

Clorhidrorrea congénita

Mónica Contreras, Ana Rocca, Laura Benedetti, Hisae Kakisu, Sabrina Delgado, José Antonio Ruiz*

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:99-103

Resumen

La clorhidrorrea congénita (CHC) es una enfermedad hereditaria rara, de comienzo prenatal secundaria a un defecto en el transporte intestinal de cloro. En este trabajo describimos las características clínicas de tres pacientes con diarrea acuosa congénita, dos de sexo femenino, con edades comprendidas entre 9 y 14 meses al momento de la consulta. Todos presentaban antecedentes perinatales de polihidramnios y prematuridad, deposiciones líquidas desde el nacimiento y mal progreso ponderal. Se comprobó alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia. El ionograma en materia fecal, con dosajes de cloro elevado que superaban la suma de sodio y potasio, permitió confirmar el diagnóstico de CHC. Se instituyó tratamiento sustitutivo con cloruro de sodio y de potasio, con evolución favorable. Es de suma importancia tener en cuenta la CHC dentro de los diagnósticos diferenciales de diarrea acuosa congénita, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado permiten un desarrollo normal, evitando complicaciones graves, como secuelas neurológicas e incluso la muerte.

Abreviaturas: Clorhidrorrea congénita (CHC), D/S (desvío estándar), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), antitransglutaminasa (tGT)

Summary

Congenital chloride diarrhea

Congenital chloride diarrhea (CCD) is a rare hereditary disease, with a prenatal onset, secondary to a deficit in the intestinal chloride transport. In the present study, we describe the clinical charac-

teristics of three patients with congenital watery diarrhea, two of them females, aged between 9 and 14 months at the first visit. All patients presented perinatal antecedents of polyhydramnios and prematurity, watery stools since birth and growth failure. Metabolic alkalosis, hypokalemia and hypochloremia were found. Stool ionogram with elevated doses of chloride, exceeding both sodium and potassium, confirmed the diagnosis of CCD. Substitute treatment with sodium and potassium chloride was started with good results.

CCD should be considered as a differential diagnosis to congenital watery diarrhea, since early diagnosis and appropriate treatment are mandatory for the normal development of the child, avoiding severe complications such as neurological sequelae and even death.

Index (palabras claves): Congenital chloride diarrhea, watery diarrhea, metabolic alkalosis.

Introducción

La clorhidrorrea congénita (CHC) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, de comienzo prenatal, caracterizada por la presencia de diarrea secretoria con alto contenido de cloro. Es secundaria a la ausencia o disminución del intercambio activo de cloro y bicarbonato a nivel del íleon terminal y colon. Esto produce una importante pérdida de cloro, sodio y potasio en materia fecal, con alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica.¹⁻⁶

Los síntomas varían según la edad. La sospecha clínica lleva a la determinación de cloro en materia fecal, siendo su alta concentración el criterio diagnóstico final. El tratamiento se basa en el reemplazo de las pérdidas fecales de cloro, sodio y agua, lo cual no evita la diarrea pero sí sus consecuencias secundarias. El pronóstico depende del diagnóstico temprano así como de una adecuada sustitución.¹⁻³

El propósito de este trabajo es la presentación de 3 casos de CHC, por tratarse de una causa infrecuente de diarrea acuosa congénita, de diagnóstico sencillo, que requiere un alto índice de sospecha.

* Servicio de Gastroenterología. Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan".

Correspondencia: Dra Mónica Contreras
Pichincha 1850, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Teléfono: 54 11 43084300 - Interno 1303. Fax 54 11 43085325
E-mail: contreras118@hotmail.com

Caso 1

Paciente de 12 meses de edad, sexo masculino, derivado por diarrea acuosa y retraso madurativo. Antecedentes: producto de un embarazo controlado con polihidramnios. Recién nacido pretérmino de 35 semanas, con peso adecuado para su edad gestacional. Hiperbilirrubinemia que requirió 3 días de luminoterapia. Deposiciones líquidas desde el nacimiento. Mal progreso ponderal a partir del 5to mes de vida.

Al ingreso presentaba diarrea acuosa (150ml/kg/día) con hipocloremia, hipokalemia y alcalosis metabólica severa. El peso era de 6.050 kg (- 4.2 D/S).

Se realizaron los siguientes exámenes: serología para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), test del sudor, coprocultivo y parasitológico de materia fecal, anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa (tGT) IgA, todos negativos.

Se efectuó biopsia intestinal con muestras para microscopía electrónica que fueron normales. Durante la internación requirió múltiples expansiones y correcciones de potasio, persistiendo las alteraciones del medio interno.

Se diagnosticó CHC al confirmar, en 2 muestras de materia fecal, Cl- aumentado que superaba la suma de los valores de Na y K.

Se otorgó el alta con suplementos de Na y K por vía oral. El peso al egreso fue de 7 kg.

Caso 2

Paciente de 9 meses, de sexo femenino, que consultó por retraso madurativo y mal progreso ponderal.

Antecedentes personales: polihidramnios severo y distensión de asas intestinales fetales diagnosticados por ecografía prenatal. Nacida de parto eutócico a las 36 semanas con un peso acorde a la edad gestacional. A los 11 días de vida fue internada en neonatología por sospecha de sepsis. Los cultivos fueron negativos. A partir de los 3 meses de edad realizó un seguimiento clínico por retraso madurativo. El estancamiento de peso comenzó a los 6 meses.

Antecedentes familiares: prima materna con diarrea desde el nacimiento, a quien se le había diagnosticado Síndrome de Bartter.

Al ingreso a este hospital se encontraba desnutrida. Las deposiciones eran líquidas, indistinguibles de la orina. Requirió nutrición parenteral, debido a pérdidas fecales persistentes, de 70 ml/kg/día. Se detectó hipokalemia con alteraciones electrocardiográ-

ficas compatibles, y alcalosis metabólica, requiriendo correcciones endovenosas en varias oportunidades. Los valores de urea y creatinina eran normales. La reninemia y la aldosteronemia, si bien eran elevadas, se correlacionaban con el “riñón del desnutrido”. Se descartó Síndrome de Bartter por la evolución y respuesta al tratamiento. La biopsia de intestino delgado, el dosaje de IgA y tGT IgA, y el test del sudor fueron normales. La serología para VIH fue negativa. El ionograma en materia fecal confirmó el diagnóstico de CHC. Se otorgó el alta con tratamiento sustitutivo hidroelectrolítico. Fue reinternada un mes después por deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda y alteraciones metabólicas (alcalosis, hiponatremia e hipokalemia). Se sospechó además incumplimiento terapéutico.

Caso 3

Paciente de 14 meses de sexo femenino que ingresó al hospital por deshidratación grave secundaria a diarrea y vómitos. Se comprobó alcalosis metabólica e hipokalemia severa con alteraciones electrocardiográficas. Requirió hidratación endovenosa y numerosas correcciones electrolíticas. Presentaba retraso madurativo y desnutrición.

Antecedentes perinatólogicos: polihidramnios, prematuro de 34 semanas, el peso de nacimiento fue de 1.800 g. Permaneció internada 31 días en neonatología por asfisia perinatal y enterocolitis necrotizante.

Desde el nacimiento presentó deposiciones desligadas, en número de 4 a 7 por día y distensión abdominal. A los 6 meses requirió internación por exacerbación de la diarrea y deshidratación.

Durante la internación se realizaron: test de sudor, cuerpos reductores en materia fecal, quimiotripsina en materia fecal, ácido vainillín mandélico con resultados normales.

Se encontraron niveles disminuidos de cloro en sangre, no dosables en orina y elevados en materia fecal. Persistencia de alcalosis metabólica e hipokalemia severa aún después de múltiples correcciones. Debido a estos hallazgos se diagnosticó CHC, indicándose suplementos con ClNa y de K.

En los controles ambulatorios se observó un excelente progreso ponderal y madurativo con disminución de la frecuencia de las deposiciones.

Discusión

La CHC es una enfermedad rara de comienzo prenatal, producida por un defecto selectivo en la

absorción de electrolitos intestinales. El intercambio de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ a nivel del íleon terminal y colon se encuentra disminuido o ausente. Esto trae como consecuencia una diarrea secretoria con pérdidas elevadas de cloro, sodio y potasio, asociada a alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica.¹⁻⁶

Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, causada por mutaciones a nivel del cromosoma 7, de las cuales hay más de 20 conocidas hasta el momento.⁷⁻⁹

Si bien se han comunicado casos en todo el mundo, existe una mayor incidencia en poblaciones como Finlandia, Polonia, Kuwait y Arabia Saudí.^{1,3,5,8,9}

Gamble y Darrow la describen por primera vez en 1945 en un niño con "alcalosis congénita y diarrea".¹⁻²

Posteriormente Holmberg y col estudian en profundidad la enfermedad, describiendo su fisiopatología y sus formas clínicas,^{1,2,8} las cuales varían según la edad.

En la etapa prenatal es posible el diagnóstico ecográfico cuando hay antecedentes de otros hijos afectados. Pueden observarse polihidramnios e imágenes de asas intestinales fetales distendidas, las cuales indican el comienzo intrauterino de la diarrea.^{1,2,4,5,10} Es habitual la prematuridad, probablemente secundario al polihidramnios.^{1,4} El peso de nacimiento suele ser adecuado para la edad gestacional.^{1,2}

En el período neonatal los pacientes presentan el abdomen distendido, siendo éste, con frecuencia, motivo de internación. En ocasiones, se describe la ausencia de eliminación de meconio y se constatan movimientos de asas intestinales visibles. La Rx de abdomen habitualmente muestra asas de íleon y colon distendidas, con niveles hidroaéreos. La presencia de ascitis es frecuente.^{1,2,4,5,9} La distensión abdominal lleva 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.^{1,2,3,5}

La diarrea acuosa está presente desde el nacimiento, aunque puede pasar desapercibida al ser confundida con "orina".^{1,4} La deshidratación secundaria, con pérdida de peso de alrededor del 10%, se instala rápidamente.^{1,3} Son comunes la ictericia, el decaimiento, y las alteraciones hidroelectrolíticas, con hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis metabólica y ausencia de cloro en orina.^{1,2,4,11,12}

En los primeros meses de vida, la mortalidad es elevada de no mediar un adecuado tratamiento.^{1-3,13}

Sólo con una terapia de reemplazo agresiva y precoz, estos niños podrían sobrevivir, logrando un desarrollo neurológico y psicomotor normal.^{1,3,14} Sin embargo, están descritos casos no diagnosticados que sobreviven hasta la adultez.^{1,13,14}

Los niños mayores sin diagnóstico y/o sin tratamiento adecuado, presentan mayor variabilidad clínica.³ Las deposiciones pueden ser referidas como blandas o no formadas, en lugar de acuosas.^{1,2} Estos pacientes suelen tener un curso crónico de la enfermedad, con hipovolemia y disminución de electrolitos en forma persistente, que altera el crecimiento.^{1,3} La hiponatremia crónica en la infancia puede producir retraso mental y psicomotor.³ Los episodios agudos de deshidratación y anuria, o la deshidratación crónica en ausencia de sustitución adecuada y continua, pueden causar compromiso renal. Éste consiste en hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hialinosis glomerular, nefrocalcinosis y cambios arteriolares con hiperplasia similares a los observados en la enfermedad hipertensiva.^{2,10,11,14} La prevención de la nefropatía requiere un regular monitoreo del Na y K urinarios, de los niveles hormonales (actividad de renina plasmática, angiotensina II y aldosterona) y del K corporal.⁵

Las variaciones clínicas en la edad, modo de presentación y severidad podrían ser explicadas por diversos factores: consumo de sal en la dieta, anormalidades de resorción-excreción del cloro y la efectividad en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{1,2,3}

Ante la sospecha clínica se debe realizar la determinación de cloro en materia fecal, siendo su alta concentración el criterio diagnóstico final.^{1,4} Ésta habitualmente excede los 90 mmol/l, con una media de 150 mmol/l. Luego de los 3 meses de edad, los valores por lo general superan la suma de las concentraciones de $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ fecales (cuyos valores medios suelen ser de 60 y 45 mmol/l, respectivamente).^{2,5} 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. Una vez corregida la deshidratación y alcanzado el equilibrio hidroelectrolítico, suele exceder los 90 mmol/l.^{1,2,4} La ausencia de cloruria es la regla.^{1,2,4,11}

La muestra de materia fecal se debe obtener con un catéter rectal blando, para evitar la contaminación con orina.^{1,2}

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).^{1,2} Dado que el defecto intestinal no puede ser corregido, la única terapia razonable es el reemplazo 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.^{1,2,4}

En los recién nacidos la terapia de reemplazo debe ser instaurada tan rápido como sea posible,^{1,2} siendo recomendada la vía parenteral. Para el reemplazo de las pérdidas por diarrea, es necesario 6 a 8 mmol/Kg de cloro en 24 horas, (1-2 mmol como ClK y el resto como ClNa) en forma de solución iso-osmolar.^{1,2}

La alimentación por boca puede comenzar precozmente, con pequeñas cantidades cada 2-3 hs, incrementadas en forma gradual, según el peso y el grado de distensión abdominal. El uso de sonda rectal ayuda al manejo de la distensión.¹

El reemplazo hidroelectrolítico oral se inicia entre el tercer y cuarto día.¹ Éste debe ser paulatino, con el descenso concomitante del aporte parenteral.^{1,2} Consiste en una solución acuosa de 0.7% (120 mmol/l) de ClNa más 0.3% (40 mmol/l) de ClK en total.^{1,2} En niños mayores de 3 años, se utiliza una solución de 1.7% de ClNa con agua libre.⁶

El promedio de requerimiento diario de cloro ha sido de 6 mmol/l en lactantes y 3.3 mmol/l en niños mayores.² Dado que la enfermedad varía en cada paciente, la composición y la dosis de electrolitos debe ser ajustada en forma individual, no sólo monitoreándolos en sangre sino teniendo en cuenta que debe existir una pequeña pérdida de cloro por orina.^{1,4}

Estos pacientes se encuentran permanentemente en un delicado balance hidroelectrolítico, sin reservas, por lo que tienden a descompensarse en forma rápida ante interurrencias infecciosas comunes, por el agravamiento de la diarrea.¹⁻³ El volumen debe ser repuesto en forma enérgica, logrando reemplazar el déficit hidroelectrolítico y proveer la dosis de restitución y los requerimientos para un niño de su edad. El reemplazo debe ser endovenoso, y por ningún motivo pasar a vía oral hasta no lograr la rehidratación y el cese de los vómitos.¹

Otros intentos terapéuticos han sido realizados sin mayor éxito. Entre algunas de las drogas utilizadas se hallan la teofilina, acetazolamida, colestiramina, ketotifeno, indometacina y la codeína.^{10,14,15,17}

Berendt y col reportan el caso de un paciente adulto tratado con omeprazol, logrando disminuir el volumen y la frecuencia de la diarrea, y revirtien-

do la incontinencia. A pesar de esto, no se logró reducir la necesidad de un cuidadoso monitoreo de la suplementación en la dieta y de la concentración de electrolitos séricos y urinarios.¹⁵

El pronóstico depende del diagnóstico temprano y de una adecuada sustitución, con lo cual es factible lograr un crecimiento y desarrollo dentro de parámetros normales. La mayoría de los niños son continentes para las heces a la edad de 3 ó 4 años.² Los pacientes, en general, aprenden a vivir con su enfermedad y tienen una adecuada adaptación social.^{1,14}

El 100 % de nuestros pacientes tenían antecedentes de polihidramnios y prematurez. En uno de ellos se constató distensión de asas durante el período fetal. Todos presentaban diarrea líquida desde el nacimiento, mal progreso de peso y retraso madurativo. Un paciente había requerido una internación previa por deshidratación. A pesar de estos elementos y debido probablemente a lo infrecuente de la patología, no se había sospechado la enfermedad hasta la internación en nuestro hospital. El rango de edad al diagnóstico fue entre 9 y 14 meses.

Al ingreso se descartaron causas infecciosas, malabsortivas, renales y tumorales. En dos de los niños se realizó biopsia intestinal con microscopía óptica (en uno se efectuó también microscopía electrónica) para descartar enfermedad celíaca y otras causas infrecuentes de diarrea intratable de los primeros meses de vida (atrofia microvellositaria congénita, enteropatía *tufting*, enteropatía autoinmune). La persistente alcalosis metabólica con hipocloremia e hipopotasemia y valores aumentados de cloro en materia fecal, confirmaron la CHC. En todos los casos, la terapéutica con suplementos de ClNa y ClK logró una evolución favorable, con estabilización del medio interno y ganancia ponderal adecuada, permitiendo la externación.

En conclusión, la CHC es una enfermedad de diagnóstico simple. La tríada de diarrea acuosa, desnutrición y retraso madurativo, habitualmente aparece en los primeros meses de vida. Los antecedentes perinatólogicos son de relevancia en la mayoría de los casos. La presencia de alteraciones hidroelectrolíticas características con valores elevados de cloro en materia fecal confirman el diagnóstico, el cual, pese a todo, suele ser tardío debido a lo infrecuente de esta patología. Un tratamiento precoz tiene implicancias pronósticas ya que revierte rápidamente los síntomas y permite una adecuada calidad de vida.

Referencias

1. Holmberg C, Perheentupa J, Launiala K, Hallman N. Congenital chloride diarrhoea. Clinical analysis of 21 Finnish patients. *Arch Dis Child* 1977;52:255-267.
2. Walker J-FD, Jan AJMF, Abel M. Congenital intestinal transport defects. En: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Decker Inc, 2000:701-726.
3. Hoglund P, Holmberg C, Sherman P, Kere J. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic background of the disease: implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001;48:724-727.
4. García García ML, Manzanares López-Manzanares J, Urruzuno Telleira P, Medina López C, Medina Benítez E. Clinical course and analysis of a case of congenital chloride diarrhea. *An Esp Pediatr* 1991;34:237-238.
5. Vermeylen D, Godart S, Moretto M, Janssen F, Bouton JM. Long-term follow up of a case of severe congenital chloride diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1988;147:649-652.
6. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003;111:931-943.
7. OMIM Center for Medical Genetics. Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). World Wide Web URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
8. Kere J, Lohi H, Hoglund P. Genetic Disorders of Membrane Transport III. Congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:7-13.
9. Moseley RH, Hoglund P, Wu GD, Silberg DG, Haila S, de la Chapelle A, Holmberg C, Kere J. Downregulated in adenoma gene encodes a chloride transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:G185-192.
10. Lubani MM, Doudin KI, Sharda DC, Shaltout AA, al-Shab TS, Abdul Al YK, Said MA, Salhi MM, Ahmed SA. Congenital chloride diarrhoea in Kuwaiti children. *Eur J Pediatr* 1989;148:333-336.
11. Cohen AL, Forgione HE. Diarrea clorada congénita con alcalosis metabólica. *Arch Argent Pediatr* 1971;69:149-152.
12. KELSEY WM. Congenital alkalosis with diarrhea. *AMA Am J Dis Child* 1954;88:344-347.
13. Wall BM, Williams HH, Cooke CR. Chloride-resistant metabolic alkalosis in an adult with congenital chloride diarrhea. *Am J Med* 1988;85:570-572.
14. Feldman P, Agoglia R, Robaldo J, Racimo, Mmoschettoni C. Cloridrorrea congénita familiar. *Arch Argent Pediatr* 1993;91:246-250.
15. Aichbichler BW, Zerr CH, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Proton-pump inhibition of gastric chloride secretion in congenital chloridorrhea. *N Engl J Med* 1997;336:106-109.
16. Holmberg C, Perheentupa J, Pasternack A. The renal lesion in congenital chloride diarrhea. *J Pediatr* 1977;91:738-743.
17. Mayatepek E, Seyberth HW, Nutzenadel W. Effects of indomethacin in congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:319-322.