

F. Castelló Girona, D. Yeste Fernández,  
E. Vilaplana Cantó, P. Adroher Tarrés,  
E. Farrés Sidera

*An Esp Pediatr 1996;44:285-288.*

### Síndrome de hiperprostaglandina E

#### Introducción

En 1985 Seyberth describió un síndrome tubular congénito caracterizado por hiperprostaglandinuria, prematuridad, polihidramnios, poliuria, alcalosis, hipocaliemia, hiper calciuria y nefrocalcinosis<sup>(1)</sup>. Este síndrome conocido como síndrome de hiperprostaglandina E (SHPGE) se parece al síndrome de Bartter, pero se distingue de él por la presencia de prematuridad, polihidramnios, episodios recurrentes de fiebre y diarrea, y reabsorción fraccional distal de cloro normal; es probablemente idéntico al síndrome tubular que fue descrito como variante neonatal del síndrome de Bartter<sup>(2)</sup>; se asocia a una biosíntesis excesiva de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) tanto renal como sistémica<sup>(3)</sup>.

Aunque la formación aumentada de PGE<sub>2</sub> no sea probablemente el hecho patogénico primario, es en gran parte responsable de la fiebre, de la diarrea y de la pérdida renal de agua y electrólitos, así como de la normalidad de la tensión arterial a pesar de la elevada actividad de la renina. La inhibición de la ciclooxigenasa con fármacos como la indometacina da lugar a una mejoría de la mayoría de los trastornos clínicos y biológicos del SHPGE<sup>(3)</sup>. Las concentraciones elevadas de renina y aldosterona que se consideran secundarias al aumento de la síntesis renal de prostaglandina responden a este tratamiento.

La hiper calciuria, la osteopenia y la nefrocalcinosis son hallazgos constantes en el SHPGE. La PGE<sub>2</sub> es capaz de estimular la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal y de actuar sobre el manejo tubular de calcio; posee asimismo propiedades osteolíticas.

La hiper calciuria, la osteopenia y la nefrocalcinosis del SHPGE pueden, en este sentido, relacionarse con el exceso de formación de PGE<sub>2</sub>. La PGE<sub>2</sub> es capaz de aumentar la absorción digestiva de calcio (debido a la síntesis aumentada de calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) y de incrementar la reabsorción ósea dando lugar a hiper calciuria secundaria. La formación aumentada de PGE<sub>2</sub> puede actuar directamente a nivel renal dando hiper calciuria.

Existen estudios<sup>(4)</sup> que demuestran que una parte de la hi-

percalciuria del SHPGE es secundaria al exceso de formación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D que se produce como consecuencia del estímulo propio del exceso de prostaglandina, dando como resultado un aumento de la absorción intestinal de calcio; el exceso de prostaglandina y de síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimulan asimismo la reabsorción ósea provocando hiper calciuria. Estos componentes de la hiper calciuria podrían inhibirse con indometacina. Existiría otro componente de hiper calciuria, en parte secundario al aumento de la reabsorción ósea por factores independientes de la PGE<sub>2</sub>, y en parte debido a un defecto tubular no relacionado con la formación de PGE<sub>2</sub>; este último componente no se inhibiría con indometacina<sup>(4,5)</sup>.

Describimos el caso de una niña de 3 años y 2 meses de edad afecta de SHPGE y tratada desde los 19 meses de edad con indometacina, valorando el efecto del tratamiento sobre la velocidad de crecimiento, el desequilibrio electrolítico y el metabolismo del calcio.

#### Caso clínico

Lactante de sexo femenino nacida el 11-10-90, que ingresa en nuestro Hospital el 27-5-92 a la edad de 19 meses. Antecedentes personales: parto pretérmino (32 semanas de gestación). Datos al nacer: peso: 1.200 g; talla: 41 cm; perímetro cefálico: 29 cm; polihidramnios; precisa maniobras de reanimación profunda y asistencia respiratoria mecánica. La evolución posterior queda marcada por un severo retraso estaturponderal y poliuria-polidipsia. A partir de la edad de 9 meses, presenta episodios recurrentes de fiebre, vómitos, diarreas y deshidratación con cultivos repetidamente negativos; se detecta alcalosis metabólica hipocaliémica y nefrocalcinosis.

Datos al ingreso (mayo 1992): Examen físico: peso: 5.900 g (-4,5 DS); talla: 65 cm (-5,2 DS). Normotensa. Distrofia severa. Fenotipo peculiar con frente prominente y facies triangular triste, sin otras anomalías exploratorias.

Exploraciones complementarias: Equilibrio ácido-base venoso: pH: 7,48, Bic: 32,2 mEq/L, BE: +8,3, K: 2,8 mEq/L, Cl: 98 mEq/L, creatinina: 0,35 mg/dl, calcemia, fosforemia y magnesemia normales. El examen de orina da los siguientes valores: Cl<sup>-</sup> orina: 34 mEq/L, E.F. Cl<sup>-</sup>: 1,5%, K<sup>+</sup> orina: 34 mEq/L, E.F. K<sup>+</sup>: 27,3%, TTKG: 10,5, Ca<sup>++</sup> orina: 7 mg/kg/día, Ca<sup>++</sup> orina/Cr orina (mg/dl): 1,1, magnesuria: 2 mg/kg/día, RTP: 85%, aminoaciduria, oxaluria y citraturia normales; ausencia de proteinuria y glucosuria. Osmolaridad urinaria máxima en prueba

Servicio de Lactantes. Hospital Materno-Infantil «Vall d'Hebron». Universidad Autónoma de Barcelona.

Correspondencia: F. Castelló Girona. Servicio de Lactantes. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona.

Recibido: Septiembre 1994

Aceptado: Diciembre 1994

Tabla I Datos bioquímicos y hormonales de la paciente sin tratamiento y con indometacina

	Valores normales	Sin tratamiento	Con indometacina
<b>Sangre</b>			
Sodio (mEq/L)	138-144	138-148	144
Cloro (mEq/L)	98-107	98-100	105-113
Potasio (mEq/L)	3,4-4,7	2,8-3,6	4,6-4,8
Exceso bases (mEq/L)	(-4)-(+2)	(+2,8)-(+8,5)	(+1)-(+4)
Calcemia (mg/dl)	9-10,7	9,5-10,7	10,5-11
<b>Orina</b>			
Calciuria (Ca/Cr)	< 0,2	0,55-1,1	0,25-0,7
Calciuria (mg/kg/día)	< 4	7-10	7-11
<b>Hormonas</b>			
Renina (ng/ml/hora)	2-12	34	9,9
Aldosterona (ng/dl)	< 50	262	63
PGE <sub>2</sub> (ng/hora/1,73 m <sup>2</sup> )	2,4-14,4	86	2,6
PTH (pg/ml)	10-65	6,7	34
1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)	14-41	81	43

de concentración: 297 mOsm/kg. Concentración normal de Cl<sup>-</sup> en heces y sudor. Los valores hormonales quedan reflejados en la **tabla I**. Con dieta hipocálcica (< 300 mg/24 horas de calcio durante 10 días) no se consigue disminuir la calciuria que se mantiene en valores de Ca<sup>++</sup> orina/Cr orina, alrededor de 1. Rx simple de abdomen y ecografía abdominal: nefrocalcinosis medular difusa bilateral. TAC abdominal: riñones de tamaño y morfología normales con nefrocalcinosis severa (**Fig. 1**). Densidad ósea medida por absorciometría radiológica de doble energía (dispositivo comercial Lunar DPX-L) (L2-L4) es de 0,249 g/cm<sup>2</sup> (66% del valor normal en relación a una población normal de su misma edad y sexo)<sup>(6)</sup>.

**Evolución:** Se inicia tratamiento con indometacina a la dosis de 3 mg/kg/día<sup>(16-6-92)</sup>, desapareciendo los episodios de fiebre y diarrea, produciéndose una aceleración de la velocidad de crecimiento (**Fig. 2**); a los 19 meses de tratamiento el peso es de 11.600 g (-3,0 DS) y la talla de 88 cm (-3,0 DS). Se consigue corregir la alcalosis metabólica y la hipopotasemia y normalizar los niveles plasmáticos de renina y aldosterona, así como la PGE<sub>2</sub> urinaria; la hipercalciuria, en cambio, persiste; los valores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D se reducen y la parathormona (PTH) se eleva (tabla I). La densitometría ósea da una densidad mineral ósea a la edad de 3 años de 0,399 g/cm<sup>2</sup> (60% del valor normal). La nefrocalcinosis no se modifica.

## Discusión

Aunque no se sabe a ciencia cierta si la biosíntesis aumentada de PGE<sub>2</sub> es el hecho patogénico primario del SHPGE, parece evidente, sin embargo, que es responsable de las anomalías clínicas (fiebre, diarrea) y de los trastornos electrolíticos presentes en el síndrome. El tratamiento con indometacina es capaz de corregir los trastornos clínicos y electrolíticos incluyendo la calciemia y de restablecer valores normales de renina,

aldosterona y PGE<sub>2</sub> urinaria; así lo hemos observado en nuestra paciente. En este sentido, existe una respuesta al tratamiento con indometacina distinta a la que se produce en el síndrome de Bartter, en el que la anomalía primitiva radica en el defecto de la reabsorción de cloro y potasio en la porción ascendente del asa de Henle con estímulo de la síntesis de PGE<sub>2</sub>, probablemente secundaria a la hipocaliemia; al tratar el síndrome de Bartter con indometacina se corrigen las anomalías posteriores a la hipocaliemia, como son la síntesis exagerada de PGE<sub>2</sub> y el estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero en cambio, la hipocloremia y la hipocaliemia se modifican muy poco.

El retardo de crecimiento es un hecho fundamental del SHPGE, así como del síndrome de Bartter. El tratamiento exclusivo con indometacina es capaz de acelerar de forma notable la velocidad de crecimiento en el SHPGE (**Fig. 2**).

En el SHPGE existen anomalías en el metabolismo del calcio que dan lugar a hipercalciuria, nefrocalcinosis y osteopenia. Anteriormente al uso de inhibidores de la ciclooxigenasa se había intentado tratar la hipercalciuria del SHPGE con diuréticos<sup>(7)</sup>, modificación de la ingesta de sodio<sup>(8)</sup>, de calcio<sup>(1,7)</sup>, fosfatos<sup>(8)</sup> sin obtener resultados aceptables. La identificación de la hiperprostaglandinuria en este síndrome condujo al intento de tratar la hipercalciuria con indometacina; la reducción de la excreción urinaria de calcio que se consiguió fue muy incompleta<sup>(1,3,9,10)</sup>.

Se considera que la hipercalciuria del SHPGE puede deberse a varias causas: a) a un aumento de la absorción entérica de calcio debida a un aumento de síntesis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D secundario a la síntesis elevada de PGE<sub>2</sub>; b) a un aumento de la reabsorción ósea debida en parte a la acción de la PGE<sub>2</sub> y del 1,25(OH)<sub>2</sub>D sintetizados en exceso, y en parte a otros factores independientes de éstos; c) a un defecto en la reabsorción tu-



Figura 1. Ecografía renal: nefrocalcinosis medular.

bular de calcio ya sea por acción de la  $PGE_2$ , ya sea por otros factores. En los estudios realizados para determinar la importancia de estos diferentes factores patogénicos se obtienen resultados variables. Así, Leonhardt y cols.<sup>(5)</sup> consideran que la hipercalcemia es principalmente debida a una pérdida tubular de calcio en parte debida al exceso de  $PGE_2$  y en parte debida a un defecto tubular no relacionado con la formación de  $PGE_2$  sin que exista evidencia de una formación exagerada de  $1,25(OH)_2D$  por acción de la  $PGE_2$ .

Shoemaker y cols.<sup>(4)</sup> en un grupo de pacientes encuentran un aumento sérico de  $1,25(OH)_2D$ , hiperprostaglandinuria, disminución de la densidad ósea y valores normales de PTH. Al administrar indometacina, observan un descenso de  $1,25(OH)_2D$  y de  $PGE_2$  urinaria, así como un descenso incompleto de la calciuria. Su estudio mediante isótopos les permite diferenciar dos componentes de la hipercalcemia: uno correspondiente al calcio absorbido en exceso en el intestino y que es sensible a la indometacina, y otro correspondiente al calcio reabsorbido del hueso, que es relativamente resistente a la indometacina.

En nuestra paciente hemos encontrado hipercalcemia, nefrocalcinosis, osteopenia, elevación de  $1,25(OH)_2D$ , aumento de  $PGE_2$  urinaria y valores bajos de PTH. Estos datos sugieren un componente hiperabsortivo digestivo (elevación de  $1,25(OH)_2D$  con descenso de la PTH) y un aumento de la reabsorción ósea (como indica la osteopenia detectada en la densitometría ósea), también en relación con la elevación de  $PGE_2$  y de  $1,25(OH)_2D$ .

La persistencia de la hipercalcemia con la dieta pobre en calcio podría sugerir una pérdida tubular primitiva de calcio, pero los componentes hiperreabsortivos óseo e hiperabsortivo digestivo en relación con los niveles elevados de calcitriol, podrían de por sí explicar la persistencia de hipercalcemia a pesar de la dieta hipocalcica.

El tratamiento con indometacina en nuestra paciente reduce la  $PGE_2$  y el  $1,25(OH)_2D$  y eleva la PTH; no consigue reducir la calciuria. La densitometría ósea al cabo de un año y

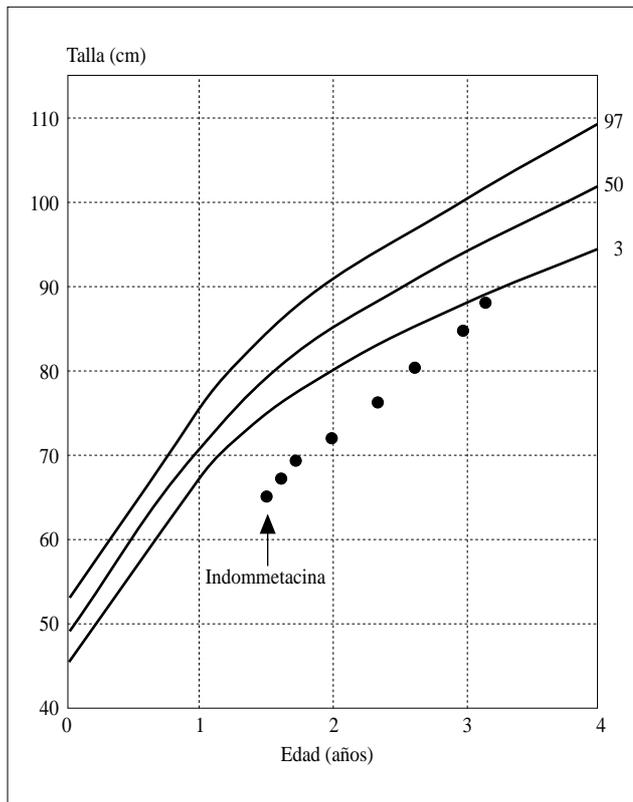


Figura 2. Curva de crecimiento de la paciente.

medio de tratamiento muestra un grado de mineralización ósea del 60% del valor normal, es decir, sin mejoría con respecto a la exploración inicial.

Estos datos sugieren que el tratamiento con indometacina puede disminuir la absorción digestiva de calcio a través de la inhibición de  $PGE_2$  y  $1,25(OH)_2D$ , elevando la PTH; pero que persiste un factor de reabsorción ósea posiblemente independiente de la  $PGE_2$ .

La hipercalcemia persistente, a pesar del tratamiento con indometacina, podría atribuirse al exceso de reabsorción ósea por factores distintos a la  $PGE_2$ , y a un factor tubular independiente de la  $PGE_2$ .

La persistencia de la reabsorción ósea a pesar del tratamiento sugiere la existencia de mediadores adicionales distintos a la  $PGE_2$  que podrían ser activos en los pacientes afectados de SHPGE. En este sentido el tratamiento con indometacina podría incluso empeorar el estado de mineralización ósea en el caso de que la reabsorción entérica de calcio estimulada por el  $1,25(OH)_2D$  actuase como un factor de protección.

Es necesario llegar a un conocimiento más preciso de los mecanismos que intervienen en la patogenia de la hipercalcemia del SHPGE; ello nos permitiría desarrollar un plan terapéutico más beneficioso para los pacientes afectados de SHPGE. En la actualidad la hipercalcemia persistente difícilmente corregible mantiene la nefrocalcinosis con el consiguiente ries-

go evolutivo hacia la insuficiencia renal crónica.

## Bibliografía

- 1 Seyberth HW, Rascher W, Schweez H, Kühl PG, Mehls O, Scharer K. Congenital hypokaliemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 1985;**107**:694-701.
- 2 Proesmans W, Hassa G, Vandenberth K, Van Assche A. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome (letter). *Lancet* 1987;**1**:394.
- 3 Seyberth HW, Königer SJ, Rascher W, Kühl PG, Schweez H. Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and in selected renal tubular disorders. *Pediatr Nephrol* 1987;**1**:491-497.
- 4 Shoemaker L, Welch TR, Bergstrom W, Abrams SA, Yergey AL, Vieira N. Calcium kinetics in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Res* 1993;**33**:92-96.
- 5 Leonhardt A, Timmermanns G, Roth B, Seyberth HW. Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. *J Pediatr* 1992;**120**:546-554.
- 6 Del Río L, Carrascosa A, Pons M, Gussinye M, Yeste D, Doménech M. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994;**35**:362-366.
- 7 Houser M, Zimmerman B, Davidman M, Smith C, Sinaiko A, Fish A. Idiopathic hypercalciuria associated with hyperreninemia and high urinary prostaglandin E. *Kidney Int* 1984;**26**:176-182.
- 8 McCredie DA, Rotenberg E, Williams AL. Hypercalciuria in potassium-losing nephropathy: a variant of Bartter's syndrome. *Aust Paediatr J* 1974;**10**:286-295.
- 9 De Rovetto CR, Welch TR, Hug G, Clark E, Bergstrom W. Hypercalciuria with Bartter's syndrome: evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 1989;**115**:397-404.
- 10 Proesmans W, Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Growth from birth to adulthood in a patient with the neonatal form of Bartter's