

Clorhidrorrea congénita en lactante: Reporte de un caso

Autores: **Dra. Ana Karina Coronado.**¹
Dr. Ricardo Chanis Águila.²
Dr. Florencio McCarthy³

Recibido para publicación: 09 de noviembre 2017

Aceptado para publicación: 28 de noviembre 2017

Resumen

La Clorhidrorrea congénita (CC) es un trastorno autosómico recesivo raro, causado por un defecto en el intercambio de cloruro/bicarbonato en el íleon y colon y caracterizado por heces acuosas con concentraciones de Cl⁻ alrededor de 150 meq /litro.

Reportamos el caso de un niño de 1 año de edad con antecedente prenatal de polihidramnios y al nacimiento mal rotación intestinal, cambios de fórmulas por diarreas acuosas desde el cuarto mes de vida, pobre ganancia ponderal, deshidratación y alcalosis metabólica.

Palabras clave: clorhidrorrea, congénita, autosómica recesiva.

Abstract

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rare autosomal recessive condition, characterized by watery stools containing Cl⁻ concentration around 150 mEq/liter.

We report the case of a 1-year-old boy with prebirth history of polyhydramnios, intestinal malrotation, multiple formulas changes due to aqueous diarrhea since his fourth month of life, poor weight gain, dehydration and metabolic alkalosis.

Keywords: diarrhea, chloride, congenital, autosomal recessive.

¹ Pediatra. Residente de Gastroenterología. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá. Correo electrónico: karina_coronado@hotmail.com

² Pediatra Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Gastroenterología. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.

³ Pediatra Nefrólogo, Hospital del Niño Dr. José Renan Esquivel, Panamá.

Introducción

En 1945, Gamble y colaboradores (Gamble, Fahey, Appleton y MacLachlan), y Darrow¹ describen simultáneamente dos casos de pacientes pediátricos con una forma inusual de diarrea severa asociada a una alcalosis metabólica en contraste con la acidosis habitual en estos cuadros.²

Dos décadas más tarde, se establece el origen genético de la enfermedad, denominada clorhidrorrea congénita y se proporciona la base para la caracterización clínica y ensayos terapéuticos. La terapia de salvamento para CC, consiste en la sustitución de sal con NaCl y KCl, y se introdujo en Finlandia a finales de los años sesenta, utilizándose posteriormente, en todo el mundo para prevenir el desequilibrio metabólico y permitir el crecimiento y desarrollo normal en la infancia.

Los trastornos diarreicos congénitos (TDC) son un grupo de enteropatías hereditarias con un inicio típico en la vida temprana. La mayoría de los TDC cursan con presentación clínica similar.³ La clorhidrorrea congénita se caracteriza por la presencia de polihidramnios en controles prenatales, generalmente son recién nacidos pretérminos, y durante el primer año de vida presentan falla de medro, deshidratación y hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, con pérdida excesiva de cloruros por heces.

Describimos a un lactante mayor con marcadores y parámetros de laboratorio similares al síndrome de Bartter causado por clorhidrorrea congénita. No existen publicaciones previas de esta condición en pacientes pediátricos en Panamá, por lo que lo consideramos de interés presentar nuestra experiencia.

Caso clínico

Masculino de 1 año de edad con cuadro de diarrea crónica, de 8 meses de evolución asociado a pobre ganancia de peso al momento del ingreso al hospital, peso de 7.4 kg (Percentil inferior a 5), con una longitud de 71 cm (percentil inferior 5), retraso en el desarrollo psicomotor y episodios recurrentes de deshidratación.

Antecedentes patológicos prenatales:

Polihidramnios.

Antecedentes perinatales

Producto #1 de madre de 26 años, con 4 controles prenatales. Nacido por cesárea a las 37 semanas de gestación por polihidramnios, peso de 2560 gramos, talla 46cm, perímetro cefálico 33cm, apgar 9'9". Padres no consanguíneos.

Antecedentes patológicos posnatales

Gastropexia a los 10 días de vida por mal rotación gástrica. Hospitalizado por 17 días. Paciente cursó con cuadro de diarrea desde los 4 meses, tratado inicialmente con cambios de fórmula incluyendo fórmulas sin lactosa, parcialmente hidrolizada y extensamente hidrolizada.

Presentó tres episodios previos de deshidratación a los 7, 10 y 11 meses de edad, desencadenados por evacuaciones diarreicas y pobre ingesta asociado a desequilibrio hidroelectrolítico requiriendo hospitalizaciones y tratamiento con hidratación parenteral. Inicialmente se consideró el diagnóstico de probable Síndrome de Bartter, presentaba hiponatremia severa (Na 115 mEq/L), hipocalemia (2mEq/L), hipocloremia (50mg/dL) y alcalosis metabólica (Ph 7.59, PCO₂ 49.6, HCO₃ 48.9), iniciando tratamiento con espirinolactona.

En nuestra institución por sospecha de Síndrome de Bartter, fue evaluado por Nefrología, se realizaron pruebas diagnósticas; muestra de orina al azar: Cloro urinario 53mmol/l, creatinina urinaria: 31.3 mg/dl, potasio urinario: 27.2 mmol/L, sodio urinario: 57 mmol/l, nitrógeno de urea en orina 674.2mg/dL, volumen de orina 409 ml. Fracción excretada de Sodio: 0.02%, fracción excretada de Cloro: 0.36%, fracción excretada de potasio: 3.9%, gradiente transtubular de potasio (GTTK): 4%, Renina total 900 pg/ml. Con estos resultados se descartaron pérdidas urinarias y por lo tanto el diagnóstico de Síndrome de Bartter. Dentro del abordaje se eliminaron causas infecciosas. Giardia lamblia negativo.

Se realizan dos determinaciones de cloruro en sudor negativas (Prueba en sudor primer resultado dudoso: 50 mmol/l, segunda prueba negativa: 38 mmol/L) descartando el diagnóstico de Fibrosis quística. Cursó con alcalosis persistente; en ocasiones con pH 7,5-7,60 y máximo de 7.7 durante la descompensación; cloruro en sangre disminuido (50-70 mg/dl); hipocalemia severa (1.9mg/dl). La historia clínica de polihidramnios y malrotación gástrica, diarrea profusa, y alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia hipocalémica condujeron a la sospecha de clorhidrorrea congénita. Por lo que se efectuó determinación de concentración de cloruro fecal reportado con valor elevado en 147 mEq/L.

Discusión

La clorhidrorrea congénita (CC) es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por una diarrea acuosa y alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia hipocalémica. El defecto de la CC es la pérdida del transporte activo de Cl / HCO₃ mediado por SLC26A3 en el epitelio superficial del íleon y el colon, produciendo pérdida de cloruro fecal y diarrea osmótica, manifestándose como hipocloremia.

Además, la pérdida de sodio y potasio debido al aumento de la cantidad de las heces produce hiponatremia e hipopotasemia. La acidez del contenido intestinal obstaculiza la absorción de sodio y agrava la hiponatremia. La alcalosis metabólica es secundaria a la inadecuada secreción de HCO_3^- en el íleon y el colon y excesiva pérdida de H^+ a través de los riñones. El hiperaldosteronismo se produce como un mecanismo para conservar el sodio.^{1,6,7}

La aparición intrauterina de diarrea acuosa causa los signos prenatales característicos: polihidramnios y asas intestinales fetales distendidas. Estas anomalías son visibles en la valoración prenatal por ultrasonografía al final del segundo trimestre. Otros parámetros incluyen prematuridad (en su mayoría 14 días antes término), ausencia de eliminación de meconio y distensión abdominal en el período neonatal, siendo éste, con frecuencia, motivo de hospitalización.^{6,8,9}

La radiografía de abdomen habitualmente muestra asas de íleon y colon distendidas, con niveles hidroaéreos. La presencia de ascitis es frecuente. La distensión abdominal obliga a descartar obstrucción intestinal baja, incluida la enfermedad de Hirschsprung. También se han descrito casos de vólvulo intestinal probablemente debidos a la persistente distensión de asas. La diarrea acuosa está presente desde el nacimiento, aunque puede pasar desapercibida al ser confundida con "orina". La deshidratación secundaria, con pérdida de peso de alrededor del 10%, se instaura rápidamente. Son comunes la ictericia, el decaimiento, y las alteraciones hidroelectrolíticas, con hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis metabólica y ausencia de cloro en orina.

La clorhidrorrea congénita debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial en niños con tendencia a la deshidratación crónica, falta de crecimiento, hipocalemia e hipoclorémico, alcalosis metabólica, y a la vez considerar antecedentes prenatales de importancia como el polihidramnios, todos presentes en el caso en discusión. En este caso, se consideró el Síndrome de Bartter dentro del diagnóstico diferencial por la presencia de alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatremia hipocalémica. Los defectos básicos en canales tubulares causa una mayor pérdida de sales en la orina, lo que conduce a la activación de sistema renina-angiotensina-aldosterona que conduce a hiperaldosteronismo e hiperreninemia. El mismo fue descartado por la ausencia de pérdidas urinarias de sodio, cloro y de potasio asociado a niveles de renina normales. (Tabla 1).

Ciertos trastornos en los recién nacidos pueden tener características clínicas y parámetros bioquímicos similares al síndrome de Bartter, dentro de los cuales se describe el síndrome de vómito cíclico, estenosis pilórica, hiperaldosteronismo y síndrome de

Guliner (caracterizado por alcalosis hipocaliémica con tubulopatía primaria), los cuales pueden causar manifestaciones similares a las descritas previamente.

También se describe el síndrome de pseudo-Bartter (alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocalemia sin tubulopatía) en pacientes con fibrosis quística, uso prolongado de diurético, en abuso de laxantes y en recién nacidos que requieren infusiones de prostaglandina para el tratamiento del conducto arterioso.^{1,4,5} Todos estos trastornos en recién nacidos pueden tener características clínicas y parámetros bioquímicos similares al síndrome de Bartter, por lo que se deben incluir dentro del diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de alcalosis metabólica.

	Clorhidrorrea Congénita	Fibrosis quística	Síndrome de Bartter
Patofisiología	Transporte defectuoso de electrolitos a través Epitelio intestinal	Pérdida de cloro por piel	Perdida renal de cloro
Estudios genéticos	Locus SLC26A3 en la banda cromosoma 7q22-q31.1	Gen CFTR, localizado en cromosoma 7q31	Defecto en alguno de los canales NKCC2, ROMK, CIC-Kb (sólo o en conjunto con defectos en el canal CIC-Ka)
Edad de presentación	Primeros días de vida	Cualquier edad	Cualquier edad. Infantes
USG prenatal	Polihidramnios	Intestino ecogénico	Polihidramnios
USG postnatal	Intestino lleno de liquido	Agnesia de vesícula o atresia de vías biliares	Nefrocalcinosis, calcinosis medular o difusa.
Cloro en orina	Muy bajo o indetectable	Muy bajo	elevado
Electrolitos séricos	Hiponatremia, hipopotasemia, Hipocloremia	Hiponatremia, hipopotasemia, Hipocloremia	Hiponatremia, hipopotasemia, Hipocloremia
Análisis de heces	Cloro elevado	Grasas	-
Eliminación de meconio	Ausente	Ausente	Presente
Ictericia neonatal	Común	Ictericia neonatal prolongada es común	Raro
Hábitos defecatorios	Diarrea	Constipación – diarrea	Constipación
Complicaciones	Renal	Hepática, pancreática, pulmonar	Renal

Modificado de Gujrati, Rahman, Gulsher.⁶

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y la detección de altas concentraciones de cloruro en las heces, superior a 90 mmol / L^{9,10,11}. Aunque el análisis de ADN se encuentra disponible, no se realizó en este caso. Los antecedentes perinatales son de relevancia en la mayoría de los casos. En los casos de deshidratación severa y crónica, con depleción de electrolitos, el valor del cloro puede llegar a ser tan bajo como 40 mmol/l. La muestra de materia fecal en este caso se recogió utilizando un catéter rectal. La persistente alcalosis metabólica con hipocloremia e hipopotasemia y valores aumentados de cloro en materia fecal, confirmaron la CHC.

El objetivo del tratamiento es mantener dentro de límites normales la concentración de electrolitos y pH en sangre, con una pequeña pérdida de cloro por orina (más de 2 mmol/Kg ó 40 mmol/24 horas). Dado que el defecto intestinal no puede ser corregido, la única terapia razonable es el suplemento continuo y completo de las pérdidas de Cl, Na, K y agua. De esta forma, si bien persiste la diarrea, es posible evitar sus consecuencias secundarias.⁸

En este caso de forma aguda se trató inicialmente con hidratación intravenosa e inhibidor de bomba de protones, cuya indicación está basada en la capacidad de inhibir la secreción de cloruro por la mucosa gástrica y así disminuir su pérdida por las heces, ya que la absorción de cloruro ocurre de forma pasiva, y está determinada por su concentración intraluminal, por tanto, la diarrea podría ser reducida y disminuye la concentración intraluminal de cloruro.^{7,9} A su egreso se indicó la administración de gluconato de potasio (ION K) vía oral a 4-5mEq/kg, ajustándolo según controles séricos.

La gastroenteritis aguda puede conducir a complicaciones en estos casos debido a la susceptibilidad a la deshidratación e hipopotasemia. Por lo tanto, el tratamiento óptimo es el reemplazo intravenoso de las pérdidas de líquido y electrolito. A diferencia de otras enfermedades diarreicas la principal característica de la enfermedad aguda en estos casos es la deshidratación con alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatrémica, hipocalémica. Por lo tanto, los fluidos en la terapia de rehidratación deben estar libres de bicarbonato.

Sin tratamiento, la clorhidrorrea congénita es a menudo letal, el tratamiento adecuado de la enfermedad mejorará el resultado clínico en términos de crecimiento y desarrollo normales. De ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. Actualmente el paciente descrito se mantiene con controles séricos de potasio dentro de límites normales, recibe terapia de estimulación y alcanzó hitos del desarrollo no logrados para su edad. No ha presentado recaídas.

Referencias

1. Igrutinović Z, Peco-Antić A, Radlović N et al. Pseudo-Bartter Syndrome in an Infant with Congenital Chloride Diarrhoea. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Sep-Oct;139(9-10):677-680.
2. Turnberg L. Abnormalities in intestinal electrolyte transport in congenital chloridorrhoea. *Gut.* 1971;12 (7): 544-551.
3. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A et al. Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach. *Int J Mol Sci.*2012;13(4): 4168-4185; doi:10.3390/ijms13044168.
4. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U et al. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr.* 2008;167 (1):115-6.
5. Galaviz-Ballesteros M, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Consuelo-Sánchez A. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(5):331-334.
6. Gujrati K, Rahman AJ, Gulsher. Congenital chloride losing diarrhoea. *J Pak Med Assoc* 2014;64(3):339-41.
7. Purón Barreras J, González Celaá F, Fernández O et al. Report of a second congenital chloride diarrhoea case in Cuba. *Revista Cubana de Pediatría.* 2014;86(3):376-380
8. Wedenoja S., Höglund P., Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(4):477-485. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.
9. Contreras, M, Rocca, A, Benedetti, L, et al. Clorhidrorrea congénita. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.*2005;35 (2): 99-103.
10. Gils C, Eckhardt MC, Nielsen PE, Nybo M. Congenital Chloride Diarrhea: Diagnosis by Easy-Accessible Chloride Measurement in Feces. *Case Rep Pediatr.* 2016 2016:2519498. doi: 10.1155/2016/2519498. Epub 2016 Aug 22.
11. Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K. Colonic electrolyte transport in health and in congenital chloride diarrhoea. *J Clin Invest.*1975; 56(2): 302-310.

Tabla 2. Tratamiento de Deshidratación aguda en Clorhidrorrea Congénita

<p>1. Tratamiento inicial de la depleción de fluidos (más de 6-8 h) Reponer el déficit total de líquido con NaCl intravenoso al 0,9% No administrar fluidos que contengan bicarbonato debido a la alcalosis asociada a la enfermedad</p> <p>2. Terapia de mantenimiento (más de 24 h) Intravenosa dextrosa al 5% 100 mL / kg para peso en kilogramos 0-10 +50 mL / kg por cada kilogramo adicional entre 11 y 20 +20 mL / kg por cada kilogramo adicional más allá de 20 Se añade NaCl 20 mmol / L KCl de mantenimiento + déficit de potasio (50 mmol / L) En caso de hipokalemia severa, dosis de KCl mayores de 70 (-100) mmol / L</p> <p>3. Sustitución de las pérdidas en curso por gastroenteritis 0,9% de NaCl Si hay déficit de potasio, añadir KCl a la terapia de mantenimiento</p> <p>4. Tratamiento de la clorhidrorrea congénita Terapia de sustitución de sal de rutina con NaCl y KCl Si no hay tolerancia a la vía oral, las cantidades de NaCl y KCl en terapia de sustitución se añaden a terapia de mantenimiento, y la necesidad adicional de líquido intravenoso debido a Cloruro congénito diarrea es: 120-300 mL / día (pacientes de 0-7 años) 500-700 mL / día (pacientes mayores de 7 años)</p>

Modificado de: Wedenoja S., Höglund P., Holmberg C. ⁸