

# Iposodiemia, idroureteronefrosi e infezione delle vie urinarie: pensiamo allo pseudoipoadosteronismo

Francesco Accomando<sup>1,2</sup>, Melodie O. Aricò<sup>1</sup>, Martino Marsciani<sup>3</sup>, Martina Ceccoli<sup>1</sup>, Enrico Valletta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna; <sup>3</sup>UO Pediatria e Terapia Intensiva Pediatrica-Neonatale, Ospedale M. Bufalini, AUSL della Romagna, Cesena

L'iponatremia è un reperto frequente nei pronto soccorso pediatrici. L'associazione dell'iponatremia con l'iperkaliemia e l'acidosi metabolica, in un contesto di infezione delle vie urinarie e/o uropatia, può far sospettare uno pseudoipoadosteronismo secondario (S-PHA). Descriviamo un bambino di 8 mesi valutato per perdita di peso, grave iponatremia, modesta iperkaliemia e acidosi metabolica. Ulteriori valutazioni hanno mostrato un'elevazione delle concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone, un'infezione delle vie urinarie e un'idroureteronefrosi, suggerendo la diagnosi di S-PHA.

*Hyponatremia is a frequent finding in pediatric emergency department. Association of hyponatremia with hyperkalemia and metabolic acidosis, in a context of urinary tract infection and/or uropathy, may lead to suspicion of secondary pseudohypoaldosteronism (S-PHA). We describe a 8 month old child evaluated for weight loss, severe hyponatremia, mild hyperkalemia and metabolic acidosis. Further evaluation showed elevation in renin and aldosterone concentrations, urinary tract infection and idroureteronephrosis, suggesting S-PHA diagnosis.*

Marco, bambino di 8 mesi, presenta un calo ponderale di circa 700 g, irritabilità e sonnolenza incostanti, diuresi lievemente contratta con urine torbide e alvo alternante. Per questo quadro il pediatra curante, che ha eseguito alcuni esami con riscontro di una grave iponatremia (117 mEq/L) e iperkaliemia (6 mEq/L), lo invia per ulteriori accertamenti.

Al momento del ricovero il bambino è vigile e reattivo, a tratti un po' sonnolento, lievemente disidratato, per il resto l'obiettività è nella norma. I primi esami confermano il quadro di iponatremia grave (113 mEq/L) e ipocloremia (81 mmol/L) con modesta iperkaliemia (5,37 mEq/L), in assenza di alterazioni degli altri elettroliti. L'emogasanalisi capillare mostra un quadro di acidosi metabolica compensata (pH 7,4, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19,1, BE -6,5). La pressione arteriosa è 93/65 mmHg. Come primo provvedimento è stata avviata una progressiva correzione elettrolitica per via endovenosa con iniziale bolo di soluzione

fisiologica, seguito da infusione a 60 ml/h nelle prime tre ore e a 40 ml/h nelle ore successive, che ha portato nell'arco di circa 24 ore a una parziale correzione della diselettrolitemia (Na 125 mEq/L).

L'esame chimico-fisico delle urine risulta non attendibile per l'elevata componente mucosa mentre l'urocoltura è negativa. L'ecografia addominale mostra, inaspettatamente, un'idroureteronefrosi sinistra di IV-V grado, non nota in precedenza, con uretere marcatamente dilatato e decorso tortuoso fino in sede pelvica. Alla luce di questo riscontro, considerando il reperto di urine torbide e nonostante la negatività dell'urocoltura, si avvia terapia antibiotica con amoxicillina-clavulanato. Parallelamente vengono eseguiti il test del sudore e l'analisi genetica per fibrosi cistica per escludere una sindrome da perdita cutanea di sali (eravamo in piena estate), risultati entrambi negativi. I dosaggi ormonali volti a indagare la funzionalità di surreni e tiroide sono normali a eccezione di valori molto elevati di aldosterone (6360 ng/L; v.n. 12-240 ng/L) e renina (>2500 mUI/L; v.n. 2,8-39 mUI/L). Questi dati, associati a iponatremia, iperkaliemia in un contesto di acidosi metabolica compensata, hanno portato a formulare l'ipotesi di pseudoipoadosteronismo, in particolare di una forma di pseudoipoadosteronismo transitorio secondario a uropatia ostruttiva e/o infezione delle vie urinarie (IVU).

Nel corso della correzione elettrolitica, il quadro neurologico di Marco ha fatto sospettare la possibile insorgenza di complicanze cerebrali legate all'iniziale grave diselettrolitemia e alla sua correzione, consigliando il trasferimento presso la terapia intensiva pediatrica di riferimento dove, peraltro, si è sempre mantenuto stabile. Mentre si provvedeva a perfezionare la correzione elettrolitica, una coprocoltura raccolta per il peggioramento dell'alvo ha fatto emergere un'infezione da Salmonella di gruppo E. Risolta la sintomatologia enteritica e normalizzata definitivamente la diselettrolitemia, il bambino è stato dimesso in buone condizioni generali.

Durante il ricovero, per meglio indagare la natura della grave idroureteronefrosi, è stata eseguita la cistografia minzionale che ha escluso la presenza di un reflusso vescico-ureterale. La scintigrafia renale con MAG<sub>3</sub> ha mostrato, invece, una stenosi a livello del giunto ureterovesicale. A distanza di qualche settimana, Marco ha presentato un ulteriore episodio di contrazione della diuresi con urine torbide, questa volta con positività dell'urocoltura per *Enterobacter cloacae* multiresistente, trattato con antibiotico terapia secondo antibiogramma con gentamicina, con buona risposta clinico-laboratoristica.

Alla luce dell'esito della scintigrafia è stata eseguita una valutazione chirurgica: il paziente è attualmente in sorveglianza clinica, in attesa di correzione chirurgica della stenosi del giunto ureterovesicale.

## Discussione

L'elemento dominante del quadro clinico di Marco era, senza dubbio, la grave iponatremia ipocloremica con acidosi metabolica. Nei casi di iposodiemia grave (<125 mEq/L) la correzione per via endovenosa deve essere lenta e graduale, puntando a un incremento del Na plasmatico non superiore ai 6-8 mmol/L/die o 0,5-0,6 mEq/L/ora, per evitare il rischio della mielinolisi pontina [1-2].

Nel nostro paziente, il quadro di iponatremia associata a lieve ipovolemia ci ha indotto a considerare in prima istanza la perdita di sali da cause extrarenali. Tuttavia, le poche scariche diarroiche riportate non sembravano, da sole, giustificare un tale squilibrio elettrolitico e d'altra parte, anche la perdita di sali secondaria a una fibrosi cistica è stata poi definitivamente esclusa.

Ci siamo quindi concentrati sulle possibili cause renali di iposodiemia. Il dosaggio del 17-idrossiprogesterone, risultato normale, ci ha consentito di escludere un'iperplasia surrenali-

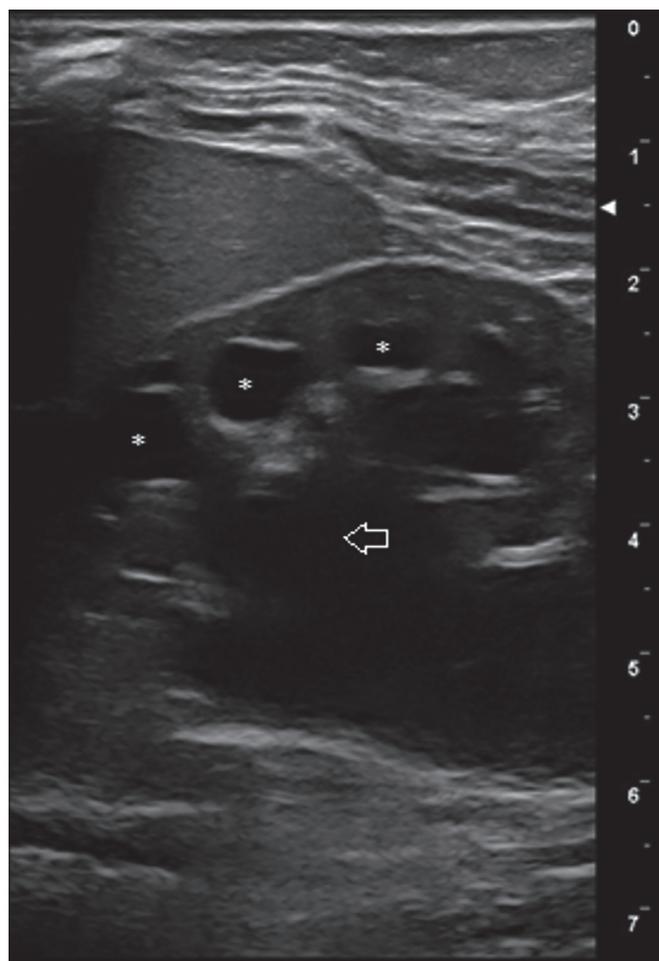


Fig. 1. Ecografia renale che mostra una severa ureteroidronefrosi con pelvi (freccia) e calici renali (asterischi) marcatamente dilatati.

ca congenita (da tenere presente soprattutto là dove non è oggetto di screening neonatale) [3]. Anche un possibile ipotiroidismo – per quanto in questo caso l’iponatriemia sia generalmente euvolemica – non ha trovato riscontro negli esami fatti. Risolutivo è stato, invece, il dosaggio di renina e aldosterone i cui valori elevati, accompagnati da iposodiemia, iperpotassemia e acidosi metabolica, hanno orientato verso la diagnosi di pseudoipoadosteronismo (PHA) [4]. L’evidenza, inaspettata, di una idroureteronefrosi sinistra con stenosi del giunto ureterovesicale ci ha fornito la verosimile causa scatenante la PHA che, a questo punto, abbiamo potuto definire come secondario (S-PHA) [5-6].

L’iponatriemia è un riscontro abbastanza frequente in pronto soccorso [7]. Le cause possono essere schematicamente suddivise in renali ed extra renali.

Tra le cause extrarenali, la diarrea da gastroenterite è sicuramente la più comune ma sono da considerare anche la perdita cutanea di sodio con il sudore (fibrosi cistica), le ustioni, o le situazioni di sequestro nel terzo spazio (ostruzione intestinale, peritonite, sepsi). Le perdite renali possono essere di diversa natura: farmacologiche (diuretici), patologie ereditarie renali (acidosi tubulare renale, rene policistico), nefriti tubulo-interstiziali e, infine, una ridotta sintesi dell’aldosterone (deficit di 21-idrossilasi) o una resistenza – ereditaria o transitoria – dei tubuli renali all’ormone. Quest’ultima condizione si definisce PHA [8-9].

Lo pseudoipoadosteronismo di tipo 1 (PHA1) è una patologia genetica caratterizzata dalla resistenza all’azione mineralcorticoide a livello sistemico (PHA autosomica recessiva) o a livello esclusivamente renale (PHA autosomica dominante). Lo pseudoipoadosteronismo di tipo 2 (PHA2), conosciuto come sindrome di Gordon (autosomica dominante), è invece responsabile dell’ipertensione iperkaliemica familiare. Un’ulteriore forma di pseudoipoadosteronismo è la variante secondaria e transitoria (S-PHA o PHA3) che si può osservare nelle ampie resezioni del tratto gastrointestinale, nella nefropatia da drepanocitosi, nel lupus eritematoso sistemico, nelle malformazioni del tratto urinario e/o nelle infezioni delle vie urinarie [Tabella 1] [4,10-11].

Lo PHA si manifesta con un quadro di iponatriemia, iperkaliemia ed acidosi metabolica. Come in tutte le condizioni di grave iposodiemia, è estremamente importante riequilibrare lo scompenso elettrolitico in maniera lenta e graduale per evitare la temuta complicanza neurologica della mielinolisi pontina [1].

Lo S-PHA da cause renali è generalmente conseguente alla contemporanea presenza di una malformazione e di una IVU (80% dei casi), mentre meno frequentemente è secondario alla sola condizione malformativa (11,7%) o infettiva (8%) [12]. È verosimile che il nostro paziente avesse sperimentato, già in occasione del primo ricovero e pur in presenza di un’urinocoltura negativa, un’IVU che non è stato possibile evidenziare in quell’occasione, ma che ha dato definitivamente segno di sé a distanza di poche settimane con un’infezione da *E. cloacae* multiresistente. La stessa stenosi del giunto ureterovesicale sinistro, potrebbe avere agito con meccanismo a valvola impedendo la fuoriuscita di urina infetta fino a superamento della pressione necessaria a vincere la resistenza della stenosi stessa. Lo S-PHA come complicanza di una IVU, in pazienti con sottostante malformazione delle vie urinarie, è una condizione ti-

Tabella 1. Fenotipi di pseudoipoadosteronismo [4]

Tipo PHA	Nomenclatura	Ereditarietà	Caratteristiche	Gene mutato
1	PHA sistemico	Autosomica recessiva	- perdita sistemica di sali, forma grave; - iponatremia, iperkaliemia, acidosi metabolica, renina e aldosterone elevati.	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G
1	PHA renale	Autosomica dominante	- perdita renale di sali, forma meno grave; - iponatremia, iperkaliemia, acidosi metabolica, renina e aldosterone elevati.	NR3C2
2	Sindrome di Gordon	Autosomica dominante	- iperkaliemia, ipertensione, acidosi ipercloremica, renina soppressa, aldosterone normale.	WNK1, WNK4
3	PHA secondario	no	- secondaria a nefropatie, uropatie, perdita intestinale di sali o da altra causa; - iponatremia, iperkaliemia, acidosi metabolica, renina e aldosterone elevati; - GFR (glomerular filtration rate) diminuito.	Nessuno

picamente diagnosticata nei primi mesi di vita, generalmente entro i sette mesi, con un picco attorno ai tre mesi di età. Questa caratteristica indica che l'imaturità della reattività tubulare renale, tipica delle prime epoche di vita, è una condizione chiave nello sviluppo della patologia [12]. In questa situazione, l'allattamento materno esclusivo può favorire l'insorgenza di iponatremia poiché l'apporto di sodio è relativamente scarso (circa 4-6 mEq/L) [13]. Nei bambini con perdite di sodio il latte materno non è in grado di compensare il difetto, si verifica una contrazione del volume circolatorio a cui segue un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e il rilascio di ormone antidiuretico (ADH). Il tentativo da parte del sistema RAA di trattenere il sodio incontra la resistenza renale all'azione dell'aldosterone che, insieme all'ulteriore secrezione di ADH, aggrava ulteriormente la tendenza all'iposodiemia [6]. Anche la componente infiammatoria-infettiva a livello renale può contribuire all'instaurarsi dell'iposodiemia, attraverso la produzione di citochine che sono in grado di determinare una transitoria resistenza all'effetto dell'aldosterone [14-15].

Il quadro enteritico che Marco aveva presentato in forma tutto sommato lieve al momento del ricovero, ma che dopo poco ha assunto le caratteristiche di una vera e propria salmonellosi, potrebbe avere ulteriormente influito sull'equilibrio idrico e sulla disionemia che abbiamo descritto.

### Conclusioni

Lo PHA secondario a uropatia e/o a infezione delle vie urinarie potrebbe essere più frequente di quanto riteniamo, fino a raggiungere gradi di importante alterazione elettrolitica come quello qui descritto [1]. In caso di riscontro di iponatremia, in assenza di una causa convincente, è importante indagare anche il versante renale ricercando possibili note malformative e l'evidenza di una IVU. ■

### Bibliografia

1. Memoli E, Lava SAG, Bianchetti MG, et al. Prevalence, diagnosis, and management of secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(4):713-714.
2. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1340-1349.
3. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):275-296.
4. Riepe FG. Pseudohypoaldosteronism. *Endocr Dev.* 2013;24:86-95.
5. Delforge X, Kongolo G, Cauliez A, et al. Transient pseudohypoaldosteronism: a potentially severe condition affecting infants with urinary tract malformation. *J Pediatr Urol.* 2019 May;15(3):265.e1-265.e7.
6. Abraham MB, Larkins N, Choong CS, Shetty VB. Transient pseudohypoaldosteronism in infancy secondary to urinary tract infection. *J Paediatr Child Health.* 2017 May;53(5):458-463.
7. Yen CW, Yu MC, Lee J. Serum electrolyte abnormalities in pediatric patients presenting to an emergency department with various diseases: Age-related differences. *Pediatr Neonatol.* 2022 Jul 19;S1875-9572(22)00145-0.
8. Kliegman RM, St. Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier, 2019.
9. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000 May 25;342(21):1581-1589.
10. Atmis B, Turan İ, Melek E, Karabay Bayazit A. An infant with hyponatremia, hyperkalemia, and metabolic acidosis associated with urinary tract infection: Questions. *Pediatr Nephrol.* 2019 Oct;34(10):1737.
11. Atmis B, Turan İ, Melek E, Bayazit AK. An infant with hyponatremia, hyperkalemia, and metabolic acidosis associated with urinary tract infection: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2019 Oct;34(10):1739-1741.
12. Watanabe T. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Nephrol.* 2003 May;18(5):486.
13. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oria M, Harrison M, Stallings VA, editors. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. National Academies Press (US), 2019 Mar 5. Appendix F, Estimates of Potassium and Sodium Intakes from Breast Milk and Complementary Foods.
14. Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? *Korean J Pediatr.* 2013 Dec;56(12):519-522.
15. Pappo A, Gavish R, Goldberg O, et al. Hyponatremia in childhood urinary tract infection. *Eur J Pediatr.* 2021 Mar;180(3):861-867.

francesco.accomando@studio.unibo.it