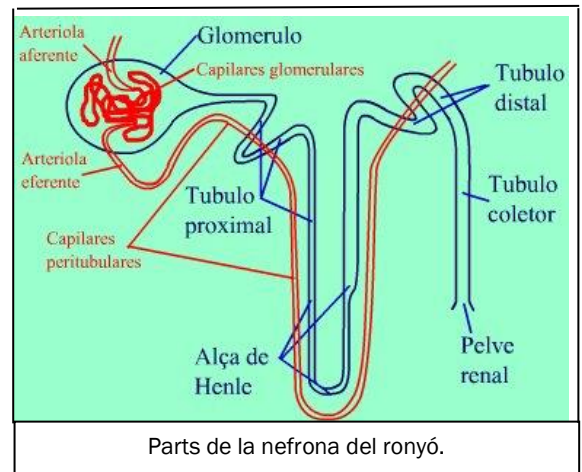
3.2 Funcions de l'aldosterona

La funció més important de l'aldosterona és el transport de sodi i potassi a través de les parets dels túbuls renals, i encara que en una proporció menor dels ions d'hidrogen també.

Resumirem els efectes que té l'aldosterona sobre el ronyó i els líquids de l'organisme:

-Resorció tubular del sodi i la secreció tubular del

potassi: L'aldosterona fa un transport d'intercanvi del sodi i el potassi, és a dir, absorbeix el sodi mentre que al mateix temps produeix la secreció del potassi tant en el tub distal del conducte com en el tub col·lector. De manera que la aldosterona conserva el sodi al líquid extracel·lular mentre que secreta el potassi a l'orina.



Si es produeix una alta concentració d'aldosterona a la sang la pèrdua de sodi pot disminuir alguns mil·ligrams al dia. Per una altra banda la falta total de secreció de l'aldosterona pot causar la pèrdua urinària de fins i tot 20 g al dia de sodi, que equivaldria a la cinquena part del sodi total del cos. Però en els dos casos anteriors, el potassi es manté al líquid extracel·lular.

-Efecte lleu de l'aldosterona en la concentració del ió sodi: Quan l'aldosterona causa una resorció excessiva del sodi, també absorbeix una quantitat equivalent d'aigua. La causa d'això és que a l'absorbir el sodi es crea un gradient osmòtic i l'aigua segueix al sodi, aquest és el primer motiu; el segon és que si l'aldosterona no recull suficient aigua la concentració de sodi al líquid extracel·lular augmenta, estimulant la ADH i provocant una sensació de set.

-Efecte en el volum del líquid extracel·lular: La resorció combinada d'aigua i sodi a nivells equitatius augmenta el nivell del líquid extracel·lular fins un 10% o 20% més del nivell normal quan trobem un excés d'aldosterona . Quan no hi ha presència d'aquesta, els nivells baixen fins al 20% o 25 %. Per tant, podem afirmar que el

nivell del líquid extracel·lular varia en proporció a la secreció de l'aldosterona; encara que aquest només pot oscil·lar dintre d'uns marges determinats.

-Fuita d'aldosterona: La primera vegada que es subministra aldosterona, el seu efecte en la retenció de sodi i l'augment del volum del líquid extracel·lular arriba al seu punt màxim en tres dies. Al cap d'uns dies, però, es produeix diüresi i natriuresi, per tal que el sodi retingut i l'excés del volum del líquid extracel·lular puguin ser eliminats per l'orina. A aquest procés se l'anomena fuita d'aldosterona encara que no se sap el mecanisme precís i els científics en tenen diverses opinions.

- Hipokalèmia i paràlisi muscular; Hiperkalèmia i toxicitat cardíaca: La pèrdua de ions de potassi del líquid extracel·lular a la orina a causa de l'aldosterona, en redueix la concentració a la sang; a aquest fet de disminució de K^+ se l'anomena hipokalèmia.

Quan el nivell de ions de potassi descendeix per sota del normal, és a dir quan es produeix una hipokalèmia, es sol produir una paràlisi muscular, si més no una intensa debilitat muscular.

El cas contrari seria quan es produís l'absència d'aldosterona, de manera que les concentracions del ió potassi a la sang augmentaran per sobre del nivell normal. Aquest fet és anomenat hiperkalèmia. Quan succeeix això, és a dir, quan les concentracions de potassi en sang són molt elevades es produeix una greu toxicitat cardíaca creant debilitat de contracció i arítmies. Quan la concentració és molt elevada, arriba a causar la mort.

- Augment de la secreció tubular del ió hidrogen amb alcalosi: Alhora de la secreció del potassi i l'absorció del sodi, l'aldosterona també origina una secreció tubular de ions d'hidrogen, encara que en concentracions més petites. Per disminuir la concentració de ions d'hidrogen s'origina una alcalosi lleu. L'alcalosi és l'augment de l'alcalinitat al nostre cos, és a dir, es produeix un excés de basicitat als fluids corporals.

-Efecte de l'aldosterona en la funció circulatoria: Quan hi ha una secreció d'aldosterona es produeix una disminució del volum del líquid extracel·lular en un 20 o 25% ,una reducció comparable a la del volum del plasma i es produeix ràpidament un xoc circulatori. En absència total d'aldosterona, és a dir si la persona no rep ni sal ni mineralcorticoides, aquesta moriria per xoc circulatori en vuit dies.

La hipersecreció d'aldosterona fa augmentar el volum del líquid extracel·lular i el volum cardíac, augmentant-se fins 20 o 30% més del normal. Després dels primers dies d'excés de secreció, els volums no solen augmentar més d'un 5 o 10% del nivell normal.

- Glàndules sudorípares, glàndules salivals i absorció intestinal: Pel que fa a les glàndules sudorípares i salivals l'aldosterona desenvolupa gairebé els mateixos efectes que en els túbuls renals. Les dues glàndules contenen una gran quantitat de clorur sòdic (NaCl). No obstant al passar pels conductes excretors gran part d'aquest és absorbit al mateix temps que els ions de potassi són secretats. L'aldosterona és l'encarregada d'executar aquest procés. Aquest efecte sobre les glàndules sudorípares és important ja que convé conservar les sals corporals en un clima calent i el mateix per les glàndules salivals quan perden gran quantitat de saliva.

L'aldosterona també és l'encarregada de captar el sodi als intestins, ja que sinó aquest seria expulsat amb els excrements. Quan la presència d'aldosterona a l'intestí és nul·la es produeix una impossibilitat d'absorbir anions i aigua, de manera que el clorur sòdic i l'aigua són expulsats en forma de diarrea, sent símptoma aquesta última d'una gran pèrdua de sal.

3.3 Com funciona la aldosterona?

Per poder transportar el sodi, l'aldosterona primerament ha de seguir uns passos:

1. L'aldosterona és liposoluble, és a dir que es pot dissoldre en lípids, com per exemple els de la membrana cel·lular, la qual cosa li permet entrar a la cèl·lula.

2. Al citoplasma de les cèl·lules tubulars l'aldosterona es combina amb una proteïna receptora molt específica que li permet combinar-se només amb aldosterona o compostos molt semblants.
3. El conjunt "aldosterona-receptor" viatja cap al nucli on impulsa la formació de porcions de DNA per crear després un o més tipus de RNA missatger relacionats directament amb el procés de transport del sodi.
4. El RNA missatger torna de nou al citoplasma on conjuntament amb els ribosomes donaran l'ordre de la formació d'una proteïna la qual constitueix un o més enzims necessaris pel transport de sodi.

Com podem veure, l'acció de l'aldosterona sobre el transport del sodi no és immediata, ja que ha d'esperar a que es completin tots els passos, amb una durada de 20 a 30 minuts abans que s'origini l'RNA i uns 45 minuts abans que la intensitat del transport de sodi augmenti, aconseguint els seu grau màxim després de diverses hores.

3.4 Regulació de la secreció de l'aldosterona

Hi ha quatre factors que són essencials en la tasca de la regulació de l'aldosterona; si els ordenem segons la seva importància obtenim:

- Concentració del ió potassi al líquid extracel·lular.
- Sistema renina-angiotensina.
- Quantitat de sodi corporal.
- Hormona adrenocorticotropina (ACTH).

Concentració del ió potassi: Un augment de la concentració de potassi menor de 1 meq/litre triplica la secreció de l'aldosterona. Aquest efecte estableix un procés de retroalimentació que es desenvolupa d'aquesta manera:

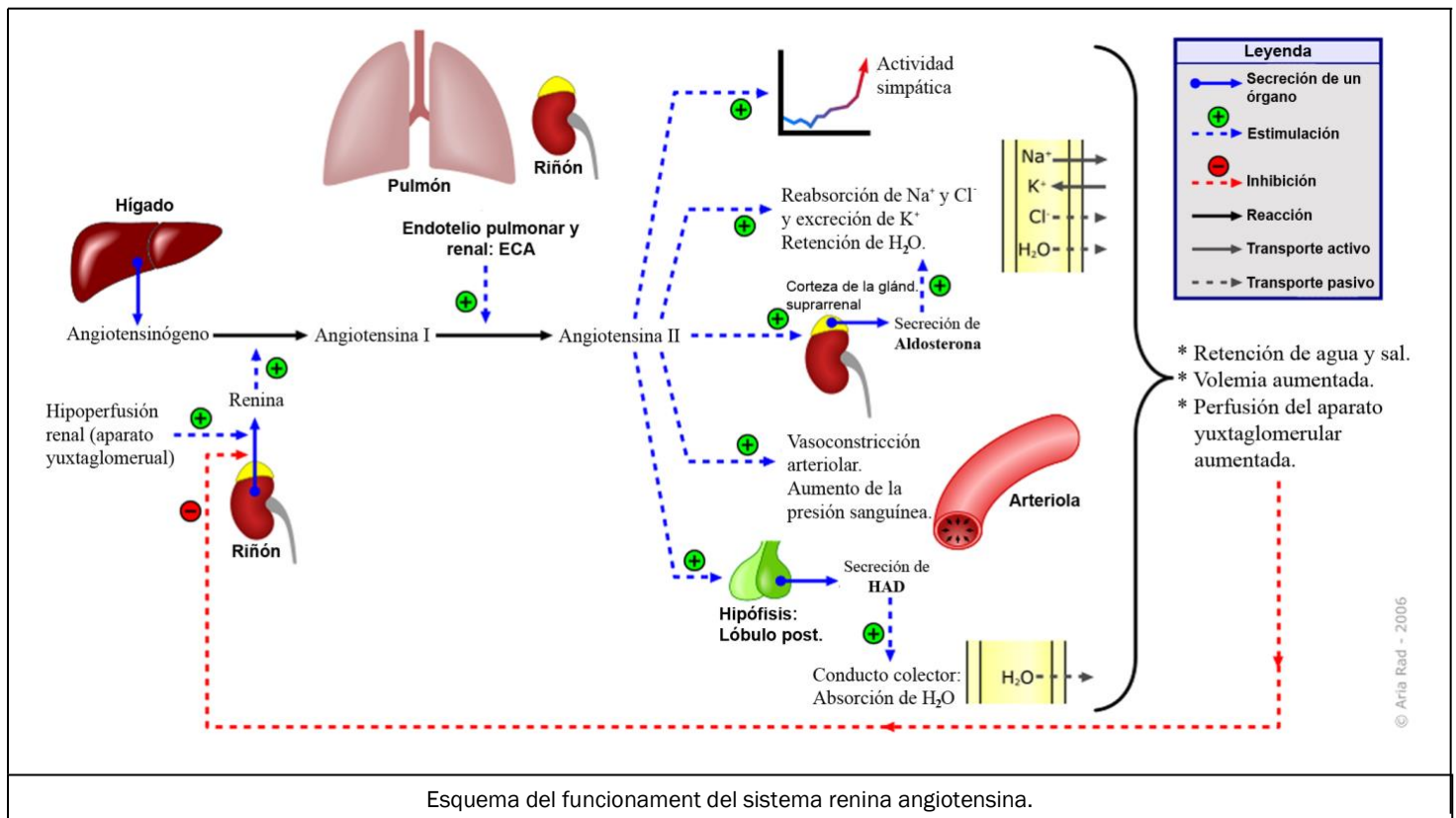
- 1-Es produeix un augment de la concentració de ió potassi que incrementa la secreció d'aldosterona.

2-L'aldosterona exerceix acció sobre els ronyons augmentant l'eliminació del potassi.

3-La concentració de ió potassi torna a la normalitat.

És el factor més important en la regulació de la secreció de l'aldosterona, ja que si es produeix qualsevol canvi en el procés pot causar mort cardíaca si augmenta el potassi de manera excessiva o contràriament, si disminueix originaria paràlisi mortal.

Sistema renina - angiotensina: La injecció de grans quantitats d'angiotensina, poden causar un augment considerat en la secreció de l'aldosterona fins a vuit vegades més. En canvi, si la injecció continua el ritme de secreció de l'aldosterona disminueix en dotze hores.



Esquema del funcionament del sistema renina angiotensina.

Quantitat de sodi corporal: Quan un ésser viu rep una dieta baixa en sodi, al cap d'uns dies la secreció de l'aldosterona augmenta encara que la concentració de ions de sodi dels líquids corporals no disminueix en grans quantitats. Davant d'aquest fet s'han plantejat diferents teories:

1. La disminució de sodi redueix el volum del líquid extracel·lular i per tant també el flux sanguini renal; estimulants la formació d'angiotensina que inicia la secreció d'aldosterona.
2. La falta de sodi origina la retenció del potassi pels ronyons. El potassi elevat, és el causant de la secreció d'aldosterona.
3. Experimentalment s'ha demostrat que la disminució de la concentració de sodi fa que la hipòfisi anterior secreti una substància, desconeguda pel moment a la qual es denomina *factor hipofisari no identificat*, que estimula les glàndules suprarenals perquè augmentin la secreció d'aldosterona.
4. La disminució de la concentració de sodi afecta directament a les cèl·lules de la zona glomerular perquè augmentin la secreció d'aldosterona.

Hormona ACTH: Aquesta hormona, a part de controlar la secreció de glucocorticoides controla també la secreció de l'aldosterona.

L'ACTH regula l'aldosterona de manera que l'absència d'ACTH originarà un grau moderat de deficiència de la aldosterona.

4. MALALTIES ASSOCIADES A LA SECRECIÓ DE L'ALDOSTERONA:

4.1 Aldosteronisme primari (AP): Esdevé quan a les glàndules suprarenals hi ha un excés de producció d'aldosterona. Com a conseqüència el cos reté el sodi que fa que acumuli aigua i elevi la pressió sanguínia. Si aquesta pressió no es controla podria arribar a provocar vessament cerebral, atac cardíac o fallada renal.

Quan aquest augment de l'aldosterona és produït per les glàndules suprarenals el trastorn s'anomena aldosteronisme primari, en canvi quan el trastorn s'origina fora de les glàndules suprarenals s'anomena aldosteronisme secundari.

Els principals factors que originen l'aldosteronisme primari són:

-La hiperactivitat de les dues glàndules suprarenals que té lloc dos de cada tres casos d'aldosteronisme primari. També podem anomenar-la *hiperplàsia idiopàtica bilateral* de les suprarenals.

- Un altre factor que pot causar AP és la presència d'un tumor no cancerós a la glàndula suprarenal que seria una tercera part dels casos. També podem anomenar-lo *síndrome de Conn*

-L'aldosteronisme primari pot estar causat també per un desordre genètic, encara que és inusual. Podem anomenar-lo també *hiperaldosteronisme familiar*.

-L'últim factor és un tumor cancerós a la glàndula suprarenal encara que és poc freqüent. També el podem anomenar *carcinoma adrenocortical*.

Síntomes de l'aldosteronisme primari:

1. Pressió arterial alta.
2. Pressió arterial primerenca, els primers símptomes apareixen en una edat inferior als trenta anys.
3. Antecedents familiars de vessaments cerebrals a una edat prematura.
4. Nivell baix de potassi, anomenat també hipocalèmia.

Per diagnosticar l'aldosteronisme primari s'han d'analitzar els nivells d'aldosterona i renina de la sang. A causa de l'aldosteronisme primari el nivell de renina disminueix fins uns nivells molt baixos i el nivell d'aldosterona s'incrementa, sobrepasant el nivell normal. Si es detecta un possible aldosteronisme primari s'hauran de fer més proves per tal de determinar si aquest està originat per un tumor cancerós, per un tumor no cancerós o per una hiperplàsia bilateral.

Tractament del AP :

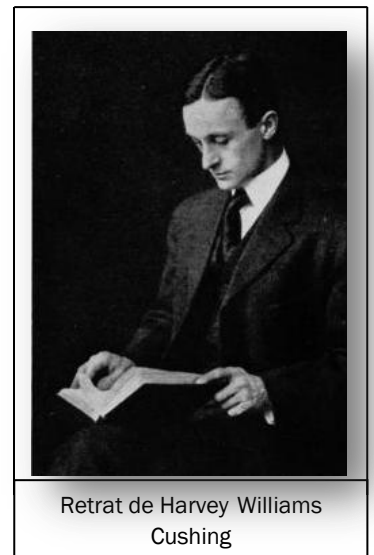
Si l'aldosteronisme primari ha estat causat per una *hiperplàsia bilateral* s'ha de tractar amb medicació, principalment diürètics (substàncies que eliminen el sodi i l'aigua de l'organisme i bloquegen l'acció de l'aldosterona) , i canvis en l'estil de vida, com ara l'alimentació baixa en sodi.

Quan està causat per un tumor es pot tractar amb medicació i canvis en l'estil de vida, no obstant és preferible extirpar la glàndula que té el tumor amb una operació. Després d'aquesta s'han de seguir unes pautes, com ara reduir el sodi de la dieta, fer esport amb regularitat, limitar el consum de alcohol, no fumar, entre d'altres.

4.2 Síndrome de Cushing: Al 1912 Harvey Williams Cushing va parlar per primer cop sobre un cas d'una pacient amb manifestacions de hipercortisolisme a causa de l'existència d'un adenoma hipofisari, que són un tipus de tumors que apareixen en la adenohipòfisi.

En la actualitat, podem distingir dos tipus de hipercortisolisme :

- ACTH- dependent: Està relacionat amb l'augment de la secreció d'ACTH.



Retrat de Harvey Williams Cushing

Causes :

1. A causa d'un adenoma hipofisari secretor d'ACTH. També és conegut com la malaltia de Cushing hipofisària. És la més freqüent (80-85% del pacients amb Cushing). Es mostra a la infància i a l'adolescència .
2. A causa d'una secreció de la hormona hipotalàmica estimulante de la secreció de ACTH que es produeix fora de lloc.

- ACTH- independent: No depèn de la secreció d'ACTH de la adenohipòfisi.

Causes :

1. A causa d'un adenoma corticosuprarenal productor de cortisol.
2. A causa d'hiperplàsies suprarenals bilaterals primàries, que són creixements difusos de les glàndules suprarenals. Presenten dues variants :
 - Micronodular pigmentada: Totes dues glàndules presenten nombrosos nòduls petits d'un diàmetre inferior a 1 cm. És una malaltia estranya que es mostra sobretot en adolescents i joves.
 - Macronodular: Els nòduls són més grans, superiors a 1 cm.
3. A causa d'un carcinoma corticosuprarenal, que és un càncer de les glàndules suprarenals.
4. Associada a la síndrome de McCune-Albright. És una malaltia genètica que afecta els ossos i a la pell. Pot ocasionar canvis hormonals i avançar la pubertat.

Tractament de la síndrome de Cushing :

Té un doble objectiu, eliminar la causa de la malaltia i tractar les complicacions relacionades amb el hipercortisolisme.

El tractament pot ser:

- Quirúrgic: pot ser una adenomectomia si la malaltia està causada per un adenoma y adrenalectomia de les dues glàndules si és per hiperplàsia bilateral, per qualsevol dels dos tipus. La cirurgia es fa per laparoscòpia, que és una tècnica que permet la visió de la cavitat pèlvica a través d'una lent. Aquest tipus d'operació serà possible sempre i quan la massa adrenal no tingui un diàmetre superior a 12 cm o es tracti d'un carcinoma, en aquests casos la cirurgia ha de ser oberta.

La complicació principal que pot sorgir a l'operació és l'hemorràgia.

En el cas d'un carcinoma el tractament quirúrgic és pal·liatiu, ja que quan la neoplàsia (formació de teixit nou, normalment tumoral, benigne o maligne) es detecta ja hi ha metàstasi. La supervivència postoperatòria dels pacients als 5 anys, és d'aproximadament el 30%, ja que la quimioteràpia i la radioteràpia són poc eficaços en aquest cas. Després de la operació pal·liativa només és possible el tractament mèdic amb mitotane ® , que és un fàrmac adrenolític (que inhibeix l'acció de l'adrenalina) que destrueix el teixit adrenal però amb uns efectes secundaris neurològics i digestius

-Mèdic: Fàrmacs amb efecte antigluccorticoïdes, encara que no són curatius; i només són eficaços en el 70% dels pacients.

Aquests fàrmacs són:

Antifúngics que inhibeixen la síntesi de glucocorticoïdes i altres esteroides, fàrmacs abortius antiprogestèrònics. (El seu subministrament per la síndrome de Cushing no està permès.) i fàrmacs d'activitat antigluccorticoïdeica.

Hiperaldosteronisme

L'hiperaldoesteronisme és la síndrome associada a la hipersecreció d'aldosterona. Existeixen dos tipus d'hiperaldoesteronisme:

4.3 Hiperaldosteronisme primari (HAP)

Es una síndrome que fou descrita per *Jerome. W Conn* adoptant el segon nom de síndrome de Conn, i que s'origina a causa de la producció excessiva d'aldosterona.

És la causa més comú d'hipertensió.

Principalment l'hiperaldoesteronisme primari és causat per un adenoma productor d'aldosterona (síndrome de Conn), algunes altres causes són la hiperplàsia adrenal, carcinoma suprarenal...



Retrat de Jerome. W Conn

Síntomes:

La manera més rigorosa de esbrinar si es tracta d'un hiperaldosteronisme primari és observant els nivells d'aldosterona i renina plasmàtiques; si es tracta de un HAP el nivell de aldosterona serà elevat i el de renina molt baix o fins i tot indetectable.

Diagnòstic:

Al laboratori podem trobar aquestes dades:

-Alcalosi metabòlica: És un trastorn de l'equilibri àcid-base que eleva el pH del plasma sanguini per sobre del nivell normal.

-pH urinari alcalí.

-Hipopotassèmia: És un trastorn de l'equilibri hidroelectrolític del cos. Es produeix un descens dels nivells del ió potassi al plasma.

-Hipomagnessèmia: És un desordre electrolític en el qual es presenta un nivell baix de magnesi a la sang

-Hipertensió arterial (HTA), deguda probablement a l'augment de la reabsorció de sodi.

-Disminució de l'activitat reninoplasmàtica.

-Hipersecreció d'aldosterona.

-Proteïnúria (És la presència de proteïna a la orina en valors superiors a 300 mg en la orina de 24 h), que es produeix en el 50% de les persones amb HAP.

Per diferenciar l'hiperaldosteronisme primari del secundari s'ha de mesurar l'activitat plasmàtica de la renina. En el cas de l'hiperaldosteronisme primari hi ha una concentració plasmàtica de renina inhibida, i en el HA secundari hi ha una quantitat molt elevada de renina al plasma.

Els criteris de diagnòstic són:

1. Hipertensió diastòlica sense edemes.
2. Hipersecreció de renina que no s'eleva davant la reducció dels líquids corporals.
3. Hipersecreció d'aldosterona que no s'inhibeix adequadament davant d'una expansió del volum.

Es característic que els pacients amb aquesta malaltia no presentin edemes.

Tractament.

Si el HAP està produït per un adenoma es sol tractar amb l'extirpació quirúrgica del tumor. En altres casos és eficaç la restricció de sodi en la dieta i l'administració d'un antagonista de l'aldosterona (un medicament anomenat "espirolactona ®") per contrarestar la hipertensió i la hipopotassèmia.

4.4 Hiperaldosteronisme secundari

Es produeix un augment de la renina i de l'aldosterona, és a dir, succeeix a causa de la hipersecreció de renina impulsada a causa de l'estrenyiment de les artèries renals o per una vasoconstricció renal intensa. També pot ser produït per un tumor productor de renina.

Com es manifesta?

-Alcalosi hipopotassèmica: Reacció del ronyó a una deficiència o pèrdua extrema del potassi.

-Augment de l'activitat de renina.

-Augment de les concentracions d'aldosterona.

4.5 Hipoaldosteronime

L'hipoaldosteronisme es defineix com el dèficit exclusiu de la aldosterona acompanyada de la producció normal del cortisol, associat a l'hiporreninisme (L'hiporreninisme és la disminució dels nivells de l'activitat de la renina plasmàtica.)

La manifestació més comú de l'hipoaldosteronisme és la incapacitat per augmentar la secreció de l'aldosterona en resposta a la restricció de sal.

La majoria de pacients presenten una hiperpotassèmia.

En els casos més greus trobem una pèrdua de sodi per la orina amb una ingesta de sal normal; en els casos més lleus, en canvi, només hi ha pèrdues excessives de sodi per la orina durant la restricció de sal.

La majoria d'hipoaldosteronismes aïllats apareixen en pacients amb dèficits de producció de renina (En aquest cas s'anomena hipoaldosteronisme hiporreninèmic)

Tractament

Cal corregir el dèficit de mineralocorticoides administrant fludrocortisona.

4.6 Hiperplàsia suprarenal congènita

La hiperplàsia suprarenal congènita o HSC és un trastorn genètic de les glàndules suprarenals que afecta el creixement, el desenvolupament i la salut general del cos.

La glàndula suprarenal sintetitza tres tipus d'hormones a partir del colesterol:

A la zona fascicular sintetitza els glucocorticoides, a la zona glomerular els mineralocorticoides i els androgens a la zona reticular. (Veure imatge de la pàgina 10)

La HSC engloba un conjunt de malalties que resulten de la deficiència d'un dels cinc enzims involucrats a la síntesi del cortisol.

Per una altra banda, quan es presenta la hiperplàsia suprarenal congènita es bloqueja la producció de cortisol i en alguns casos es produeix també una deficiència d'aldosterona. A causa d'aquests desequilibris les glàndules suprarenals produeixen andrògens en excés.

L'HSC és una malaltia genètica autosòmica recessiva que presenta aquesta simptomatologia:

1. Deshidratació severa.
2. Vòmits, que poden emascarar la hiperkalèmia.
3. Hiponatrèmia (Concentració de sodi en sang per sota de 135 mmol/l)
4. Hiperkalèmia (Nivell elevat de potassi plasmàtic)
5. Detecció de nitrogen ureic.
6. Hiperpigmentació de tot el cos, però en especial dels genitals.
7. Natriuresis. (Procés d'excreció de sodi per via urinària per l'acció dels ronyons.)
8. Increment de l'activitat de renina plasmàtica i angiotensina II.
9. Virilització del sexe femení o macrogenitosomia en el sexe masculí.

Tot aquest conjunt de símptomes poden arribar a provocar un xoc i un col·lapse cardiovascular.

Es coneixen diferents formes de HSC depenent de l'enzim no funcionant, que són:

Dèficit de 21-OH o 21- α -hidroxilasa : És la forma més freqüent de HSC. Al seu torn existeixen dues formes.

La forma clàssica, dintre de la qual existeixen dos subtipus més, que són:

-Síndrome pèrdua de sal: El pateixen el 75% dels pacients afectats amb la forma clàssica. La mutació de la 21- α -hidroxilasa produeix un grau màxim d'inactivitat enzimàtica que comporta un dèficit total d'aldosterona i cortisol, de manera que aquesta falta d'aldosterona comportarà com a conseqüència l'excreció excessiva de sodi per l'orina i la disminució de l'excreció de potassi a la orina, provocant hiponatrèmia i hiperpotassèmia. Aquest quadre clínic sol associar-se a hipovolèmia, hipotensió i acidosi metabòlica i deshidratació.

Aquesta síndrome es manifesta entre el 5è i el 15è dia de vida amb vòmits, pèrdua de la gana, diarrea, hipotensió, hipoglucèmia, hiponatrèmia, hiperpotassèmia i acidosi metabòlica.

Des de la 7a setmana de gestació al sexe femení es produeix un trastorn de diferenciació sexual. En el cas del sexe masculí es produeix una hiperpigmentació escrotal, augment lleu del penis o pot passar desapercebut.

-Forma virilitzant simple: Es dona en un 25% dels casos amb HSC clàssica. La mutació de la 21- α -hidroxilasa permet produir la quantitat de cortisol i aldosterona suficients com per no desenvolupar una síndrome de pèrdua de sal.

Les nenes presenten un trastorn de la diferenciació sexual a l'hora del naixement; en canvi els nens presenten signes de virilització, o poden passar desapercebuts inicialment i manifestar-se més tard.

En la forma no clàssica existeix el suficient grau d'activitat enzimàtica com per produir adequadament cortisol i aldosterona. Normalment els nounats són asimptomàtics mostrant els signes més tard. Les nenes durant la infància poden presentar adrenarquia prematura (Significa un augment de producció de les hormones sexuals en una edat primerenca.), acne, acceleració del creixement i edat òssia avançada.

Existeixen altres dèficits que són:

Dèficit de 11- β -hidroxilasa És el responsable del 5% al 8 % dels casos de HSC. Quan existeix un dèficit enzimàtic a aquest nivell hi ha una disminució de la síntesi d'aldosterona i cortisol que produeixen un augment de l'ACTH. Els símptomes que presenta són: hipertensió arterial i hiperpotassèmia.

Es produeix una virilització en les nenes presentant genitals ambigus en el moment del part. Els nens poden presentar hiperpigmentació local i allargament del penis, encara que poden passar desapercebuts a l'hora del part i manifestar-se amb posterioritat.

Ens podem trobar amb nivells de renina plasmàtica suprimida, juntament amb hipertensió i hiperpotassèmia.

Dèficit de 3- β -hidroxiesteroideshidrogenasa Es produeix en menys del 2% de les HSC. És l'únic dèficit que produeix trastorns de diferenciació sexual tant en nens com en nenes, en el cas dels nens es produeix una absència de virilització, i en les nenes es produeix una virilització.

Cada vegada es diagnostiquen amb major freqüència formes de presentació tardana amb acceleració del creixement, irregularitats menstruals, ...

Dèficit de 17-hidroxilasa/ 17-20-liasa. Es produeix en el 1% dels casos de HSC. Els pacients amb aquest dèficit no poden sintetitzar el cortisol, causant hipertensió arterial, hipopotassèmia (És el descens dels nivells de ió potassi) i supressió de la secreció de renina i aldosterona.

Els pacients es presenten com fenotip femení o ambigüitat sexual en els nens. Les nenes solen ser diagnosticades en l'adolescència per retràs puberal, amenorrea (absència de la menstruació) i hipertensió arterial.

Tractament

El tractament es basa en la teràpia substitutiva amb corticoides i mineralcorticoides.

Tractament de la síndrome de pèrdua de sal.

El dèficit de cortisol es tracta amb glucocorticoides de manera indefinida, en el cas dels nens s'utilitza hidro cortisona.

Els pacients amb aquesta síndrome, necessitaran també una aportació de mineralocorticoides, en aquest cas fludrocortisona i l'administració de clorur sòdic durant el primer any de vida.

Tractament de la forma virilitzant simple del dèficit de 21-hidroxilasa.

Els pacients han de rebre un tractament substitutiu amb glucocorticoides monitoritzant estrictament la velocitat de creixement, el pes. Dins d'aquest quadre sembla existir un cert grau de dèficit d'aldosterona, però no suficientment gran com per produir una síndrome de pèrdua de sal.

Tractament de la forma no clàssica del dèficit de 21-hidroxilasa.

Primerament cal individualitzar els pacients, i només es tractaran amb hidroaltesona aquells que presentin una acceleració del creixement, amb un increment de l'edat òssia i un empitjorament del pronòstic de talla.

Tractament del dèficit de 11- β -hidroxilasa

En aquest dèficit es realitza un tractament amb glucocorticoides, similar al de la forma virilitzant simple del dèficit de 21-hidroxilasa.

Tractament del dèficit de 17-hidroxilasa-17-20-liasa.

Els pacients amb aquest dèficit requereixen un tractament substitutiu amb corticoides per suprimir la secreció de desoxicorticosterona i millorar la hipertensió arterial. A la adolescència cal un tractament substitutiu amb esteroides sexuals per afavorir l'aparició de caràcters sexuals secundaris.

<i>Defecto enzimático</i>	<i>Clinica en niños</i>	<i>Clinica en niñas</i>	<i>Genética</i>	<i>Mutaciones</i>
21-hidroxilasa, forma clàssica pierde sal	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Síndrome pierde sal en período neonatal - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal en período neonatal 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> 656 A/C-G (intrón 2) G110 Δ 8nt (exón 3) Cluster (exón 6) Q318X (exón 8) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma clàssica virilizante simple	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Pene alargado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Posible infertilidad 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> 656 A/C-G (intrón 2) I172N (exón 4) R356W (exón 8)
21-hidroxilasa forma no clàssica o de presentació tardia	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales normales - Clitoromegalia - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	Cromosoma 6, p21.3	<ul style="list-style-type: none"> P30L (exón 1) 656 A/C-G (intrón 2) V281L (exón 7)
3-β hidroxiesteroide deshidrogenasa*	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Síndrome pierde sal 	Cromosoma 1, p13.1	<ul style="list-style-type: none"> A82T (exón 3) V248N (exón 4) Y253 (exón 4)
11-β hidroxilasa*	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión - Pene elongado - Aceleración del crecimiento y edad ósea - Adrenarquia prematura 	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos - Hipertensión - Adrenarquia prematura - Posible infertilidad 	Cromosoma 8, q21-22	<ul style="list-style-type: none"> W116X (exón2) T318M (exón 5) R448H (exón 8)
17α hidroxilasa-17-20 liasa	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hipertensión - Hipopotasemia - Retraso puberal 	<ul style="list-style-type: none"> - Pubertad retrasada - Amenorrea primaria - Hipertensión - Hipopotasemia 	Cromosoma 10, q24-25	<ul style="list-style-type: none"> W17X (exón 1) S106P (exón 2) E194 (exón 3)
Hiperplasia lipoidea congènita	<ul style="list-style-type: none"> - Genitales ambiguos o de aspecto completamente femenino - Hiperpigmentación - Síndrome pierde sal - Retraso puberal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperpigmentación - Síndrome pierde sal - Retraso puberal y amenorrea primaria 	Cromosoma 8, p11.2	<ul style="list-style-type: none"> 238 Δ A (exón 3) R193X (exón 5) Q258X (exón 7)

Taula resum dels dèficits enzimàtics de la hiperplàsia suprarenal congènita (HSC)

4.7 Síndrome de Bartter

És un defecte genètic en la part gruixuda de la nansa de Henle, dels nefrons del ronyó.

Els símptomes generals de la síndrome de Bartter són hipopotassèmia, alcalosi metabòlica i pressió arterial baixa o normal, hipercalciúria i litiasi renal.

Trobem dos tipus de síndrome de Bartter, el neonatal i el clàssic.

Neonatal:

En el 90% dels casos apareix entre la setmana 24 i 32 de gestació.

Després del naixement presenta polidípsia (augment anormal de la set) i poliúria (despesa urinària excessiva).

Clàssic:

Pot presentar símptomes en els dos primers anys de vida encara que solen ser diagnosticats durant l'etapa escolar o fins i tot més tard.

Els símptomes en aquest tipus de la síndrome de Bartter són: poliúria, polidípsia i tendència a la deshidratació, però sense l'aparició de litiasi renal.

També poden presentar vòmits i endarreriment en el creixement.

La funció renal és normal però pot derivar a insuficiència renal.

Al fer les proves trobem nivells alts de potassi, clor a la orina, producció elevada de renina i aldosterona, producció excessiva de prostaglandines (substàncies de caràcter lipídic) renals i pèrdues urinàries de magnesi.

Hi ha cinc subtipus de la síndrome de Bartter i diferents causes, encara que la causa més comú és la mutació dels gens que codifiquen les proteïnes que transporten ions a través de les cèl·lules renals de la zona gruixuda de la nansa de Henle.

El tractament és:

-Dieta amb alts nivells de sodi i potassi.

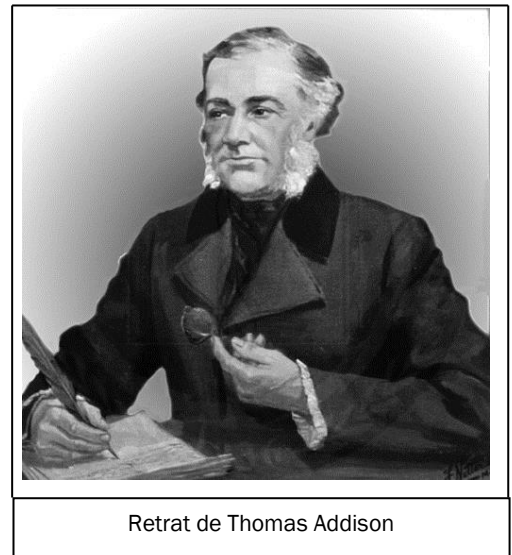
-Ús de suplementes de potassi.

-Ús d'espironolactona® (diürètic) per disminuir la pèrdua urinària.

4.8 Malaltia d' Addison

Aquesta malaltia va ser descrita per Thomas Addison com un estat general de llanguiment i debilitat, defalliment en l'acció del cor, irritabilitat de l'estómac i un canvi peculiar en el color de la pell.

Aquesta malaltia és deguda a una destrucció autoimmunitària de l'escorça suprarenal, que ocasiona una producció deficient de glucocorticoides, mineralcorticoides i hormones sexuals.



En el cas de les dones, els nivells d'andrògens solen ser baixos.

Les tres zones de les glàndules adrenals es destrueixen progressivament i són substituïdes per teixit fibrós, comença per la zona glomerular i mesos o anys més tard, la zona fasciculada. Aquesta malaltia no afecta a la medul·la, però queda atrofiada.

Els símptomes són fatiga, debilitat, anorèxia, nàusees, vòmits, pèrdua de pes, pigmentació de la pell i les mucoses, hipotensió i hipoglucèmia.

Els pacients amb aquesta malaltia han de rebre un tractament hormonal substitutiu, que ha d'anar acompanyat d'una educació perquè puguin auto controlar-se.

A més a més els pacients han de fer una ingesta de sodi d'entre 3 i 4 grams d'aquest, al dia.

4.9 Pseudohipoaldosteronisme

Aquesta malaltia és sobre la que aprofundirem més, ja que és la que en concret m'interessa ressaltar per que és la que jo vaig presentar quan tenia 14 dies de vida. Però això no seria possible sense l'explicació prèvia del sistema endocrí.

El pseudohipoaldosteronisme és un estrany símptoma de resistència als mineralcorticoides.

Aquesta malaltia rep aquest nom, ja que no és considerada un hipoaldosteronisme en tota l'amplitud del terme, ja que la fallada no és a causa de l'aldosterona, sinó a causa dels receptors d'aquesta, de manera que el nivell d'aldosterona és molt baix.

En aquesta malaltia es produeix una eliminació de sodi per l'orina, en conseqüència, el nivell d'aquest element a la sang és baix (fenomen conegut com hiponatrèmia) i també es produeix una baixa eliminació de potassi, de manera que es produeix una elevació del nivell de potassi a la sang (fenomen anomenat hiperkalèmia.)

La malaltia debuta a la infància amb deshidratació, irritabilitat, vòmits, anorèxia i retard en el creixement, juntament amb hiponatrèmia, hipoclorèmia, hipercalcèmia i hipernatrúria (augment de la taxa de sodi a la orina). Amb nivells de renina i aldosterona elevats.

Els nivells normals a la sang són: Na → 135 - 147 mEq/l K → 3'5 - 5'5 mEq/l pH → 7'33 - 7'45	En el meu cas personal, els nivells eren de : Na → 127 mEq/l K → >7 mEq/l pH → 7'27
---	--

4.9.1 Com identificar si es tracta de un PHA primari o un PHA secundari

Diferenciem entre l'hipoaldosteronisme i el pseudohipoaldosteronisme per diferents factors i s'han de realitzar proves que descartin els processos que cursen el PHA secundari, com ara anàlisis d'orina, urinocultiu i una ecografia renal.

4.9.2 Com podem afirmar que es una forma de transmissió genètica?

S'ha de practicar un estudi de l'arbre genealògic, sobretot els membres amb antecedents de quadres clínics en la infància que siguin compatibles; principalment en pares i germans del pacient per comprovar els nivells d'aldosterona i altres ions de la sang i identificar una possible mutació familiar en algun dels gens lligats al PHA

Diagnòstic diferencial

- Fibrosi quística .
- Hipoaldosteronisme primari.
- Forma de pèrdua salina de la hiperplàsia suprarenal congènita.

Totes aquestes malalties són les que concorden amb els quadres de pèrdua salina a la infància.

Tractament d'una crisi de pèrdua salina

Quan existeix la sospita de la presència de PHA , juntament amb l'existència d'algun cas previ familiar cal:

- Reposar el dèficit d'aigua i de sodi.
- En casos d'hiperkalèmia , cal tractar la sobrecàrrega de potassi amb resin-sodi amb una sonda nasogàstrica o per via rectal.
- Quan la tolerància digestiva del pacient ho permeti cal passar al tractament per via oral administrant CIna , assegurant que hi ha una aportació d'aigua a lliure demanda del pacient.

-Cal monitoritzar inicialment el canvis en els nivells de líquids, en el pes i la tensió arterial cada dotze hores.

-Existeixen alguns casos greus en què l' hiperkalèmia persisteix, en aquest cas cal afegir successivament aquests tractaments:

- Suplements d'altres dosis de sodi.
- Resin-sodi
- Hidroclorotiazida® (diürètic)
- Indometacina® (antiinflamatori no esteroïdal)

4.9.3 Com s'ha de reaccionar davant del dubte de diagnosi entre hsc i pha.

1. Aportació salina i de líquids, tal i com si tractéssim un PHA.
2. Cal monitoritzar la glucèmia i administrar glucosa en la perfusió (administració intravenosa d'un medicament.)
3. Reposició hormonal; un cop s'han extret les mostres per realitzar un estudi endocrí per l'HSC
4. Vigilar signes d'excés hormonal i/o de clorur sòdic.

Tractament a llarg termini.

Una vegada s'ha confirmat que es tracta de PHA s'ha d'instaurar un nou tractament per restablir la normalitat hidroelectrolítica sota la vigilància d'un endocrí.

Normalment s'aconsegueix suprimir el suplement salí de la dieta entre el primer i segon any de vida del pacient.

En alguns casos la secreció de l'aldosterona i d'activitat renina plasmàtica poden continuar elevades encara que s'hagi aconseguit una normalització electrolítica i la recuperació del creixement amb el suplement salí.

4.9.4 PHA Tipus 1:

El pseudohipoaldosteronisme de tipus 1 és una síndrome infreqüent de resistència a l'aldosterona, manifestant-se amb pèrdua salina (que pot ser sistemàtica i greu o localitzada a nivell renal), hiponatrèmia, hiperpotassèmia, acidosi metabòlica hiperclorèmica i hiperaldosteronisme hiperreninèmic.

Algunes estranyes vegades es manifesta amb xoc hipovolèmic, arrítmies cardíagues i crisis convulsives per hiponatrèmia.

Aquesta síndrome pot ser genètica, pot estar causada com un efecte secundari a una uropatia o infecció o pot presentar-se esporàdicament.

Dintre d'aquest grup, trobem dos subtipus més, la forma renal (PHA 1A) i la forma sistèmica o múltiple (PHA 1B).

Forma Renal (1A)

És el subtipus de PHA més freqüent i s'hereta amb un caràcter autosòmic dominant.

El quadre clínic és el següent: pèrdua salina renal, acidosi metabòlica i hiperkalèmia, però no presenten alteracions al pulmó, colon o glàndules exocrines.

Les manifestacions són variables, van des de formes greus de pèrdua salina neonatal amb hiperpotassèmia fins formes que perduren asimptomàtiques al llarg de la vida.

El PHA 1A està causat per la mutació del gen codificador de la síntesi del receptor (proteïna formada per 984 aminoàcids) de mineralocorticoides.

El receptor està constituït per un domini immunogènic, en aquest cas l'aldosterona.

Un estudi ha treballat amb dues famílies de la zona de Galícia amb caràcter heterozigot amb la mateixa mutació. Aquest estudi va donar com a resultats que en molts portadors adults la mutació es mantenia asimptomàtica, però presentaven una elevació de l'aldosterona a la sang. Aquestes dades afirmen que només una petita proporció d'heterozigots desenvolupa un quadre clínic de pèrdua salina.

La causa és desconeguda, però pot estar relacionada amb hàbits d'ingesta de sal. Una altra causa són les mutacions als gens que codifiquen l'ENaC (canal de transport del Na), aquestes mutacions comporten una pèrdua o un excés de la funció de l' ENaC.

Forma múltiple o sistemàtica (1B)

Aquest subtipus és d'herència autosòmica recessiva. Els pares del pacient són normals i no presenten elevacions d'aldosterona plasmàtica.

Es produeix un pèrdua salina de extrema gravetat. Aquests episodis de pèrdua salina poden ocórrer just després del naixement seguits per un col·lapse perifèric

El PHA és una malaltia molt poc freqüent i no puc fer un estudi directe de pacients que presentin aquesta malaltia aquí a Espanya, no obstant he trobat casos publicats que parlen de nounats amb aquesta malaltia.

4.9.5 Estudi: sis pacients japonesos presenten pha de tipus 1. (Annex 4)

(Aquest informe va ser publicat al portal mèdic pubmed a l'any 2012)

Els pacients de l'1 al 5 mostren un endarreriment en el desenvolupament i presenten una concentració sèrica (concentració d'una substància en el sèrum sanguini en una persona) baixa en Na. Presenta uns nivells alts d'aldosterona i de PRA (" *Plasma renin activity* "), de manera que es va sospitar la presència de una forma renal de PHA de tipus 1.

Tots els pacients van respondre correctament als suplementes de NaCl.

En els pacients 1,2,3 i 4 el tractament va ser anul·lat quan tenien un any d'edat.

Els pacients 1 i 2 són germans; la mare dels quals va presentar un episodi de vòmits a la seva infància que no va ser tractat.

Des que la seva història familiar va indicar una forma renal de PHA de tipus 1 es va dur a terme una avaluació endocrinològica que va donar aquests resultats:

NIVELLS DEL PACIENT

Aldosterona: 38'9 ng/dl (7'1- 10'1 ng/dl)

PRA: 4'3 ng/ml/h (0'87 - 1.14 ng/ml/h)

No obstant els nivells de Na i K eren normals.

El pacient 1 té ara 7 anys de edat i els seus nivells actuals són:

Aldosterona: 563 ng/dl (7'1- 10'1 ng/dl)

PRA: 3'1 ng/ml/h (0'87 - 1.14 ng/ml/h)

El pacient 2 té ara 4 anys de edat i els seus nivells actuals són:

Aldosterona: 889 ng/dl (7'1- 10'1 ng/dl)

PRA: 4'2 ng/ml/h (0'87 - 1.14 ng/ml/h)

El pacient 5 va néixer sense complicacions, pesant 2820 gr i sent el segon fill.

Al 29 dies va ser ingressat a l'hospital amb pes insuficient i endarreriment en el creixement. Es van notificar també hiponatrèmia i hiperpotassèmia, i uns nivells d'aldosterona (2954 ng/dl) i PRA (> 25 ng/ml/h) elevats.

Es va iniciar un tractament de suplement de NaCl, amb el qual es va aconseguir restaurar el pes; arribant a la conclusió que el pacient presentava PHA de tipus 1.

El pacient 6 va néixer a les 35 setmanes de gestació i va pesar 1978 gr. Els seus nivells de Na i K van ser de 134 mEq/l i 4'3mEq/l respectivament.

L'anàlisi de sang va mostrar hiponatrèmia (127 mEq/l); als 17 dies el nivell va ser de 12 mEq/l i va mostrar hiperkalemia (7'2 mEq/l)

Es va detectar un nivell elevat d'aldosterona al plasma (934 ng/dl) i un nivell de PRA de 30'8 ng/ml/h

Aquest pacient va ser tractat amb suplement salí.

Table 1 Clinical and biochemical characteristics and mutations of NR3C2 of six Japanese patients with a renal form of PHAI

Patient	1 ^a	2 ^a	3	4	5	6
Sex	M	M	F	M	M	F
Age of Diagnosis	30 days	30 days	29 days	4 months	29 days	14 days
Symptoms	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	No symptoms
Na (mEq/l)	121	129	120	131	121	121
K (mEq/l)	6.1	5.6	6.5	5.1	7.1	7.2
End of NaCl ^b	1 yr	1 yr	1 yr	1 yr	Under salt supplementation (currently 1 yr)	54 days
PRA (ng/ml/hr)						
At diagnosis ^c	>50	>50	>25	>50	>20	25.5
Recent data (age)	3.1 (7 yr)	4.2 (4 yr)	10.3 (3.6 yr)	NA	11.2 (1 yr)	12.6 (1.6 yr)
Aldosterone (ng/dl)						
At diagnosis ^d	1400	3060	2010	>400	2954	934
Recent data (age)	563 (7 yr)	889 (4 yr)	92.7 (3.6 yr)	NA	815 (1yr)	434 (1.6 yr)
NR3C2 mutation	p.R651X	p.R651X	p.R651X	p. R947X	c.del 603A p.T201fsX34	c.304_305delGC p.A102fsX103

Taula resum dels sis pacients japonesos amb PHA de tipus 1

4.9.6 PHA Tipus 2 o síndrome de Gordon

El PHA de tipus dos està caracteritzat per hipertensió i hiperpotassèmia, hiperclorèmia, acidosi metabòlica i nivells de renina en plasma suprimits, els nivells d'aldosterona, en canvi varien, però solen ser més baixos del normal. En algun cas també s'ha descrit l'hipercalciúria (eliminació exagerada de calci per la orina) com a símptoma.

Simptomatologia:

-Hiperkalèmia

-Hipertensió

-Acidosis metabòlica.

-Hiperclorèmia

-supressió dels nivells de renina al plasma.

Diagnòstic:

Persones amb hiperpotassèmia resultant del PHA tipus II

Altres causes d' hiperpotassèmia:

- Insuficiència renal, la causa d 'hiperpotassèmia més identificada
- Quan la funció renal és normal, podem pensar en un Hipoaldosteronisme o acidosi tubular renal (És l'acumulació d'àcid al cos a causa d'una errada dels ronyons.), Efectes de medicació. Els exemples inclouen diürètics estalviadors de potassi (per exemple, espironolactona), medicaments antiinflamatoris no esteroïdals, inhibidors de l'angiotensina, trimetoprim i ciclosporina o la insuficiència suprarenal primària o deficiència d'un enzim sintètica adrenal

El Pseudohipoaldosteronisme tipus II (PHAI) s'hereta de forma autosòmica dominant.

4.9.7 Estudi: comunicació de quatre casos de nens amb pseudohipoaldosteronisme (Annex 3)

(Aquest informe va ser publicat al portal mèdic pubmed a l'any 2011)

Cas 1

Pacient masculí de dos mesos de vida ingressa a urgències per vòmits i diarrea, presentant convulsions a la sala de emergències que van ser tractades amb diazepam. Va ser ingressat amb una deshidratació moderada i un pes de 2900g, inferior al del naixement, que va ser de 3000 g. Les anàlisis van donar un resultat de 3% de clorur de sodi.

Els seus antecedents familiars van revelar: pares no consanguinis, adolescents, mare sana, sense dades paternes.

La mare del nen té 13 germans, sis dones, tres mortes abans d'un any de vida i set homes, tots morts abans d'un any de vida i dos d'ells diagnosticats amb hiperplàsia suprarenal congènita (HSC).

Cas 2

Nena de set mesos de vida portadora de l'anomalia VACTERL, que comporta la imperforació del anus, doble uretra incompleta, lumbar en cunya, ... i colostomitzada (Significa que a aquesta persona se li ha practicat una colostomia, és a dir, se li ha extret una part d'intestí fins l'exterior) que ingressa a urgències per gastroenteritis aguda febril de 3 dies d'evolució. Ingressa amb un xoc hipovolèmic amb un pes de 4550 gr, mentre que al naixement va ser de 4130 gr. Es van realitzar tres expansions amb solució fisiològica, li aporten bicarbonat sòdic i cefalotina® (antibiòtic).

Cas 3

Pacient femení d'un mes de vida amb gastroenteritis aguda febril amb una evolució de 48 hores.

Ingressa amb un xoc hipovolèmic amb un pes de 2700 gr ,un pes inferior al del naixement que va ser de 2780 gr.

L'examen físic va demostrar l'evidència de clítoris prominent, si urogenital i un tumor abdominal.

Es van realitzar dues expansions amb sèrum fisiològic, es va aportar carbonat sòdic i cefalotina®.

Cas 4

Nena de dos mesos de vida acudeix a l'hospital amb vòmits de 72 hores d'evolució, i a la consulta presenta convulsió afebril generalitzada. Ingressa amb un xoc hipovolèmic i signes de hiperpotassèmia .

El pes a l'ingressar va ser de 3710 gr, un pes superior al del naixement que va ser de 3200 gr.

Rep expansions amb solució fisiològica juntament amb clorur sòdic i bicarbonat sòdic. Es continua la hidratació fins que a les 72 hores es normalitza. Al mes de rebre l'alta presenta una altra infecció urinària, però sense convulsions.

4.9.8 Cas clínic d'un nounat amb PHA

Un nounat de sexe femení, la cinquena gestació d'una dona sana de 29 anys amb història mèdica dels altres parts normal, sense consanguinitat .

L'embaràs va ser controlat, va presentar polihidramnis des del setè mes de gestació. Tant els estudis ecogràfics com la serologia (estudi que permet comprovar la presència d'anticossos a la sang.) van ser normals.

Durant la gestació va necessitar la realització d'una amniocentesi (prova en la que s'extreu líquid amniòtic que envolta el fetus per analitzar-la) i a l'hora del part va necessitar cesària a les 35 setmanes de gestació.

El pes del nounat a l'hora del naixement va ser de 1.710 gr, la talla va ser de 42 cm i el perímetre cefàlic va ser de 31 cm.

L'exploració física va ser normal, sense anomalies als genitals externs.

A les 36 hores de vida va presentar un quadre de deshidratació severa amb poliúria i pèrdua de pes, que recuperarà als 20 dies de vida.

A l'analítica destaca una hiponatrèmia, hiperclorèmia i hiperkalèmia.

L'índex de excreció de sodi va ser de un 7%.

Davant d'una sospita de pseudohipoaldosteronisme, s'inicia el tractament substitutiu amb sodi.

Es va realitzar un estudi hormonal que va donar aquests resultats:

Aldosterona → 343 ng/dl (1-16 ng/dl)

Renina → 19'7 ng/dl (0'2-2'8 ng/ml)

17-hidroxiprogesterona → 13'3 ng/ml (0'1- 0'8 ng/ml)

Cortisol → 42 ng/dl (2-18 ng/dl)

Els hidramnis poden ajudar en el diagnòstic del PHA.

En pacients amb hipoaldosteronisme, incapaços de sintetitzar aldosterona, el símptomes es curen a la vida intrauterina gràcies al traspàs d'aldosterona de la mare al fetus. En canvi, els símptomes del PHA poden iniciar-se a dins de l'úter i condicionar l'existència de poliúria i hidramnis.

Conclusions:

A causa de la infreqüència de casos com el que jo vaig presentar, he hagut de recórrer a la literatura mèdica per poder fer els estudis comparatius.

Després d'haver comparat aquests casos clínics de PHA, podem veure que els pacients que pateixen aquesta malaltia presenten un patró de símptomes que es repeteixen, que són: naixement prematur, presenten dificultats en el creixement, tots presenten desordres electrolítics i contraccions anormals de renina i aldosterona. Fins i tot acudeixen a urgències pel mateix símptoma, els vòmits.

En el meu cas, al contrari dels nadons dels casos anteriors, la meva mare no va tindre un part prematur, tampoc vaig presentar vòmits a l'hora de l'ingrés, però sí que vaig presentar deshidratació i pèrdua de pes, contant també amb antecedents familiars.

5. VIVÈNCIA FAMILIAR DEL MEU CAS

Quan la meva malaltia es va manifestar jo només tenia 14 dies, de manera que vaig demanar als meus pares que m'expliquessin el transcurs d'aquesta.

1. Com va començar tot?

Al 1996, quan tu tenies 14 dies de vida, vam anar al teu pediatre, el doctor Martí Morales Sánchez per una revisió, i va observar que estaves deshidratat i que encara que hi havia una bona ingesta presentaves primesa; de manera que ens va derivar a l'hospital de Terrassa.

2. Quin va ser el transcurs de la malaltia des del vostre punt de vista?

Quan vam arribar a l'hospital de Terrassa vam ser atesos pel doctor Quiles, i a la poca estona d'estar a l'habitació et van traslladar a la UCI de neonatologia a causa del nivell de potassi elevat que presentaves.

Davant de la falta de diagnòstic i la sospita de dues malalties possibles (Hiperplàsia suprarenal congènita i hiperaldosteronisme) et van administrar cortisona.

Vas estar un mes amb aquest tractament mentre els doctors que portaven el teu cas buscaven informació en revistes d'Estats Units, ja que aquí no hi havia cap cas documentat fins que van concloure que tenies pseudohipoaldosteronisme, ja que el teu pare va dir als metges que ell havia passat una malaltia semblant quan era petit, i a l'ensenyar-los una fotografia, van observar que es tractava



Fotografia del meu pare al poc temps d'haver nascut

de la mateixa malaltia. Acte seguit van fer-li un conjunt de proves en busca de malformacions o algun símptoma que encaixés amb les possibles malalties que podies tenir; arribant finalment al diagnòstic de pseudohipoaldosteronisme.

3. Com vau viure aquest experiència?

Fins que no van trobar el diagnòstic encertat va ser una experiència molt traumàtica, una angoixa constant.

Per altra banda, quan vam saber de quina malaltia es tractava i que el tractament consistia en l'administració oral de sal, vam quedar molt més tranquils.

4. Vau ser informats en tot moment sobre les opcions i el tractament?

Sí, el doctor Morales no tenia cap problema a l'hora d'explicar-nos el que et passava; més aviat solia compartit les seves preocupacions i angoixes.

5. Voleu afegir alguna pregunta?

Simplement volíem destacar la rapidesa amb la que va actuar el doctor Morales a l'hora de mobilitzar l'ingrés i la agilitat que va tenir per resoldre el teu cas. Vam quedar també molt sorpresos quan vam descobrir que no hi havia cap altre cas documentat a Espanya fins llavors.

6. ENTREVISTA AL DOCTOR MARTÍ MORALES, PEDIATRE

1. Quants anys fa que exerceixes la medicina?

La carrera la vaig fer des de l'any 77 al 83. Exerceixo medicina general des del 84. Al 86 vaig començar de pediatre resident i al 90 ja vaig exercir amb el títol d'especialista.



Doctor Martí Morales Sánchez, Pediatre

2. Quan vam recórrer a tu amb el meu cas, quina va ser la teva reacció?

Vau venir a la consulta quan tu tenies 14 dies de vida, i pesaves menys que en el moment del naixement, encara que tenies una bona ingesta.

Primer vaig pensar que seria degut a una mala ingesta a causa del poc pit de la mare, però al contestar-me que et donava lactància artificial va fer descartar aquest primer diagnòstic. Després vaig pensar que podria ser al·lèrgia a la llet de vaca, però els teus pares van dir que ingeries la quantitat adequada en un temps adequat, de manera que vaig descartar les al·lèrgies i infeccions.

Finalment vaig orientar el meu diagnòstic a una síndrome de pèrdua de sal.

3. Et va costar trobar de quina malaltia es tractava?

No, ja que el diagnòstic inicial va ser encertat i això ens va permetre indagar més en aquest tema. Depèn també a quin hospital acudeixis i quins metges et portin trigaran més o menys en arribar a un diagnòstic.

4. Al comptar amb tant poca informació , ja que existeixen pocs casos de PHA documentats , com vau trobar el tractament adequat ?

Trobar el tractament va ser fàcil, realment un cop vam saber de quina malaltia es tractava només va caldre mirar quin era el tractament prescrit per aquella malaltia, que consistia en la subministració oral de NaCl.

5. Podries explicar-me breument quin va ser el transcurs del diagnòstic ?

Doncs, després de examinar-te a la consulta vaig parlar amb un company i vam arribar al diagnòstic d'una possible hiperplàsia suprarenal congènita, de manera que vaig decidir traslladar-te a l'hospital de Terrassa. Quan vas arribar vam observar que el nivell de sodi a la sang era baix i el de potassi era elevat de manera que vam dur a terme una rehidratació i et vam subministrar resin-calci per tal que no absorbissis més potassi.

Vam fer-te un control hormonal per saber de quina malaltia es tractava i vam començar el tractament amb hidrocortisona per la malaltia més probable que era la HSC i sèrum amb sodi i ènemes de resin-calci per equilibrar la relació amb el potassi.

Quan va arribar l'estudi hormonal ens vam trobar que la 17-hidroxiprogesterona ,que en el cas de la HSC hauria de ser molt elevada, era normal, de manera que vam descartar la HSC. Es podia observar que l'aldosterona i la renina estaven excessivament elevades, la qual cosa ens va fer diagnosticar el pseudohipoaldosteronisme (Annex 1).

De manera que un cop vam saber del cert de quina malaltia es tractava només va fer falta aplicar el tractament adequat.

6. Quin va ser el principal perill de la malaltia?

El perill principal va ser treure't de la situació de màxima gravetat. Havíem de baixar el grau de potassi (hiperpotassèmia) ja que si no, podries haver acabat amb diàlisi per tota la vida.

7. T'havies trobat anteriorment amb un cas similar al meu?

No, havia vist varies HSC a la Vall d'Hebrón, també algun hiperaldosteronisme associat a infeccions però cap pseudohipoaldosteronisme.

8. Quines proves em va fer per verificar el PHA?

Vam cursar l'estudi hormonal, un hemograma, un ionograma en plasma per veure els nivells de sodi, potassi i clor i un equilibri àcid-base per veure el pH i una possible acidosi metabòlica. També una mostra d'orina, ja que si el sodi està baix en la sang també ho estarà a l'orina.

9. Existien efectes secundaris al tractament?

En el cas dels corticoides que et vam administrar al principi, sí. Si els haguessis pres durant anys hauries mostrat algun efecte secundari, i en el cas del sodi, els hagués tingut si presentessis un nivell normal d'aquest a la sang, però com era un nivell baix, el suplement de sodi servia per equilibrar-lo.

10. Després del meu cas t'has trobat amb algun altre PHA?

No, jo no, encara que he llegit que s'ha diagnosticat un PHA a Madrid.

Després del diagnòstic el meu pediatre va portar un seguiment del meu cas, amb una periodicitat mensual i a mesura que tot es va anar normalitzant, ho va ampliar a dos mesos.

El meu pes ja va ser normal quan vaig sortir del hospital, i vaig seguir amb el tractament durant un any aproximadament.

Com a efectes secundaris, podríem destacar una pubertat retardada amb una línia de creixement que no arriba fins al punt estimat. Per aquest motiu estic pendent d'un estudi genètic per tal de determinar la possibilitat de que la meva descendència pateixi la mateixa malaltia.

7.CONCLUSIONS.

Aquest treball m'ha donat l'oportunitat de comprendre la importància que tenen les hormones i el sistema endocrí en el nostre cos, ja que qualsevol canvi, per petit que sigui, en els processos que es duen a terme dins d'aquest sistema, poden arribar a originar malformacions i malalties molt importants, algunes d'elles amb un risc de mort elevat.

L'endocrinologia és una branca de la medicina molt complexa i molt àmplia, de manera que a causa de la falta de coneixement no m'ha sigut possible desenvolupar més alguns aspectes del treball .

No obstant, aquest sistema que sembla tan enrevessat, m'ha cridat l'atenció, i m'ha plantejat el repte de continuar ampliant els meus coneixements en referència a aquest tema.

És realment satisfactòria la sensació que es sent quan comprens com s'origina una malaltia que tu mateix has viscut i que si no fos per aquest treball, potser mai m'hagués plantejat de buscar el "perquè" d'aquesta malaltia.

De manera que si ara tingués l'oportunitat de canviar el tema del meu treball de recerca no trigaria ni dos segons en rebutjar aquesta idea, ja que gràcies a aquest treball m'he plantejat altres branques per estudiar en un futur.

No voldria concloure aquest treball de recerca sense donar les gràcies a totes aquelles persones que m'han ajudat i m'han donat suport i en especial al doctor Martí Morales Sánchez



Malalt DAVID GALLEGRO MORA

Data d'ingrés 09.05.96 Data d'alta 7.06.96

Atès per el Dr. MORALES SORIANO CORINA PIZA

Ingressa lactante de 14 días de vida, remitido por su pediatra, por deshidratación grave y falta de medro a pesar de un buen nivel de ingesta.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Padre con deshidratación importante durante el periodo neonatal que requirió ingreso hospitalario durante dos meses, con estancamiento ponderal hasta los 6 meses de vida.

ANTECEDENTES PERSONALES

Fruto de un primer embarazo de 40 semanas de duración según FUR. Bien controlado y tolerado. HBsAg negativo, controles ecográficos y O'Sullivan normales. Amniorrexia artificial con aguas teñidas. Parto a término, extracción con cesárea. Reanimación grado I. Apgar 8-10. Peso al nacer: 2.840 g. PC:33'5 cm. T:47'5 cm. Ingresó las primeras 24 horas de vida por presentar distress respiratorio de adaptación.

EXPLORACION FISICA

Afectación del estado general, irritable, aspecto distrófico. Mucosas secas, signo del pliegue cutáneo positivo. Auscultación C/R: normal. Pulsos periféricos presentes y simétricos. Taquicardia leve de 150-160 p/min. Abdomen blando y depresible. Hepatomegalia de 2-3 trav. Genitales masculinos, testes en bolsas. Exploración neurológica: Moro negativo, reflejo de succión positivo, buen tono muscular.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: 13'9 leucos(19N, 59L 10M, 1E, 1B) Hties 5.030.000, hto 53'5 %. Bioquímica: Glucosa 4'17 mmol/L. Urea 66'3 gr/L. Creatinina 67'2 umol/l GOT 0'91 ukat/L. Na: 130'5 mmol/L, K: 7'59 mmol/l Cl:98'9 mmol/l. Ca: 11'2 gr/l. PCR 1'96 mg/L. Eab: Ph 7'28, Pco2 37'2 mmHg. PO2 52'3 mmHg. Bicarbonato 17'6 mmol/l. Exceso base -7'8 mmol/l. Orina: Na: 17'4 mmol/l. K:21'87 mmol/L. 17-OH-Progesterona: 2'16 ng/ml.; Testosterona (libre) 2'80 pg/ml. D-4-Androstendiona 0'87 ng/ml. Cortisol basal 15'2 mcg/ dl. Actividad renina plasmática en posición supina >834 ng/ml/h Aldosterona 1448 (vn 1-20 ng/dl) Hemocultivo: negativo Urinocultivo: negativo



Malalt DAVID SALVADOR MORÀ

Data d'ingrés 24-05-96 Data d'alta 30-06-96

Atès per el Dr. MORALES SORIANO GORINA PIZA

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

A su ingreso se instaura rehidratación ev y terapia hormonal con hidrocortisona, fluorhidrocortisona y suplemento oral de ClNa (2g/día), ante las posibilidades diagnósticas de hiperplasia suprarrenal congénita o hipoaldosteronismo. A partir del día 24/5/96 y descartado el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se inicia descenso gradual de la hidrocortisona. El día 30/6/96, tras descartarse el diagnóstico de hipoaldosteronismo, se suspende la 9-alfa-fluorhidrocortisona y confirmado el diagnóstico de pseudohipoaldosteronismo se mantiene el suplemento de cloruro sódico oral (2g/día). Se solicita el estudio de la actividad Na-K ATPasa en eritrocitos y se dosifican los niveles hormonales de renina y aldosterona en los padres. El paciente ha seguido una buena evolución, mejorando su estado de hidratación y su curva ponderal. Es dado de alta con un peso de 3.690 g. y ionograma normal. Se recomienda seguir con suplementos salinos y control en consultas externas de neonatología y por su pediatra.

DIAGNOSTICO: PSEUDOHIPALDOSTERONISMO.
 DESHIDRATAACION.
 ACIDOSIS METABOLICA.

Dr. M. Morales
 Dra. D. Soriano
 Dra. N. Gorina
 Dra. A. Piza

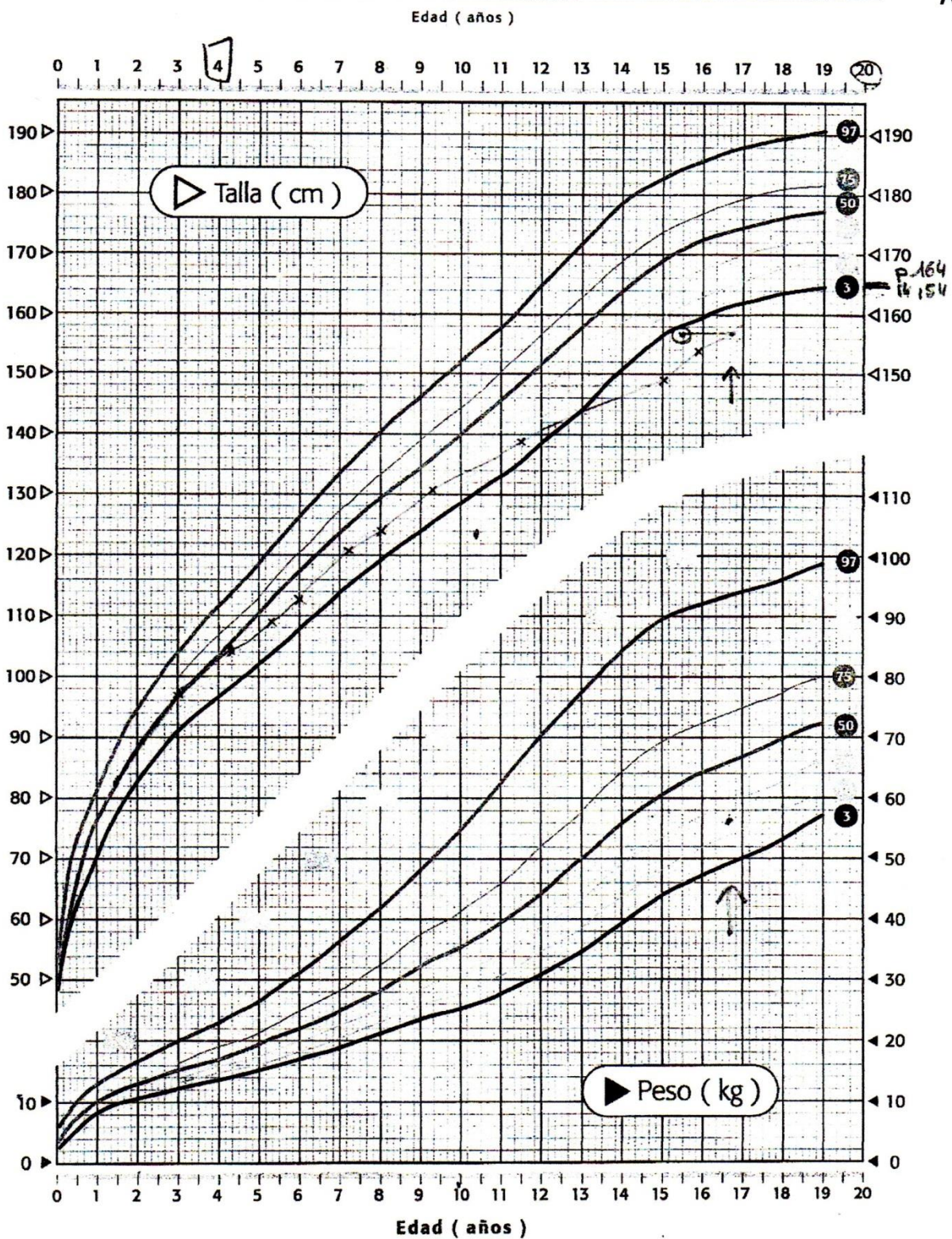
Hc' 207659

VARONES



Fecha Nacimiento: 25/04/96 Nombre: David
 1º Apellido: Gallejo
 2º Apellido: Novo

ANNEX 2



Carrascosa A., Fernández JM., Fernández C., Ferrández A., López-Siguero JP., Sánchez E., Sobradillo B., Yeste D. y Grupo Colaborador Español

Seudohipoaldosteronismo de tipo 1: una emergencia hidroelectrolítica infrecuente. Comunicación de cuatro casos

Pseudohypoaldosteronism type 1: an uncommon electrolyte emergency.

Report of four cases

Dr. Gustavo Roberto Marín^a

RESUMEN

El seudohipoaldosteronismo de tipo 1 es un síndrome infrecuente de resistencia a la aldosterona que se manifiesta con pérdida salina, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hiperaldosteronismo hiperreninémico. El síndrome puede ser genético; secundario a uropatías e infección urinaria entre otras causas o presentarse esporádicamente. La pérdida salina puede ser sistémica y grave o localizada a nivel renal, por lo general, con mejor pronóstico.

El cuadro clínico se manifiesta predominantemente en los primeros siete meses de vida; un marcado retraso ponderoestatural y vómitos recurrentes suelen ser los signos clínicos habituales, rara vez se presenta como una emergencia hidroelectrolítica en forma de shock hipovolémico, arritmias cardíacas hiperpotasémicas y crisis convulsiva por hiponatremia. Se presentan cuatro pacientes que debutaron como una emergencia hidroelectrolítica.

Palabras clave: seudohipoaldosteronismo de tipo 1, hiponatremia, hiperpotasemia, aldosterona, infección urinaria.

SUMMARY

Pseudohypoaldosteronism type 1 is a rare syndrome of resistance to aldosterone manifested by salt wasting, hyponatremia, hyperkalemia, hyperchloremic metabolic acidosis, and hyperreninemic hyperaldosteronism. The syndrome may be genetic, secondary to uropathies and urinary tract infection among other causes or it may occur sporadically. The salt wasting may be systemic and severe or localized to the kidney usually with better prognosis.

The clinical picture is prevalent in the first seven months of life, failure to thrive and recurrent vomiting are usually the common clinical signs, an electrolyte emergency in the form of hypovolemic shock, hyperkalemic cardiac arrhythmias and hyponatremic seizures is rare. Four patients presenting with an electrolyte emergency are reported.

Key words: pseudohypoaldosteronism type 1, hyponatremia, hyperkalemia, aldosterone, urinary tract infection.

doi:10.5546/aap.2011.e91

- a. Unidad de Nefrología.
Hospital de Niños "Héctor Quintana".
Jujuy, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Roberto Marín:
tama@imagine.com.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-11

Aceptado: 5-4-11

INTRODUCCIÓN

La aldosterona es un mineralocorticoide que actúa principalmente en el riñón y secundariamente en colon, pulmón y glándulas sudoríparas, salivales y lagrimales. Su acción requiere, a nivel celular, la existencia del receptor mineralocorticoide (RM) y de proteínas transportadoras de sodio denominadas canales epiteliales de sodio (CES), que actúan a nivel apical, donde favorece la reabsorción electrogénica de sodio y la eliminación de potasio hacia la orina.^{1,2}

El seudohipoaldosteronismo de tipo 1 (PH1) es un síndrome de resistencia mineralocorticoide infrecuente que se caracteriza por pérdida salina, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hiperaldosteronismo hiperreninémico. Se han identificado formas genéticas autosómicas recesivas (AR) y dominantes (AD), casos esporádicos y un tipo secundario a uropatías e infección urinaria, entre otras causas (Tabla 1).¹⁻⁷ Por lo general, el síndrome se presenta de manera insidiosa, rara vez se manifiesta como una emergencia hidroelectrolítica como lo ejemplifican los casos que se presentan, tres de tipo secundario y uno genético AD.

A continuación, se describe el síndrome clínico de cada paciente y en la Tabla 2 figuran los datos de laboratorio y estudios radiológicos efectuados. Los pacientes comparten tres aspectos clínicos: un cuadro de deshidratación variable, un trastorno electrolítico similar y un volumen urinario diario inapropiadamente alto para el grado de deshidratación: 3,6-6,7 cm³/kg/h (poliuria).

Caso 1

Niño de 2 meses de vida que consulta por vómitos y diarrea moderada de 48 h de evolución, en sala de emergencias presenta una convulsión generalizada que cede con diazepam. Ingresó con deshidratación moderada y un peso de 2900 g (3000 g al nacer). Se indicó cloruro de sodio al 3% y bicarbonato sódico parenteral. Se continuó la hidratación por vía oral con evolución favorable. El aporte de sodio oral llegó a picos de 22 mmol/kg/día, con normalización de la natremia un mes

después. A los 15 meses su natremia fue de 141 mmol/l, potasemia 5,9 mmol/l y bicarbonatemia 18 mmol/l, peso y talla entre percentilos 25-50 sin aportes de sodio ni de mineralocorticoides. Sus antecedentes familiares revelaron padres no consanguíneos, adolescentes, madre sana, sin datos paternos. La madre del niño tiene 13 hermanos: 6 mujeres (3 fallecidas antes del año de vida –causa desconocida– y 3 sanas) y 7 varones (todos fallecidos, 4 antes del año de vida y 3 entre el año y los dos años, dos diagnosticados como “hiperplasia suprarrenal congénita”). Los padres no regresaron para estudio hormonal.

Caso 2

Niña de 7 meses de vida portadora de anomalía de tipo VACTERL (ano imperforado; cardiopatía congénita, escoliosis dorsolumbar, vértebras lumbares en cuña; agenesia radial derecha; hidronefrosis bilateral; doble uretra incompleta de tipo 1); colostomizada; que consulta por gastroenteritis aguda febril de 3 días de evolución. Ingresó en shock hipovolémico con un peso de 4550 g (al nacer 4130 g). Se realizan tres expansiones con solución fisiológica, aporte de bicarbonato sódico.

FIGURA 1. Caso 2. Cistouretrografía miccional. Hidronefrosis bilateral. Reflujo vesicoureteral grado 5 izquierdo, grado 4 derecho.



TABLA 1. Pseudohipopaldosteronismo de tipo 1

Variante	Clínica	Mecanismo de resistencia hormonal
Primario o genético		
Autosómico recesivo	Pérdida salina multisistémica Comienzo neonatal Episodios de deshidratación graves Infecciones pulmonares recurrentes Retraso pondoestatural No remite con el crecimiento	Mutaciones inactivadoras de genes codificadores del CES SCNN1A (cromosoma 12p13) SCNN1B (cromosoma 16p12) SCNN1G (cromosoma 16p12)
Autosómico dominante	Pérdida salina renal Comienzo neonatal, lactancia temprana Episodios de deshidratación de gravedad variable Retraso pondoestatural Remite con el crecimiento	Mutación inactivadora del gen codificador del RM. NR3C2 (cromosoma 4q31) Marcada variabilidad genética (casos esporádicos con mutación y sin ella)
Secundario o adquirido		
Uropatías	Pérdida salina renal transitoria Episodios de deshidratación de gravedad variable	Toxinas bacterianas, citoquinas inflamatorias, obstrucción con aumento de presión intrarrenal, reducción flujo sanguíneo
Infección urinaria	Remite con tratamiento urológico	Lesión tubular inmunológica, citoquinas inflamatorias, isquemia medular
Patologías tubulointersticiales (lupus, rechazo de trasplante, enfermedad de células falciformes, etc.)	Pérdida salina renal transitoria Remite con tratamiento específico	
Fármacos (ciclosporina, trimetoprima, antiinflamatorios no esteroideos, etc.)	Pérdida salina transitoria Remite al eliminar el fármaco nefrotóxico	Bloqueo CES, RM y sistema renina-angiotensina

co parenteral y cefalotina. Continúa con sales de hidratación oral y normaliza sus electrolitos en 72 h. Al año de vida, peso en percentilo 25 con electrolitos normales. Se hace reimplante ureteral bilateral.

Caso 3

Niña de 1 mes de vida con gastroenteritis aguda febril de 48 h de evolución.

Ingresa en shock hipovolémico con un peso de 2700 g (al nacer 2780 g), el examen físico evidencia clitoris prominente, seno urogenital y un tumor abdominal.

Se realizan dos expansiones con solución fisiológica, aporte de bicarbonato sódico y cefalotina. Continúa con sales de hidratación oral y norma-

FIGURA 2. Caso 3. Tomografía computada abdominal. Hidrocolpos tabicado con desplazamiento y compresión vesical anterior



TABLA 2. Estudios de laboratorio y radiológicos

	Laboratorio de ingreso			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sangre				
Sodio	90 mmol/l	118 mmol/l	103 mmol/l	110 mmol/l
Potasio	5,4 mmol/l	5,8 mmol/l	6,1 mmol/l	8,8 mmol/l
Cloro	88 mmol/l	99 mmol/l	94 mmol/l	103 mmol/l
Bicarbonato	16 mmol/l	6,5 mmol/l	7 mmol/l	14 mmol/l
Urea	45 mg/dl	140 mg/dl	144 mg/dl	132 mg/dl
Creatinina	0,56 mg/dl	1,17 mg/dl	0,59 mg/dl	0,51 mg/dl
Orina				
Sodio	25 mmol/l	20 mmol/l	52 mmol/l	82 mmol/l
Potasio	13 mmol/l	33 mmol/l	35 mmol/l	36 mmol/l
Orina completa	normal	piuria leucocituria hematuria	piuria leucocituria	leucocituria hematuria
Urocultivo	Negativo	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Hormonas sangre				
Renina	156 pg/ml (normal: 3,5-65,6)	1100 uUI/ml (normal: 2,8-39,9)	6,70 ng/ml/h (normal: 0,3-3)	137 ng/ml/h (normal: 0,3-3)
Aldosterona	180 pg/ml (normal: 10-160)	4100 pg/ml	433 pg/ml	817 pg/ml
17-OH-Progesterona	normal	no dosada	normal	normal
Cortisol	normal	no dosado	normal	normal
Tiroideas	no dosada	no dosada	normal	no dosada
Cariotipo	-----	-----	XX	-----
	Radiología urinaria			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Normal	Hipoplasia renal izquierda; reflujo vesicoureteral grado 5 izquierdo, 4 derecho; doble uretra incompleta de tipo 1.		Displasia quística derecha; hidrocolpos tabicado; cloaca posterior de tipo B; cistouretrografía normal.	Doble sistema hidronefrótico bilateral; displasia renal derecha y polar superior izquierda; megauréter bilateral.

liza electrolitos al cuarto día. Dos meses después reitera episodios de infección urinaria sin alteraciones electrolíticas. Se realiza vesicostomía descompresiva. Peso al año de vida en percentilo 50. Cirugía correctora pendiente.

Caso 4

Niña de 2 meses de vida con vómitos recurrentes de 72 h de evolución, con la consulta presenta una convulsión afebril generalizada. Ingresa en shock hipovolémico y signos electrocardiográficos de hiperpotasemia, el peso de ingreso es de 3710 g (al nacer 3200 g). Recibe dos expansiones con solución fisiológica, cloruro de sodio al 3%, bicarbonato sódico, gluconato cálcico al 10%, nebulizaciones con salbutamol y cefotaxima. Se continúa con hidratación oral y normaliza electrolitos en 72 h. Al mes del egreso hospitalario presenta nueva infección urinaria con similar trastorno hidroelectrolítico sin convulsiones. No concurre a controles posteriores.

DISCUSIÓN

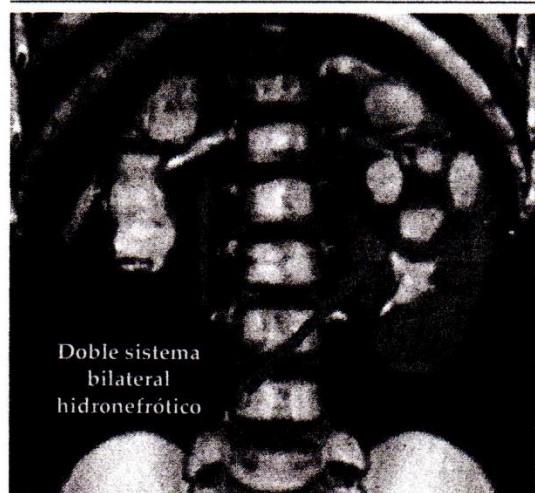
Un marcado retraso pondoestatural y vómitos recurrentes suelen ser las manifestaciones clínicas habituales del PH1; otras incluyen diarrea, brotes de deshidratación, constipación, poliuria que suele pasar desapercibida y fiebre, en caso de infección urinaria (puede estar ausente -caso 4-). El síndrome completo y grave suele expresarse en

los primeros siete meses de vida por la inmadurez tubular y baja ingesta de sodio con la lactancia, aunque puede haber diagnósticos tardíos;^{4,7} en la segunda infancia, los casos con pielonefritis pueden cursar solo con índices de excreción de potasio alterados y aumento hormonal.⁸ El cuadro clínico agudo de un PHA1 puede resultar en una amenaza para la vida del paciente,^{4,7,9,10} lo cual no es habitual dada la presentación solapada del síndrome. En este trabajo, el colapso circulatorio, una hiperpotasemia sintomática y un edema cerebral por hiponatremia aguda fueron las manifestaciones de emergencia. Una sepsis secundaria a foco urinario también debe considerarse como riesgo potencial; por lo tanto, el síndrome requiere un reconocimiento y tratamiento precoces para estabilizar al paciente. Un plan de hidratación adecuado normaliza el trastorno electrolítico en alrededor de 72 h; la hidratación oral, si es tolerada, es particularmente útil para el manejo lento de una hiponatremia crónica asintomática. El tratamiento crónico en los tipos genéticos y esporádicos consiste en administrar sales de sodio a largo plazo para evitar un trastorno del crecimiento; la pérdida salina disminuye hacia la segunda infancia con la maduración absortiva tubular proximal, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mayor ingesta salina con la dieta.^{3,5,6} Ante una hiperpotasemia resistente al tratamiento, pueden ser útiles las resinas de intercambio catiónico.

En los casos secundarios, aunque el cuadro clínico remita rápidamente con el tratamiento, la resistencia hormonal puede persistir por un tiempo variable y existe riesgo de retraso de crecimiento, lo cual debe evaluarse periódicamente; una cirugía urológica precoz reducirá o eliminará el impacto negativo sobre la función renal. El aporte de mineralocorticoides exógenos en los diferentes tipos de PH1 no tiene efecto alguno, por lo que no están indicados.^{1-7,9-11} En neonatos y lactantes, los diagnósticos diferenciales por considerar ante la presencia de hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y natriuria aumentada se detallan en la *Tabla 3*.^{7,9-11,15}

Este trabajo además evidencia la heterogeneidad clínico-fenotípica del síndrome. Tres pacientes se presentaron con anomalías urológicas y en dos de ellos asociadas con síndromes malformativos: uno con cloaca posterior (un caso similar fue descrito previamente)¹⁴ y otro con anomalía VACTERL (sin asociación previa descrita). Si bien no hay datos epidemiológicos sobre la incidencia relativa de los diferentes tipos del PH1, quizás, el secundario a patología urológica e in-

FIGURA 3. Caso 4. Tomografía computada abdominal. Urograma excretor tridimensional. Doble sistema bilateral hidronefrótico. Atrofia y displasia renal derecha. Displasia polar superior izquierda



fección urinaria sea el más común, aunque subdiagnosticado, por la frecuencia significativa de estos trastornos en pediatría.⁵ En el 80% de los casos se asocia con uropatías unilaterales o bilaterales con obstrucción o sin ella; uropatías sin infección urinaria y con infección urinaria aislada (menos del 5% de los casos), rara vez existe displasia renal asociada. Los menores de tres meses representan el 90% de los casos.^{5,6} El caso 1 es probablemente un PH1 autosómico dominante, por los antecedentes familiares, la evolución clínica y la recuperación electrolítica parcial. Este tipo tiene una expresión fenotípica altamente variable; la presentación clínica oscila desde

portadores asintomáticos con alteración hormonal o sin ella hasta un síndrome completo grave lo cual evidencia que esta forma genética puede tener un curso no siempre favorable como suele describirse.^{12,13}

En conclusión, el PH1 puede presentarse insidiosamente, con retraso pondoestatural o como una emergencia hidroelectrolítica en el neonato y el lactante. Debe ser incluido entre los diagnósticos diferenciales de una crisis convulsiva y cuadros gastrointestinales con marcada hiponatremia e hiperpotasemia. El examen de orina y los estudios por imágenes urinarios pueden contribuir a descubrir una uropatía asociada. ■

Tabla 3. Pseudohipoaldosteronismo de tipo 1: diagnósticos diferenciales

Síndrome	Aldosterona/renina plasmáticas	Volemia	Ayuda diagnóstica
<i>Seudohipoaldosteronismo de tipo 1</i>	aumentada/aumentada	disminuida	Antecedentes familiares, dosaje hormonal familiar, radiología urinaria anormal, urocultivo positivo, sin respuesta terapéutica a mineralocorticoides exógenos.
<i>Hiperplasia suprarrenal congénita* Variante con pérdida salina</i>	disminuida/aumentada	disminuida	17-hidroxiprogesterona plasmática elevada; cortisol plasmático reducido, respuesta terapéutica a mineralocorticoides exógenos positiva.
<i>Déficit congénito de aldosterona**</i>	disminuida/aumentada	disminuida	Niveles plasmáticos de 18 hidroxicorticosterona anormales; cortisol normal; respuesta terapéutica a mineralocorticoides exógenos positiva.
<i>Pérdida salina cerebral***</i>	disminuida/disminuida	disminuida	Radiología craneana anormal, respuesta terapéutica a mineralocorticoides exógenos positiva.
<i>Insuficiencia adrenal primaria</i>	disminuida/variable	disminuida	Enfermedad crítica (ej. sepsis), cortisol plasmático reducido, respuesta terapéutica a glucocorticoides y mineralocorticoides positiva.
<i>Insuficiencia renal intrínseca****</i>	disminuida/disminuida	aumentada	Diuresis de normal a reducida, sedimento urinario anormal, proteinuria.

* Citas bibliográficas 6, 7, 9, 10.

** Cita bibliográfica 11.

*** Debe considerarse este diagnóstico ante la presencia de síntomas neurológicos.

**** Inicialmente, el fallo renal en el PH1 es habitualmente prerrenal y poliúrico –por sobrecarga osmótica y déficit de concentración (uropatías)– en lugar de oligúrico para el grado de deshidratación (citas bibliográficas 5-7, 9, 10, 15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Horm Res* 2009;72(1):1-9.
2. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2399-414.
3. Geller DS. Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(5):513-20.
4. Viemann M, Peter M, López-Siguero P, 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(5):2056-209.
5. Belot A, Ranchin B, Fichtner C, Pujo L, et al. Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1636-41.
6. Bogdanovi R, Staji N, Putnik J, Paripovi A. Transient type 1 pseudo-hypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr Nephrol* 2009;24(11):2167-75.
7. Dillon M, Leonard JV, Buckler JM, Ogilvie D, et al. Pseudohypoaldosteronism. *Arch Dis Child* 1980;55(6):427-34.
8. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Quintela M, Oliveros R, Ubetagoyena M. Normokalaemic pseudohypoaldosteronism is present in children with acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1992;81(5):402-6.
9. Thies K, Boos K, Muller-Deile K, Ohrdorf W, et al. Ventricular flutter in a neonate-severe electrolyte imbalance caused by urinary tract infection in the presence of urinary tract malformation. *J Emerg Med* 2000;18(1):47-50.
10. Mastrandrea L, Martin D, Springate J. Clinical and biochemical similarities between reflux/obstructive uropathy and salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(9):809-12.
11. Giapros V, Tsatsoulis A, Drougia E, Kollios K, et al. Rare causes of acute hyperkalemia in the 1st week of life. Three case reports. *Pediatr Nephrol* 2004;19(9):1046-49.
12. Chitayat D, Spirer Z, Ayalon D, Golander A. Pseudohypoaldosteronism in a female infant and her family: diversity of clinical expression and mode of inheritance. *Acta Paediatr Scand* 1985;74(4):619-22.
13. Geller D, Zhang J, Zennaro M, Vallo-Boado A, et al. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1429-36.
14. Iliev D, Petruch U, Ranke M, Binder G, et al. Transient pseudohypoaldosteronism with complex malformation of internal genitalia. A case report. *Horm Res* 2000;54(3):149-52.
15. Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G, Gosalbez R, et al. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis. *J Urology* 1996;155(2):660-3.

ORIGINAL

Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1

Yoriko Hatta¹⁾, Akie Nakamura²⁾, Shinya Hara³⁾, Takashi Kamijo⁴⁾, Junko Iwata⁵⁾, Takashi Hamajima⁵⁾, Marie Abe⁶⁾, Mari Okada⁶⁾, Masanobu Ushio⁷⁾, Kazumichi Tsuyuki⁷⁾ and Toshihiro Tajima²⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Tosei General Hospital, Seto 489-0065, Japan

²⁾ Department of Pediatrics Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan

³⁾ Department of Pediatrics, Toyota Memorial Hospital, Toyota 471-0821, Japan

⁴⁾ Nagoyaka Children's Clinic, Nagoya 462-0819, Japan

⁵⁾ Aichi Children's Health and Medical Center, Ohbu 474-0031, Japan

⁶⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Tokyo 130-8575, Japan

⁷⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo 160-0023, Japan

Abstract. Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is a rare condition characterized by neonatal salt loss with elevated plasma aldosterone and renin levels. Two types of PHA1 have been described: an autosomal recessive systemic form and an autosomal dominant renal form, in which the target organ defect is confined to the renal tubules. The dominant renal form of PHA1 is caused by heterozygous mutations in the *NR3C2* gene, which encodes the mineralocorticoid receptor (MR). We determined clinical and biochemical parameters in two familial and four sporadic Japanese patient and analyzed the status of the *NR3C2* gene. Failure to thrive was noted in five of the six patients. In one of the familial cases, the mother had an episode of failure to thrive when she was a toddler, but received no medical treatment. NaCl supplementation was discontinued in four of the six patients after they reached one year of age and they have grown normally thereafter. However, in one patient, 9 g/day of salt has been required to maintain serum Na concentration after 1 year of age. Analysis of *NR3C2* identified three novel mutations [c. C1951T (p.R651X), c.304_305delGC (p.A102fsX103), c.del 603A (p.T201fsX34)] and one previously reported mutation [c.A2839G (p.947X)]. p.R651X was identified in one familial case and one unrelated sporadic patient. The patient who has been supplemented with large amount of salt was heterozygous for c.del 603A in exon 2. In conclusion, our study expands the spectrum of phenotypes, and characterized mutations of *NR3C2* in the renal form of PHA1.

Key words: Pseudohypoaldosteronism, *NR3C2*, Mutation, Phenotypic variability

PSEUDOHYPOALDOSTERONISM type 1 (PHA1) is characterized by congenital resistance to aldosterone of the kidney and/or other mineralocorticoid target tissues, resulting in excessive salt wasting [1, 2]. Two models of inheritance of PHA1, an autosomal recessive (systemic) form and an autosomal dominant or sporadic (renal) form, have been described [1-4]. The autosomal recessive form manifests as severe life-long salt wasting resulting from mineralocorticoid resistance in multiple target tissues such as the sweat glands, salivary

glands, colonic epithelium and lung [3, 5]. A pulmonary phenotype has been reported in some patients with recessive PHA1 who present with recurrent respiratory infections in the weeks or months after birth [1, 2, 5, 6]. This disease is caused by mutations of the amiloride-sensitive luminal sodium channel (*ENaC*) gene, which encodes a protein responsible for sodium reabsorption [3, 5, 6]. On the other hand, in the renal form of PHA1, mineralocorticoid resistance is restricted to the kidney [1, 2, 4, 7]. Clinical symptoms gradually improve with advancing age, whereas aldosterone and plasma renin activity (PRA) may remain high. In addition, patients respond well to salt supplementation and sodium supplementation becomes generally unnecessary by 1-3 years of age, as renal salt conservation abilities mature [2, 7]. It has been also reported that phenotypic vari-

Submitted Aug. 30, 2012; Accepted Oct. 23, 2012 as EJ12-0330
Released online in J-STAGE as advance publication Nov.30, 2012

Correspondence to: Toshihiro Tajima, M.D., Ph.D., Department of Pediatrics, Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine, N15, W7, Sapporo 060-0835, Japan
E-mail: tajeari@med.hokudai.ac.jp

©The Japan Endocrine Society

ability is present even in familial cases [7-10].

Autosomal dominant and sporadic PHA1 cases are caused by loss-of-function mutations in the human mineralocorticoid receptor (hMR) gene (*NR3C2*) [4, 7-14]. *NR3C2* is located on chromosome 4q31.1 and consists of 10 exons, encoding a protein of 984 amino acids [4]. The hMR protein consists of an amino-terminal region including a ligand-independent transactivation function (AF1), a DNA-binding domain, and a C-terminal domain responsible for ligand binding and ligand-dependent transactivation (AF2) [15, 16]. The hMR acts as a ligand-activated transcription factor and induces or represses specific target genes, including those encoding the amiloride-sensitive epithelial sodium channel, serum and glucocorticoid regulated kinase, channel-inducing factor, and different protooncogenes [17].

In this study, we assessed the clinical and biochemical parameters and *NR3C2* status of two familial and four sporadic Japanese cases of PHA1.

Subjects and Methods

Subjects

Clinical symptoms, age at diagnosis and biochemical data are summarized in Table 1. Patients 1 through 5 showed failure to thrive, and biochemical evaluation showed low serum Na concentration, high plasma aldosterone level and high PRA. Consequently, they were suspected to have a renal form of PHA1. All

patients received and responded to NaCl supplementation. NaCl supplementation of patients 1, 2, 3 and 4 was withdrawn at the age of 1 year.

Patients 1 and 2 were siblings. In an interview, their mother related an episode of vomiting when she was a toddler for which she received no treatment. Since her family history indicated the renal form of PHA1, endocrinological evaluation was carried out. Her plasma aldosterone (38.9 ng/dL, normal range 7.1-10.1 ng/dL for adult) and plasma renin activity (PRA) (4.3 ng/mL/hr, normal range 0.87-1.14 ng/mL/hr for adult) were elevated, whereas her serum Na and K were in the normal range. Patient 1 is now 7 years old, and his plasma aldosterone level and PRA are elevated (563 ng/dL and 3.1 ng/mL/hr, respectively). Patient 2 is now 4 years old, and his plasma aldosterone level and PRA are also elevated (889 ng/dL and 4.2 ng/mL/hr, respectively).

Briefly mentioning clinical course of patient 5 and 6, patient 5 was the second child and born at term after an uneventful pregnancy with a birth weight of 2820 g (-0.7SD for Japanese boy). He was admitted to hospital at 29 days of age with poor weight gain (3020g, -2.2SD for Japanese boy) and failure to thrive. At that time hyponatremia (121 mEq/L) and hyperkalemia (7.1 mEq/L) were noticed. Urinary Na (10 mEq/L) and K (13 mEq/L) were within the normal range. Sodium concentration was elevated in sweat (123 mEq/L, normal range 9-72 mEq/L) and in saliva (86 mEq/L, normal range 7-22 mEq/L). Plasma aldosterone was ele-

Table 1 Clinical and biochemical characteristics and mutations of *NR3C2* of six Japanese patients with a renal form of PHA1

Patient	1 ^a	2 ^a	3	4	5	6
Sex	M	M	F	M	M	F
Age of Diagnosis	30 days	30 days	29 days	4 months	29 days	14 days
Symptoms	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	Failure to thrive	No symptoms
Na (mEq/L)	121	129	120	131	121	121
K (mEq/L)	6.1	5.6	6.5	5.1	7.1	7.2
End of NaCl ^b	1 yr	1 yr	1 yr	1 yr	Under salt supplementation (currently 1 yr)	54 days
PRA (ng/mL/hr)						
At diagnosis ^c	>50	>50	>25	>50	>20	25.5
Recent data (age)	3.1 (7 yr)	4.2 (4 yr)	10.3 (3.6 yr)	NA ^e	11.2 (1 yr)	12.6 (1.6 yr)
Aldosterone (ng/dL)						
At diagnosis ^d	1400	3060	2010	>400	2954	934
Recent data (age)	563 (7 yr)	889 (4 yr)	92.7 (3.6 yr)	NA ^e	815 (1yr)	434 (1.6 yr)
<i>NR3C2</i> mutation	p.R651X	p.R651X	p.R651X	p.R947X	c.del 603A p.T201fsX34	c.304_305delGC p.A102fsX103

^a, Patient 1 and 2 were siblings. ^b, age at end of treatment. ^c, PRA, plasma renin activity, normal range for this age, 3.66-12.05 ng/mL/hr. ^d, Plasma aldosterone levels, normal range for this age 26.9-75.8 ng/dL. ^e, Not available

vated (2954 ng/dL) as was PRA (>25 ng/mL/hr). Salt supplementation was started and 3g/day NaCl was required to maintain serum sodium level in the normal range. After NaCl supplementation, weight gain was restored to normal. Accordingly, he was suspected to have a renal form of PHA1. He is currently 1 year old and 9 g/day of NaCl is still required to maintain serum Na levels. Both parents showed normal electrolytes, plasma aldosterone levels and PRA.

Patient 6 was born at 35 weeks gestation because of a premature membrane rupture and her body weight was 1978 g (-0.64SD for Japanese girl). She was admitted to neonatal intensive care unit as a preterm low birth weight infant. At this time, her serum Na and K levels were 134 mEq/L and 4.3 mEq/L, respectively. However, routine blood examination at 14 days of age showed hyponatremia (127 mEq/L). Reexamination at 17 days of age again showed hyponatremia (121 mEq/L) and hyperkalemia (7.2 mEq/L), but she did not show any symptoms. Ultrasonography showed normal kidney structure and endocrinological evaluation showed elevated plasma aldosterone level (934 ng/dL) and PRA (30.8 ng/mL/hr). She was therefore considered to have the renal form of PHA1 and was treated with salt supplementation (1 g/day). As her serum Na levels returned to the normal range, supplementary salt was withheld at 54 days of age. Thereafter she has grown normally without salt supplementation and has had no episode of hyponatremia. She is currently 1.6 years old and has no symptoms, although elevated plasma aldosterone levels (1040 ng/dL) and PRA (17.2 ng/mL/hr) persist.

NR3C2 analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the Nucleospin Blood kit (Takara, Tokyo, Japan). All translated exons (2 to 9) of NR3C2 and the exon/intron boundaries were sequenced as previously described [13]. PCR products were sequenced directly using a commercial kit (ABI Prism Big Dye; PE Applied Biosystems, Foster City, CA) and analyzed with an ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems). In one patient (patient 5), since the Na concentration in sweat and saliva was elevated, the human amiloride sensitive ENaC subunit genes SCNNIA, SCNNIB, and SCNNIG were amplified according to a previous report [3, 6] and the PCR products were sequenced directly.

Results

Heterozygous mutations of NR3C2 were identified in all six patients (Fig. 1). Siblings of patient 1 and 2 had the nucleotide change C→T at position 1951 (c. C1951T), introducing the nonsense substitution (p.R651X) in exon 4. p.R651X was also present in the mother of these siblings and in patient 3, who was unrelated to patient 1 and 2. Patient 4 had a heterozygous mutation (A→G) at position 2839 (c. A2839G), resulting in a stop codon (p.R947X), which was previously reported in several patients of different ethnic origin [10, 14]. In patient 5, deletion of A at position 603 (c.603delA) caused a frame shift, generating a premature stop codon at codon 201 in exon 2 (p.T201fsX34). There was no mutation in the SCNNIA, SCNNIB, and SCNNIG genes of patient 5. Patient 6 had a heterozygous two base deletion (c.304_305delGC), resulting in a premature stop codon (p.A102fsX103). In patients 4 and 5, neither parents had the mutations, suggesting *de novo* mutation. DNA from the parents of patient 3 and 6 was not available for analysis.

Discussion

In this study we have identified four mutations in NR3C2, three of which are novel and one of which has been previously reported. The p.R651X mutation, which was identified in one family and one unrelated patient corresponds to codon 651, which harbors a CpG dinucleotide (CGA). Deamination of 5-methylcytosine to thymine at CpG sites is thought to be an important mechanism for generating point mutations in humans, accounting for more than 20% of all base substitutions in genetic disease [18]. Two novel exon 2 mutations, c.304_305delGC and c.del 603A, introduced premature stop codons in exon 2 (p.A102fsX103 and p.T201fsX34, respectively). Although we did not determine the functional consequences of these mutants *in vitro*, mRNA containing these two mutations may be subject to nonsense-mediated mRNA decay [19].

The p.R947X mutation is present in the C-terminal ligand binding domain of the hMR [14]. Therefore, it is plausible that impaired ligand-binding capacity associated with p.R947X may contribute to the disease. It is also interesting that p.R947X mutation has been identified in patients from Turkey and Brazil [14]. As our patient is Japanese, the founder effect is unlikely and, as has been previously reported, this region of the

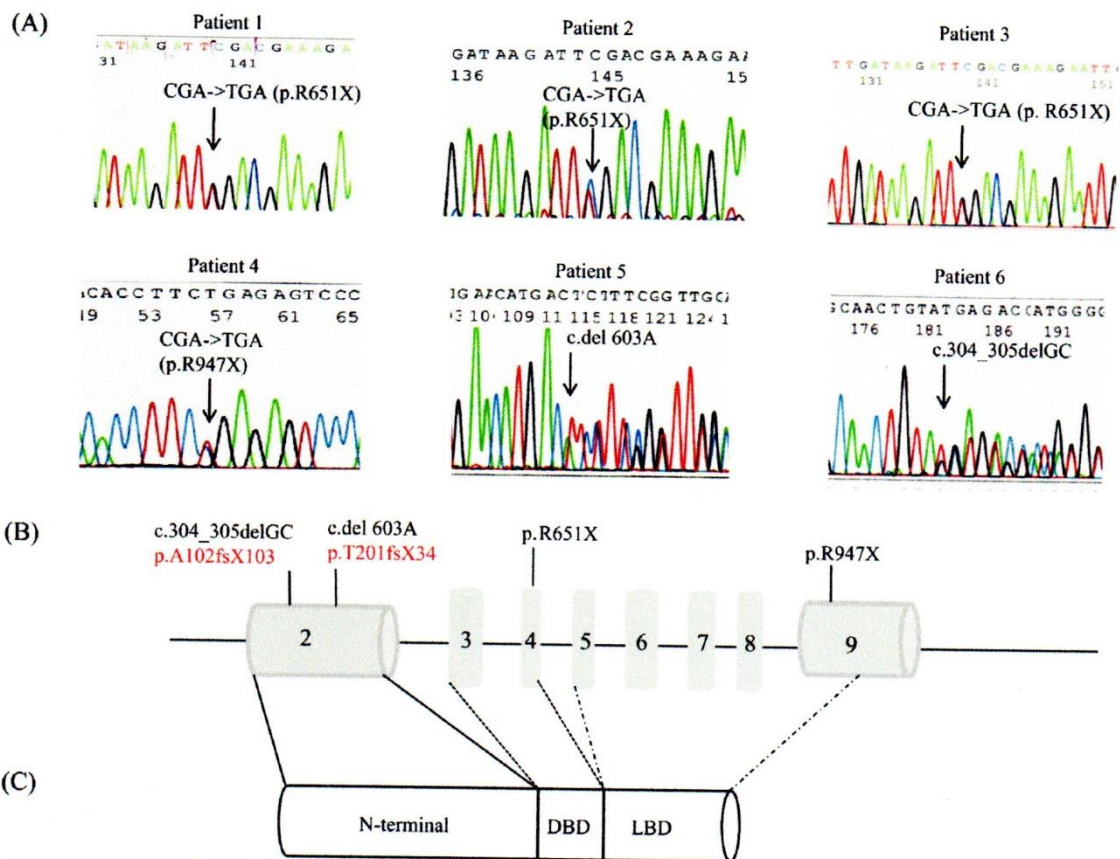


Fig. 1 (A) Mutations of *NR3C2*

Patient 1, 2 and 3 had a nucleotide change (C→T) at position 1951 of cDNA (c.C1951T), leading to the substitution p.R651X. Patient 4 had a nucleotide change (C→T) at position 2839 of cDNA (c.A2839G), leading to the substitution p.R947X. Patient 5 had a one base deletion (c.del 603A) and patient 6 had a two base deletion (c.304_305delGC). Note the double bands present after the mutation site in the sequence chromatogram in patient 5 and 6.

(B) Schematic representation of *NR3C2* and location of mutations identified in this study.

(C) The functional domains of MR are indicated as follows: N-terminal, N-terminal domain; DBD, DNA binding domain; and LBD, ligand binding domain.

NR3C2 gene is a mutational hot spot.

Several studies have shown that the renal form of PHA1 has a broad phenotypic range [7-10]. Patients 1 and 2 showed failure to thrive at one month of age and required salt supplementation. Their mother had an identical mutation, but did not develop severe symptoms during childhood. In patient 6, prior to genetic diagnosis, NaCl supplementation was stopped after her serum Na and K returned to normal and she has grown normally. These results are agreement with previous studies.

In general, elevated sodium concentration in sweat and saliva is a useful tool for the diagnosis of sys-

temic form of PHA1 [1, 2]. Recently, a patient harboring compound heterozygous mutations (S166X and W806X) in the *NR3C2* has been reported [20]. This patient showed elevated Na concentration in a sweat test at the age of 3 years [21]. Since hMR expression was found in the sweat glands [22], defective hMR may affect sodium reabsorption. In patient 5 in this study, saliva and sweat sodium levels were also elevated at diagnosis. Moreover, his NaCl dose is much higher than those of other patients in our study, and at 1 year of age 9g /day of NaCl is still required to maintain serum sodium levels. This continuing requirement of NaCl in this patient 5 may be related to loss of salt

from sweat and saliva gland.

Patients with the renal form of PHA1 respond well to salt supplementation and it generally becomes unnecessary by 1-3 years of age [1, 2, 7]. Martinier *et al.* [23] showed that during human embryogenesis, hMR mRNA expression was observed between 15 and 24 weeks of gestation, however immunoreactive hMR protein expression was not found in late gestation, nor in neonatal kidneys. Moreover while hMR protein expression was not observed at 10 months of age, it was observed at 11 months in human kidney [23].

These findings indicate that the increased hMR expression with advancing age may compensate for the haploinsufficiency of hMR, allowing for withdrawal of salt supplementation in patients with the renal form of PHA1. While the exact regulatory mechanisms governing hMR expression are currently unknown, it is plausible that these mechanisms partly influence the phenotypic variability of the renal form of PHA1.

In conclusion, our study expands the spectrum of phenotypes, and characterized mutations of *NR3C2*, in the renal form of PHA1.

References

- Geller DS (2005) Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62: 513-520.
- Riepe FG (2009) Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. *Hormo Res* 72:1-9.
- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, et al. (1996) Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 12:248-253.
- Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, et al. (1998) Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 19: 279-281.
- Kerem E, Bistrizter T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, et al. (1999) Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *New Engl J Med* 341:156-162.
- Edelheit O, Hanukoglu I, Gizewska M, Kandemir N, Tenenbaum-Rakover Y, et al. (2005) Novel mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:547-553.
- Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, Vallo-Boado A, Rodriguez-Soriano J, et al. (2006) Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol* 17:1429-1436.
- Riepe FG, Krone N, Morlot M, Ludwig M, Sippell WG, et al. (2003) Identification of a novel mutation in the human mineralocorticoid receptor gene in a German family with autosomal-dominant pseudohypoaldosteronism type I: further evidence for marked interindividual clinical heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1683-1686.
- Sartorato P, Lapeyraque AL, Armanini D, Kuhnle U, Khaldi Y, et al. (2003) Different inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in fourteen families affected by type I pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2508-2517.
- Riepe FG, Krone N, Morlot M, Peter M, Sippell WG, et al. (2004) Autosomal-dominant pseudohypoaldosteronism type I in a Turkish family is associated with a novel nonsense mutation in the human mineralocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2150-2152.
- Viemann M, Peter M, Lopez-Siguero JP, Simic-Schleicher G, Sippell WG (2001) Evidence for genetic heterogeneity of pseudohypoaldosteronism type I: 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* 86: 2056-2059.
- Riepe FG, Finkeldei J, de Sanctis L, Einaudi S, Testa A, et al. (2006) Elucidating the underlying molecular pathogenesis of NR3C2 mutants causing autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4552-4561.
- Tajima T, Kitagawa H, Yokoya S, Tachibana K, Adachi M, et al. (2000) A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4690-4694.
- Fernandes-Rosa FL, de Castro M, Latronico AC, Sippell WG, Riepe FG, et al. (2006) Recurrence of the R947X mutation in unrelated families with autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I: evidence for a mutational hot spot in the mineralocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3671-3675.
- Hellal-Levy C, Fagart J, Souque A, Wurtz JM, Moras D, et al. (2000) Crucial role of the H11-H12 loop in stabilizing the active conformation of the human mineralocorticoid receptor. *Mol Endocrinol* 14:1210-1221.
- Rogerson FM, Brennan FE, Fuller PJ (2004) Mineralocorticoid receptor binding, structure and function. *Mol Cell Endocrinol* 217:203-212.
- Fernandes-Rosa FL, Hubert EL, Fagart J, Tchitchek

- N, Gomes D, et al. (2010) Mineralocorticoid receptor mutations differentially affect individual gene expression profiles in pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 96: E519-527.
18. Minvielle-Sebastia L, Keller W (1999) mRNA polyadenylation and its coupling to other RNA processing reactions and to transcription. *Curr Opin Cell Biol* 11:352-357.
19. Khajavi M, Inoue K, Lupski JR (2006) Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *Eur J Hum Genet* 14:1074-1081.
20. Hubert EL, Teissier R, Fernandes-Rosa FL, Fay M, Rafestin-Oblin ME, et al. (2011) Mineralocorticoid receptor mutations and a severe recessive pseudohypoaldosteronism type 1. *J Am Soc Nephrol* 22:1997-2003.
21. Marchand M, Jarreau C, Chauffert M, Garcia I, Asselin D, Thouvenot JP, et al. (1998) Sweat test. *Ann Biol Clin (Paris)* 56:215-221.
22. Hirasawa G, Sasano H, Takahashi K, Fukushima K, Suzuki T, et al. (1997) Colocalization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II and mineralocorticoid receptor in human epithelia. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3859-3863.
23. Martinerie L, Viengchareun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, et al. (2009) Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology* 150:4414-4424.

9. BIBLIOGRAFIA

HORMONES

- *El sistema hormonal.*
<http://ocw.um.es/cc.-de-la-salud/fisiologia-animal/Material%20de%20clase/bloque-3-cap-8-tema-1.-sistema-hormonal.pdf>
- Biblioteca digital de la universidad de chile: *Regulación de la secreción hormonal.*
http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/steinera/parte11/02.html
- Revista de Endocrinología y Nutrición: *Valor del índice aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática.*
<http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2009/er094c.pdf> - 2009

SISTEMA ENDOCRÍ

- *El sistema endocrino.*
http://fp.educarex.es/fp/pruebas_acceso/2011/modulo_III/ciencias_de_la_naturaleza/3nat05.pdf
- Universidad de Huelva (Córdoba García, Francisco) : *El cuerpo humano*
<http://www.uhu.es/francisco.cordoba/asignaturas/CUERPOHUMANO/TEMAS%20PDF/T9-Hormonas.pdf> - 2004
- Profesor en línea: *Sistema endocrino*
<http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/sistemaEndocrino.htm#>

HIPOTALEM

- News medical: *¿Qué es el hipotálamo?*
[http://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-(Spanish).aspx)

HSC

- Dr DEL AGUILA, Carlos: *Hiperplasia suprarrenal congénita: Diagnóstico de emergencia*.
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rpp/v55n1/pdf/a10.pdf>
- Doctoralia: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
<http://www.doctoralia.es/enfermedad/hiperplasia+suprarrenal+congenita-2075>
- TORRÓ, Marta: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
<http://www.reproduccionasistida.org/hiperplasia-suprarrenal-congenita/>
- Orphanet: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=418.0
- Clínica Dam: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
<http://www.clinicadam.com/salud/5/000411.html>
- Onmeda: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
http://www.onmeda.es/enfermedades/hiperplasia_suprarrenal_congenita.html - 2011
- Dr DE LA PEÑA LLERANDI, Adolfo: *Hiperplasia suprarrenal congénita*
<http://hiperplasiasuprarrenalcongenita.blogspot.com.es/> - 2008
- LABARTA AIZPÚN, DE ARRIBA MUÑOZ Y FERRÁNDEZ LONGÁS : *Hiperplasia suprarrenal congénita*
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_hiperplasia_suprarrenal_congenita.pdf - 2011

VOCABULARI

El significat d'alguns termes mèdics del treball han estat obtinguts en les següents enciclopèdies d'internet:

- Wikipedia.
<http://www.wikipedia.org/>
- Portales médicos.
http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Portada
- Trastornos genéticos.
<http://trastornosgeneticos.blogspot.com.es/>
- Medicina familiar.
<http://medicinafamiliar.uc.cl/html/articulos/388.html>
- Imatges de google: *Anomalia VACTERL*
<https://www.google.es/search?q=anomalia+VACTERL&um=1&ie=UTF-8&hl=es&tbm=isch&source=og&sa=N&tab=wi&ei=5LtUZbIFsiR7AbKg4DIDw>

SÍNDROME DE BARTTER

- Wikipedia: *Síndrome de Bartter*
http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Bartter
- SlideShare: *Síndrome de Bartter*
<http://www.slideshare.net/gerklos/sindrome-de-bartter-2011>
- Medlineplus: *Síndrome de Bartter*
[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000308.htm - 2011](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000308.htm-2011)
- Aldosteronafisioanimal: *Hipoaldosteronisme, HSC, hiperaldosteronisme, Malaltia d'Addison i síndrome de Bartter.*
<http://aldosteronafisioanimal.blogspot.com.es/search/label/Enfermedades>

MALALTIA D'ADDISON

- Wikipedia: *Malaltia d'Addison*
http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Addison
- Medlineplus: *Malaltia d'Addison*
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000378.htm>

PHA.

- RODRÍGUEZ SORIANO, J: *Bases moleculares de Pseudohipoaldosteronismo*, Anales de Pediatría.
<http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/bases-moleculares-pseudohipoaldosteronismo-12004304-mesa-redonda-endocrinologia-pediatrica-genetica-clinica-2001-2001>
- RODRÍGUEZ , María José; CAGGIANI , Marina; RUBIO , Ivonne:
Pseudohipoaldosteronismo transitorio secundario a pielonefritis con reflujo vesicoureteral severo en un lactante
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-05842006000100007-2006
- GONZÁLEZ GONZÁLEZ; MURO BRUSSI ; SARRIA OSÉS ; CABANILLAS VILAPLANA; URIBARRI ZARRANZ; SÁEZ PÉREZ: *Pseudohipoaldosteronismo en un recién nacido pretérmino.*
<http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-5-30.pdf> - 1996
- Ivami: *Pseudohipoaldosteronismo tipo 1, renal y sistémico*
http://www.ivami.com/noticia_indiv.php?id_noticia=2466&opc=5&id=2067&lang=en
- H WILSON, Frederick ; T KAHLE, Kristopher: *Pseudohypoaldosteronism Type II*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65707/> - 2011
- Nodiagnosticado: *Síndrome de Gordon*
<http://nodiagnosticado.es/enfermedades/Sindrome-de-Gordon.htm>

- Department of Pediatrics, University Hospital Schleswig-Holstein:
Pseudohypoaldosteronism.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392097> - 2013

ALDOSTERONISME

- MDHealthResource: *Aldosteronisme.*
<http://es.mdhealthresource.com/disability-guidelines/aldosteronism>
- Cyclopaedia: *Aldosteronisme*
<http://es.cyclopaedia.net/wiki/Aldosteronismo>

HIPERALDOSTERONISME

- SlideShare: *Hiperaldosteronisme primari i secundari.*
<http://www.slideshare.net/jvallejoherrador/hiperaldosteronismo-primario-y-secundario> - 2013

PORTALS, REVISTES I LLIBRES

- SlideShare: *Diccionari d'acrònims mèdics.*
<http://www.slideshare.net/bLaCkTeArS01/diccionario-de-siglas-mdicas> - 2012
- PubMed.
<http://www.pubmed.com>
- MORIES ÁLVAREZ, M^a: "Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohipoaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides", *Medicine*. número 15 (Enfermedades endocrinológicas i metabólicas III). 2008. Pàgs. 976-985.
- CORRALES HERNÁNDEZ, J.J : "Insuficiencia suprarrenal crónica primaria: enfermedad de Addison. Insuficiencia suprarrenal aguda. Hipoaldosteronismos hiporreninémicos e hiperreninémicos. Pseudohipoaldosteronismos.", *Medicine*. número 15 (Enfermedades endocrinológicas i metabólicas III). 2008. Pàgs. 986-996.

- SACUNAZA ALFONSO,N ; BARAHONA, M.J : “Adenomas hipofisarios: hiperpituitarismos. Acromegalia. Prolactinomas. Enfermedad de Cushing. Otros hiperpituitarismos”, *Medicine*. número 13 (Enfermedades endocrinológicas i metabólicas I). 2008. Pàgs. 829-838
- SACUNAZA ALFONSO,N ; BARAHONA, M.J : “Manejo general y extrahospitalario del paciente con enfermedad hipofisiaria. Valoración de la sintomatología. Procesos intercurrentes. Modificaciones de posología de los fármacos.”, *Medicine*. número 13 (Enfermedades endocrinológicas i metabólicas I). 2008. Pàgs. 858-866
- Diccionario de medicina VOX: *Definició de macrogenitosomia*
<http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/macrogenitosomia.html>
- Dr. DEL HOYO I CALDUCH, Josep : *Enciclopedia de medicina i salut*, Ed. Enciclopèdia Catalana, Barcelona, 1990, volum 6.
- H.NETTER, Frank : *Medicina interna*. Ed. Masson, Barcelona 1993
- ROZMAN, C : *Medicina interna*, Ediciones Doyma, Barcelona, 1993, volum 2.
- BRAUNWALD, Eugene : *Principios de medicina interna*, Ed. McGraw- Hill – Interamericana de España, Barcelona, 2002, volum 2.
- C.GUYTON, Arthur : *Tratado de fisiología Médica*, Ed. McGraw-Hill – Interamericana de España, Madrid, 1988.
- J.TOPTORA, Gerard ; REYNOLDS GRABOWSKI, Sandra : *Principios de anatomía i fisiología*, Ediciones Harcourt, Madrid, 1999.