



Carta al Editor

A propósito de un caso de exceso aparente de mineralocorticoides, con clínica nefrológica y neurológica desde el nacimiento, y con nueva variante probablemente patogénica en gen *HSD11B2*

A case report of apparent mineralocorticoid excess, with nephrological and neurological symptoms since birth, and with a new probably pathogenic variant in *HSD11B2* gene

El exceso aparente de mineralocorticoides (EAM) es una forma rara de pseudohiperaldosteronismo caracterizada por hipertensión precoz, hipopotasemia, alcalosis metabólica, niveles bajos de renina y aldosterona, debido a baja o nula actividad de la enzima 11-beta-HSD².

Varón que, tras cesárea a término, precisa reanimación cardiopulmonar avanzada. Percentil de peso de recién nacido menor de 3. Padres sanos, no consanguíneos. Presenta hipertensión pulmonar severa neonatal. Al sexto día aparecen mioclonías y signos electroencefalográficos epileptiformes, por lo que recibe fenobarbital. Tensión arterial elevada, iniciándose tratamiento con nifedipino en la primera semana de vida. Ante los signos de insuficiencia cardiaca, se añade digoxina, furosemida y potasio a los 18 días.

A los 13 y 18 meses presenta crisis en contexto de fiebre. A los 16 meses, la hipopotasemia mantenida (K 2,2 mEq/l) con alcalosis metabólica (pH 7,49, HCO₃ 33,1 mmol/l y EB 10,5 mmol/l) e hipertensión arterial con inhibición de la renina plasmática (0 ng/ml/h) y la aldosterona (22 pg/ml), hacen sospechar de síndrome de Liddle (SL), por lo que se inicia tratamiento con amilorida. A los 19 meses sufre una primera crisis afebril, pautándose ácido valproico, a pesar de lo cual a los 22 meses aumenta la frecuencia y el tipo de crisis. Se sospechó espectro del síndrome de Dravet y se añadió topiramato remitiendo las crisis.

A los 11 años, se realiza estudio genético detectándose una variante en heterocigosis p.Glu197Lys (c.589G>A) en el exón 3 del gen *SCNN1G*, uno de los más frecuentemente asociados al SL¹. Este cambio nucleotídico había sido descrito previamente

como una variante asociada al desarrollo del SL con herencia autosómica dominante. La madre, asintomática hasta la fecha, es portadora de la variante. En una revisión realizada posteriormente en bases de datos (LOVD, ClinVar, VarSome) esta variante se clasifica como benigna.

A los 16 años, se amplía el estudio, con exoma-tríos, en el que se identifica variante en homocigosis en el gen *HSD11B2* c.176_196delinsTCCAGCC; p.(Ala59Valfs*28) en el exón 1 del cromosoma 16q22. La presencia de variantes en *HSD11B2* se asocia, con un patrón de herencia autosómico recesivo, al EAM^{1,2}. Dicha variante no ha sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos poblacionales (gnomAD) y se clasifica como «probablemente patogénica». Los padres son portadores de la mutación.

También se detecta variante en hemicigosis en el gen *TBC1D8B* c.126dupC; p.(Thr43Hisfs*9) en el cromosoma Xq22 asociada al síndrome nefrótico tipo 20, probablemente patogénica, sin presentar clínica que se corresponda³.

Precisó asociar amlodipino a los 12 años, con aumento progresivo de las dosis, sustituyéndose, tras el diagnóstico genético, amilorida por espirolactona. Las últimas ecografías muestran riñones hiperecogénicos, con disminución de la diferenciación corticomedular, sin litiasis. Presenta de forma intermitente calciuria en límites altos, por lo que se valorará inicio de tiazidas. Durante el seguimiento se evidencia adecuado desarrollo de la talla, pero el peso y el perímetro cefálico tanto al nacimiento como en los primeros meses de vida se encontraban por debajo del percentil 3. Con 17 años, precisa seguimiento en nefrología, neurología (discapacidad

intelectual, trastorno del lenguaje y disfunción ejecutiva) y cardiología (insuficiencia aórtica leve y ectasia de raíz aórtica).

Revisando la literatura, Leventoğlu et al.^{4,5} describen un caso en una paciente con EAM que asocia, como en nuestro caso, bajo peso al nacimiento y problemas cardiológicos. Su paciente presenta también rasgos dismórficos identificándose una variante patogénica en el gen SMARCA4 compatible con el síndrome de Coffin-Siris. Nuestro paciente no asocia rasgos dismórficos en la exploración, ni tiene variante patogénica en el gen SMARCA4.

Hasta la fecha se han descrito poco más de un centenar de casos de EAM, con más de 50 variantes distintas en el gen HSD11B2⁶. La mayoría se sitúan en los exones 3, 4 y 5, pero en nuestro paciente se encuentra en el exón 1. La diferente presentación clínica y analítica es posible por la presencia de una forma clásica y una no clásica^{7,8}.

No se ha visto asociación entre el SL, el EAM y el desarrollo de epilepsia, pero sí hay un caso descrito de variante en el exón 5 del gen HSD11B2 y crisis⁹.

A pesar de que la abolición de la 11-beta-HSD2 conduce a un metabolismo alterado del cortisol y disminución de sus metabolitos urinarios², los pacientes con EAM pueden tener una concentración de cortisol sérico normal, ya que su vida media prolongada puede provocar una baja secreción de cortisol por la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal⁶. Nuestro paciente presentaba niveles de cortisol normales (8,79-14,6 µg/dl). No disponemos de datos de cortisona ni de metabolitos urinarios.

Como tratamiento¹⁰ se usan amilorida, triamterene, espirolactona o eplerenona y, en ocasiones, dexametasona. Pueden requerir inicialmente potasio. Se recomienda usar tia-zidas si hay hipercalcemia o nefrocalcinosis.

Es necesario el seguimiento multidisciplinar de los pacientes complejos, y replantearse el diagnóstico ante los cambios evolutivos. En la actualidad los estudios genéticos adecuadamente interpretados pueden aportar diagnósticos etiológicos permitiendo un tratamiento precoz para mejorar la evolución de los pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Soriano J. Tubulopatías renales hereditarias: de la clínica a la biología molecular. *Nefrología*. 2003;23:77-8.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkilä H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet*. 1995;10:394-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0895-394>.

- Kampf LL, Schneider R, Gerstner L, Thünauer R, Chen M, Helmstädter M, et al. TBC1D8B Mutations Implicate RAB11-Dependent Vesicular Trafficking in the Pathogenesis of Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:2338-53, <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2019040414>.
- Leventoğlu E, Döğter E, Büyükkaragöz B, Nalçacı S, Öner G, Alpman BN, et al. Late onset hypertension in a child with growth retardation: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2337-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05491-8>.
- Leventoğlu E, Döğter E, Büyükkaragöz B, Nalçacı S, Öner G, Alpman BN, et al. Late-onset hypertension in a child with growth retardation. Answers. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2341-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05510-8>.
- Lu YT, Zhang D, Zhang QY, Zhou ZM, Yang KQ, Zhou XL, et al. Apparent mineralocorticoid excess: Comprehensive overview of molecular genetics. *J Transl Med*. 2022;20:500, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03698-9>.
- Li A, Tedde R, Krozowski ZS, Pala A, Li KX, Shackleton CH, et al. Molecular basis for hypertension in the "type II variant" of apparent mineralocorticoid excess. *Am J Hum Genet*. 1998;63:370-9, <http://dx.doi.org/10.1086/301955>.
- Ulick S, Kodama T, Gunczler P, Zancanato G, Ramirez LC, Wolfgang R, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:757-64, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-49-5-757>.
- Yadav M, Aditi S, Hari P, Bagga A. Impaired Distal Tubular Acidification Renal Cysts and Nephrocalcinosis in Monogenic Hypertension. *Indian J Pediatr*. 2021;88:579-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03516-4>.
- Young WF. Apparent mineralocorticoid excess syndromes (including chronic licorice ingestion). En: UpToDate, Sterns RH (Ed), UpToDate, Forman JP [accessed 10 Jan 2024] Available from: https://www.uptodate.com/contents/apparent-mineralocorticoid-excess-syndromes-including-chronic-licorice-ingestion?search=mineralocorticoid%20excess%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E120&usage_type=default&display_rank=1

Cristina Hernández Tejedor^{a,*}, Yolanda Romero Salas^b, María Dolores Miramar Gallart^c, Alberto José Bríngola Moñux^a, María José Sánchez Malo^a y José Luis Peña Segura^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Sección de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Sección de Genética Clínica, Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinahernandeztejedor@gmail.com (C. Hernández Tejedor).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.05.011>