



# PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO TIPO 1 SECUNDÁRIO A UROPATIA/ITU

Augusta Arruda<sup>1</sup>, Joana Faria<sup>2</sup>, Telma Francisco<sup>3</sup>, Raquel Santos<sup>3</sup>, João Estrada<sup>4</sup>  
Margarida Abranches<sup>3</sup>

<sup>1</sup> IFE Pediatria Médica, Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada, E.P.E.R.

<sup>2</sup> IFE Pediatria Médica Hospital Dona Estefânia

<sup>3</sup> Unidade de Nefrologia, Hospital Dona Estefânia

<sup>4</sup> Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, CHULC

**Unidade de Nefrologia Pediátrica**

Responsável Unidade: Dra. Margarida Abranches

**AMCA** Hospital Dona Estefânia – CHULC E.P.E.R



## Caso Clínico

## Caso Clínico

- **IDENTIFICAÇÃO:** Menina, 1 mês e 10 dias
- **ANTECEDENTES PESSOAIS**
  - DPN de **MEGABEXIGA** às 30 semanas. Cesariana às 37 sem. APGAR 9/10/10
  - Transferida da CUF para UCIN em D7. TMP profilático desde D1. **Algaliada até D14 vida.**
  - Eco D4: **Megabexiga e hidronefrose bilateral** (Bac12 mm diametro AP).
  - UC (D12) : E. coli multisensível (assintomática). Medicada cefuroxime-axetil
  - CUGM (D20 vida): Megabexiga (110 cc). Sem bexiga de esforço ou RVU. Sem dissernergia DE
  - Evidência de colonização por *Klebsiella pneumoniae* ESBL.
  - Alta da UCIN em D20 com profilaxia TMP a 1% e Miconazol oral. Peso 2820 g

# Caso Clínico

## ▪ ANTECEDENTES FAMILIARES

- Mãe de 36 anos, com antecedentes de adenocarcinoma das paratiroides (cirurgia + radioterapia há 10 anos), hipotireoidismo secundário e medicada com levotiroxina + cálcio.
- G2P1 – AE às 19 semanas, com amnionite e feto com megabexiga.

## Caso Clínico – Doença actual

- **D33 vida SUP** do HDE por irritabilidade, diminuição ingesta e má progressão ponderal –
  - Ull: Leuc **1054/uL** – medicada com **cefuroxime**
- **D36** Reavaliada no SUP, UC em curso, clinicamente bem. Domicílio, manteve AB
- **D39** Convocada por resultado positivo (>100.000 ufc/ml) de urocultura:
  - **E. coli** multisensível
  - **Klebsiella pneumoniae** Sensível: Ertapenem, Amikacina; **Resistente:** Cefuroxima
  - À observação no SU:

Peso 2900 g (80g/19 dias → 4g/dia)

Apirética. Gemiquenta e pouco activa. Emagrecida. Corada, hidratada e bem perfundida. FA normotensa. ACP N. ABD globoso, mole e depressível sem massas palpáveis, RHA+.

## Caso Clínico

À entrada

**pH 7.309;**

**K 6.1; Na+ 120**

Lac 1.1; HCO<sub>3</sub> 20.6

EB -5.7; AG 12.6

Hb 12.5; L 13670;

Plaq 984000;

TP e aPTT N;

Ureia 45; Creat 0.47;

**Na 121; K 7.1**

PCR < 0.2

**U II Leuc 5013; Erit 115**

**Eco:** rins ND, s/ hidronefrose

**Acidose Metabólica**

**HiperK+ HipoNa+**

**Dx5% + SF para 2/3 NHB + LA**

**pH 7.361;**

**K+ 6,5; Na+ 117;**

Lac 1.3; HCO<sub>3</sub> 16.8

EB -7.1; AG 11.4



**ECG:** ondas T em tenda

**Salbutamol** aerossol 0.3 mL

**Cefuroxime + Amicacina**



**UCIP**

Apirética. HD estável

DU ~4ml/kg/h, BH +, FR N;

TFG 50 ml/1.73 m<sup>3</sup>/min

Aporte hidrico entérico + ev

Correcção progressiva HE

D3: **Na+ 134; K+ 5.4**

Transferida S5.1

# Caso Clínico - Evolução



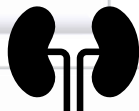
## Estudo complementar

**UC**

D1: **Klebsiella pneumonia**  
**ESBL** S: ertapenem, ampicacina;  
R: ampicilina, I: pipe/tazo  
D11: **Negativa**

TSH 4,5 UI/ ml (N)  
T3L 3,8 pg/ ml (N)  
T4L 1,14 ng/ ml (N)

**ACTH** 19,80pg/mL (N)  
**Cortisol S** 9,1 (N)  
**17 $\alpha$ -OHP** 0,58 (N)  
**Aldosterona** >163 (↑)



**Eco**

RD 50 mm, RE 51 mm  
Sem dilatação PC. Sem ectasia calicial.  
Bexiga aumentada, V~ 40 cc  
Parede vesical c/ espessamento difuso mas regular, crenada.  
Ureteres de difícil visualização na sua porção pélvica.

**Pseudo-hipoaldosteronismo**

## Caso Clínico - Evolução



→ Suplementação com **sal**: 1.5 g/dia (= 26 mEq/dia = 7.5 mEq/kg/dia)

→ **Cateterização vesical intermitente** – 3/3h; período livre 6-8h durante noite

**Alta** a D15 internamento

→ Na+ **139**; K+ **5.5**

→ Peso **3550g** (+ 650g/ 15 dias; 43 g/dia)

→ Profilaxia com **TMP** 1% 0,5ml (0,1ml/kg +0,1ml)

**Reavaliação** 14 dias após alta

→ Na+ **136**; K+ **5.9** (hemolisado); Gasimetria: pH 7.38, HCO<sub>3</sub> 21.7, BE -3.4

→ Boa progressão ponderal (Peso **3930 g**)

**Em curso** Painel Multigenes





# Casuística PHA1 2º ano uropatia/ITU



## Casuística Unidade de Nefrologia HDE

	Caso 1 (2004)	Caso 2 (2006)	Caso 3 (2012)	Caso 4 (2019)
Idade (meses) / Sexo (♀, ♂)	1,5 M / ♂	4 M / ♂	1,3 M / ♀	1,3 M / ♀
Uropatia	Refluxo vesico-ureteral <b>bilateral</b> grau II	Uretero-hidronefrose <b>Bilateral</b> S. junção à esquerda	Não	Mega Bexiga
Clínica	<b>Vómitos</b> <b>Recusa Alimentar</b> <b>Prostração</b>	<b>Vómitos</b> <b>Recusa Alimentar</b> <b>Prostração</b>	Má progressão ponderal Vómitos	Desidratação
Infeção trato urinário	<b><i>E.coli</i></b>	<b><i>S. agalactiae</i></b>	<b><i>Citrobacter freundii</i></b>	<b><i>E. coli</i></b>



# Casuística Unidade de Nefrologia HDE

	<b>Caso 1 (2004)</b>	<b>Caso 2 (2006)</b>	<b>Caso 3 (2012)</b>	<b>Caso 4 (2019)</b>
<b>Bicarbonato</b>	<b>17</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>20.6</b>
<b>Sódio</b>	<b>117</b>	<b>110</b>	<b>133.6</b>	<b>120</b>
<b>Potássio</b>	<b>7.6</b>	<b>8</b>	<b>5.31</b>	<b>6.1</b>
<b>17-alfa-OH Progesterona</b> (<9.4 ng/ml)*	3.2	1.50	N/A	0.58
<b>Cortisol</b> (5-25 µl/dl)*	5.6	16.40	N/A	9.1
<b>Aldosterona</b> (5-99 ng/dl)*	<b>479.5</b>	38.30	<b>144</b>	<b>163</b>
<b>Renina</b> (5-119 µU/ml)*	<b>1224.1</b>	38.85	<b>121</b>	
<b>Reposição sal</b>	<b>5 meses</b>	Período indeterminado	<b>5 anos</b>	Mantém
<b>Follow up</b>	Correção endoscópica RVU 2 anos de idade	Desconhecido. Emigrante em França	Teste Genético PHA-1 <b>1º negativo</b>	Algaliações intermitentes

# Revisão Literatura PHA1 2º ano uropatia



# Contextualização PHA1

- **Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1 (PHA1):**
  - Síndrome heterogênea e rara
  - Caracterizada por uma **resistência tubular à aldosterona**
  - Síndrome perdedora de sal: hipo**Na+**, hiper**K+**, e **Acidose metabólica**
  - Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona
    - **Aldosterona e renina aumentadas (ou normais)**

# Contextualização PHA1

- Transporte de  $\text{Na}^+$  através do **ENaC** da membrana apical e da ATPase  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$**  da membrana basolateral
- Corrente eletrogénica favorece secreção de  $\text{K}^+$  através do **ROMK**
- Concentração urinária de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$

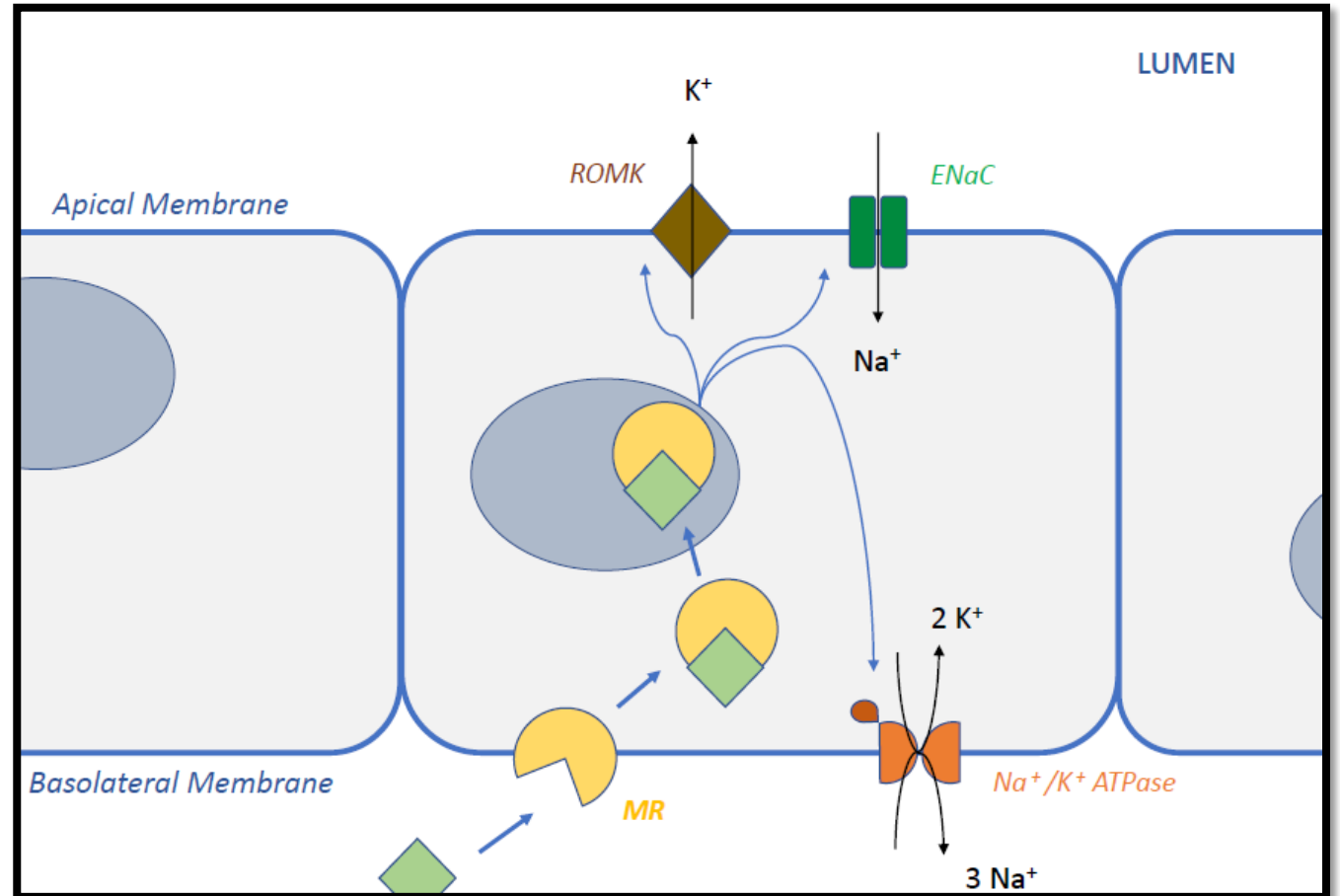


Fig1. Delforge X et al. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation, *Journal of Pediatric Urology*. 2019.

Table 1 Types of pseudohypoaldosteronism.

Pseudohypoaldosteronism type 1 (aldosterone resistance)	
<i>Primary (hereditary or sporadic)</i>	
RAH (multiple form)	Inactivating mutations in genes encoding for SEC: SCNN1A (chromosome 12p13) SCNN1B (chromosome 16p12) SCNN1G (chromosome 16p12)
DAH or sporadic (renal form)	Inactivating mutation in the gene encoding for MR: NR3C2 (chromosome 4q31) Significant genetic variability (sporadic cases with or without mutation)
<i>Secondary or acquired</i>	
<u>Uropathies/UTI</u>	Bacterial toxins, inflammatory cytokines (TGF- $\beta$ ), obstruction with increased intrarenal pressure, blood flow reduction
Tubular interstitial disease (lupus, transplant rejection, sickle cell anemia, diabetes mellitus)	Immunological tubular lesion, inflammatory cytokines, medullary ischemia
Drugs: ACEIs, ARBs, heparin, ketoconazole, cyclosporin, tacrolimus, trimethoprim, pentamidine, NSAIDs, betablockers, spironolactone, potassium-sparing diuretics, ketoconazole	SEC, MR, and RAAS
	Ressecções intestinais, ileostomias de alto débito

Fig 2. Ruiz Ginés MÁ et al. Pseudohypoaldosteronismo tipo 1 secundario a reflujo vesicoureteral: una urgencia endocrinológica. Endocrinol Nutr. 2014.

# Revisão Literatura: Epidemiologia PHA1-2ário a Uropatia

- **116** casos descritos :**1983-2017**  
(Journal of Pediatric Urology 2019)
- **81.9 %** sexo masculino
- Idade média ao diagnóstico **69 dias**  
(n =77, mediana: 35 dias (0 a 450))
  - 70.1 % < 2 meses
  - 92.2 % < 6 meses

Risco PHA idade dependente:  
imaturidade tubular renal

Figure 1: Age distribution at diagnosis of S-PHA

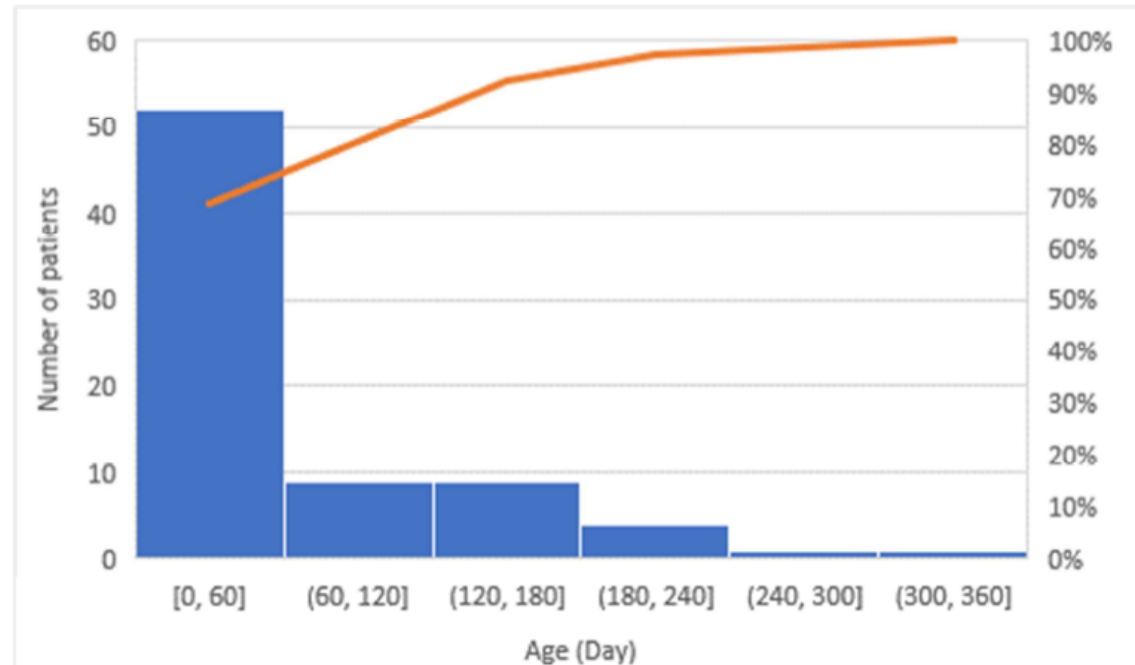


Fig3. Delforge X et al. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation, Journal of Pediatric Urology. 2019.



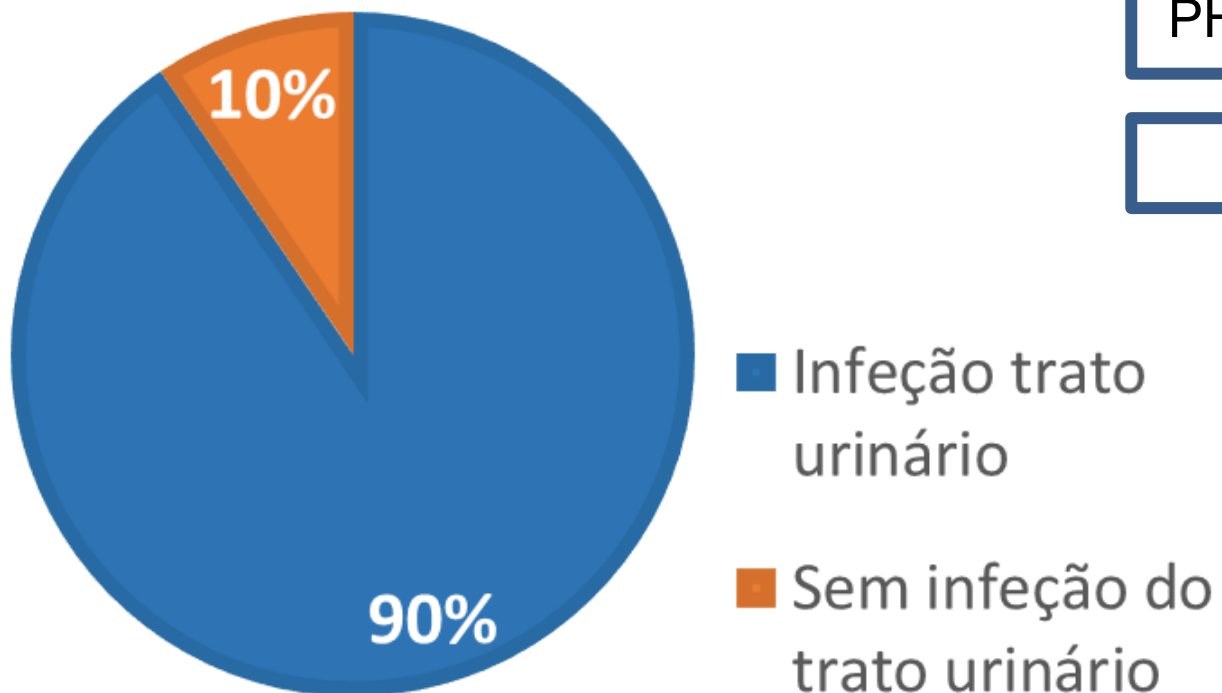
## Revisão Literatura: Factores de Risco PHA1-2ário a Uropatia

- **Maioria dos casos de PHA1-2ário a uropatia:**
  - Incidência semelhante nas formas unilaterais (49.1%) e bilaterais (50.9%)
  - Refluxo vesico-ureteral (RVU) foi a uropatia mais comum (47.4%)
    - RVU alto grau parece mais frequente (grau de RVU nem sempre reportado)
  - Hidronefrose sem RVU e sem obstrução em 41.4%

RVU uropatia mais comum e está associada a maior risco de ITU  
Maior risco de PHA-1 em RVU de alto grau?

# Revisão Literatura: Fatores de Risco PHA1-2ário a Uropatia

## Associação PHA1-2ário a uropatia e ITU:



ITU como fator desencadeante?

PHA sub-diagnosticado naqueles sem ITU?

Uropatia bilateral como factor de risco?

**Maior propoção de casos com uropatia bilateral**

## Revisão Literatura: Sintomatologia PHA1-2ário a Uropatia

- Formas de apresentação comuns:
  - Clínica insidiosa com recusa alimentar e má progressão ponderal
  - Vômitos, irritabilidade e febre (contexto ITU )
  - Vômitos, desidratação e perda ponderal aguda/subaguda
- Formas incomuns mas graves:
  - **Choque hipovolémico (n=8)**
  - **Hipercaliemia sintomática (n=6)**
  - **Paragem cardio-respiratória (n=1)**

# Revisão Literatura: Bioquímica PHA1-2ário a Uropatia

## ▪ Analiticamente

Alterações hidro-electrolíticas (min.- máx.)		Valor médio
Sódio sérico (mmol/L)	103-131	119.7
Potássio sérico (mmol/L)	3.9-11.5	7,09
Bicarbonato (mmol/L)	5-23	14.4
Função renal (min-máx.)		Valor médio
Creatinina sérica (mg/dl)	0.4-3.54	1.18



Difícil valorizar hiperK<sup>+</sup> e **Acidose**  
nos casos com alteração TFG

## Revisão Literatura: Diagnóstico Diferencial PHA1-2ário a Uropatia

- Diagnósticos diferenciais mais considerados:
  - **Hiperplasia supra-renal congénita** (considerado em quase todos os casos)
  - Hipoplasia supra-renal
  - Défice de aldosterona *sintase*
  - Estenose hipertrófica do piloro

## Revisão Literatura: Terapêutica PHA1-2ário a Uropatia

- Maioria iniciou terapêutica com hidrocortisona e/ou fludocortisona até excluído HCSR
  - **Sem resposta clínica**
- Maioria das alterações hidro-electrolíticas resolveram em 24-48 horas
  - Apenas com **fluidoterapia** e **antibioterapia**
- Raras vezes foi administrada terapêutica específica para hipercaliemia
  - Bicarbonato de sódio neste contexto...

## Revisão Literatura: Terapêutica PHA1-2ário a Uropatia

- Grande parte dos doentes sem terapêutica para domicílio
- Alguns casos com necessidade de **suplementação oral de sódio**
  - Duração variável: de 2 meses, até cirurgia corretiva, até 3-5 anos
  - Alguns casos com necessidade de bicarbonato oral:
    - Contexto de lesão renal crónica

## Revisão Literatura: Evolução PHA1-2ário a Uropatia

- **76.7%** o PHA1-2ário resolveu após tratamento médico
- **23.3%** dos doentes foram submetidos a cirurgia
  - +++ Válvulas uretra posterior e uropatia bilateral
  - Observou-se também a resolução dos distúrbios relacionados com PHA1-2ário
- Casos de persistência de PHA1 apesar de tratamento médico/cirúrgico (n=2):
  - Diagnóstico posterior **de PHA 1 primário AD – mutação NR3C2**

Polimorfismos genéticos ainda não conhecidos conferem susceptibilidade?



## Mensagens Chave – PHA1-2ário a Uropatia/ITU

- **Resistência tubular a aldosterona** em contexto de uropatia e/ou ITU
- Raro, mas **potencialmente grave**
- **Síndrome idade dependente**
- Clínica **pobre e inespecífica**
- Analiticamente com **hipoNa<sup>+</sup>, hiperK<sup>+</sup>, acidose metabólica hiperCl<sup>-</sup>**
- Factor determinante para diagnóstico: **níveis elevados (ou normais) de aldosterona**

## Mensagens Chave – PHA1-2ário a Uropatia/ITU

- **PHA-1 secundário é transitório:**
  - Resolução total após antibioterapia e/ou correção cirúrgica da uropatia
  - Exceccionalmente a resistência parcial à aldosterona pode verificar-se até aos 3 anos de idade
- **Se persistência da clínica apesar da resolução ITU/malformação urológica:**
  - Considerar diagnóstico de PAH-1- Primário forma AD – pesquisar mutações

## Questões que ficam por resolver:

- PHA sub-diagnosticado?
- Factores de risco/Susceptibilidade?
  - Uropatia bilateral vs unilateral ?
  - Graus de refluxo?
  - ITU?
  - Susceptibilidade genética ainda não conhecida?
- Papel da cirurgia no tratamento do PHA1 Secundário?

**OBRIGADA**

---

# Bibliografia

- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, et al: Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J. Pediatr.* 1983; 103: 375–380
- Vaid YN and Lebowitz RL: Urosepsis in infants with vesicoureteral reflux masquerading as the salt-losing type of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Radiol.* 1989; 19: 548–550.
- Thies K-C, Boos K, Muller-Deile K, et al: Ventricular flutter in a neonate—severe electrolyte imbalance caused by urinary tract infection in the presence of urinary tract malformation<sup>1</sup>. *J. Emerg. Med.* 2000; 18: 47–50.
- Schoen EJ, Bhatia S, Ray GT, et al: Transient pseudohypoaldosteronism with hyponatremia-hyperkalemia in infant urinary tract infection. *J. Urol.* 2002; 167: 680–682
- Watanabe T: Reversible secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 2003; 18: 486.
- Giapros V, Tsatsoulis A, Drougia E, et al: Rare causes of acute hyperkalemia in the 1st week of life: Three case reports. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19.
- Mastrandrea LD, Martin DJ and Springate JE: Clinical and biochemical similarities between reflux/obstructive uropathy and salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 2005; 44: 809–812

# Bibliografia

- Bogdanović R, Stajić N, Putnik J, et al: Transient type 1 pseudohypoaldosteronism: report on an eight-patient series and literature review. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2167–2175
- Nandagopal R, Vaidyanathan P and Kaplowitz P: Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2009; 2009
- Manikam L, Cornes MP, Kalra D, et al: Transient pseudohypoaldosteronism masquerading as congenital adrenal hyperplasia. *Ann. Clin. Biochem.* 2011; 48: 380–382
- Kibe T, Sobajima T, Yoshimura A, et al: Secondary pseudohypoaldosteronism causing cardiopulmonary arrest and cholelithiasis. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2014; 56: 270–272.
- Ruiz Gines MA, Ruiz Gines JA, Saura Montalban J, et al: Pseudohypoaldosteronism type 1 secondary to vesicoureteral reflux: An endocrinologic emergency. *Endocrinol. Nutr. Organo Soc. Espanola Endocrinol. Nutr.* 2014; 61: 495–497.
- Abraham MB, Larkins N, Choong CS, et al: Transient pseudohypoaldosteronism in infancy secondary to urinary tract infection. *J. Paediatr. Child Health* 2017.
- Delforge X et al. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation, *Journal of Pediatric Urology.* 2019.