



# Nefropatía hipokaliémica como presentación de un síndrome de Conn

M. L. Amoedo, M. L. Martín, S. Muray, L. Craver, M. J. Panadés\*, J. Ramos\*, L. Pérez Ruiz\*\* y E. Fernández

Servicio de Nefrología. \*Servicio de Anatomía Patológica y \*\*Servicio de Cirugía. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

## RESUMEN

*Una hipopotasemia puede causar alteraciones a nivel neuromuscular, en el equilibrio ácido-base o incluso producir rabdomiólisis. Pero si se trata de una hipopotasemia crónica también puede ser causa de una insuficiencia renal cuyo sustrato histológico reside en una característica lesión túbulo-intersticial consistente en vacuolización de los túbulos renales y fibrosis intersticial. Es la entidad denominada nefropatía hipokaliémica, realmente poco descrita en nuestra especialidad.*

*Presentamos el caso clínico de un paciente que ingresó con una hipopotasemia severa, secundaria a un hiperaldosteronismo primario producido por un adenoma suprarrenal que se diagnosticó durante ese mismo ingreso. Este paciente presentaba además una insuficiencia renal crónica en cuya biopsia renal aparecían las típicas lesiones histológicas a nivel túbulo-intersticial arriba descritas. Se trataba por tanto de un síndrome de Conn que debutaba como una nefropatía hipokaliémica.*

Palabras clave: **Nefropatía hipokaliémica. Nefropatía túbulo-intersticial crónica. Hipopotasemia crónica. Insuficiencia renal crónica. Hiperaldosteronismo primario.**

## HYPOKALIEMIC NEPHROPATHY AS A FORM OF PRESENTATION OF A CONN SYNDROME

## SUMMARY

*Hypokalemia is generally associated to neuromuscular symptoms, acid-base disorders and even to rhabdomyolysis. However, chronic hypokalemia can induce chronic renal failure through a characteristic tubulointerstitial damage consisting on vacuolization of epithelial tubular cells and interstitial fibrosis. This entity is called hypokalemic nephropathy, quite unusual and probably little known in our speciality.*

*We present a clinical report of a patient admitted to our hospital with a severe hypokalemia secondary to an aldosterone producing adrenal adenoma that was diagnosed during admission. Besides hypokalemia the patient presented renal fai-*

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup> Luisa Amoedo Rivera  
Servicio de Nefrología  
Plaza Dr. Gómez Ulla, 15  
Apdo. Correos 240  
Hospital Perpetuo Socorro  
03013 Alicante  
E-mail: amoedom@perpetuosocorro.nehos.com

*lure. Renal biopsy proved characteristic tubulointerstitial damage as described in hypokaliemic nephropathy. In summary, we report a Conn syndrome presenting as a hypokalemic nephropathy.*

**Key words: Hypokalemic nephropathy. Tubulointerstitial nephritis chronic. Chronic hypokalemia. Renal failure chronic. Primary hyperaldosteronism.**

## INTRODUCCIÓN

La hipopotasemia es una alteración electrolítica habitual en la práctica clínica que generalmente se asocia con alteraciones funcionales de diversos órganos, entre ellos el riñón, produciendo alteraciones en el equilibrio ácido-base, en la función neuromuscular, cardiovascular, o ser incluso causa de rhabdomiólisis.

Sin embargo, la hipopotasemia, cuando es crónica, también puede ser causa de insuficiencia renal crónica (IRC), produciendo una lesión histológica fundamentalmente a nivel túbulo-intersticial consistente en una característica vacuolización de los túbulos renales junto con fibrosis intersticial. Es la denominada nefropatía hipokaliémica<sup>1</sup>.

Considerar la hipopotasemia crónica como una posible causa de IRC y conocer la lesión histológica que produce es el objeto y el interés de este caso excepcional de un síndrome de Conn que fue también causa, a través de una hipopotasemia persistente, de IRC producida por una nefropatía hipokaliémica.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años hipertenso de 8 años de evolución y sin otros antecedentes de interés. Estaba en tratamiento domiciliario desde hacía un año con losartán (50 mg/d), hidroclorotiazida (12,5 mg/d) y amlodipino (5 mg/d).

Este paciente acudió al servicio de urgencias por claudicación de la musculatura cervical y astenia intensa con imposibilidad para la deambulación de 24 horas de evolución. Un año antes había presentado un cuadro clínico idéntico con debilidad muscular extrema. Por este motivo estaba siendo estudiado de forma ambulatoria por el servicio de Neurología y se le había realizado un TAC craneal y una RMN cerebral que habían resultado normales. En la analítica que le realizó su médico de cabecera un año antes del ingreso actual se le comentó que tenía el potasio bajo pero no tenemos constancia escrita de tal analítica.

En la exploración física realizada a su ingreso destacaba: TA 130/80. Peso 63,2 kg. Glasgow 15. No focalidad neurológica. ROT normales. Coordinación normal. El resto de la exploración era normal. En la analítica de sangre realizada a su ingreso lo más destacable era: K 1 meq/l, creatinina 2,6 mg/dl, Na 145 meq/l, CPK 58 U/L (vn 10-170), Ca 8,4 mg/dl, Magnesio 0,9 mg/dl (vn 0,7-1,05 mg/dl). Hemograma: Hb 11,6 g/dl, Hto 33%, leucocitos 13.600 / uL. Gasometría venosa: pH 7,45, CO<sub>2</sub>H 28, pCO 24 mmHg.

Analítica de orina (simultánea con la extracción de sangre): K 33 meq/l, Cl creat 26 cc/min. Proteinuria 92 mg/24 h. Sedimento normal.

El ECG realizado a su ingreso mostraba un ritmo sinusal a 60 lpm con ondas U en todas las derivaciones. La radiografía de tórax y el fondo de ojo fueron normales. En la ecografía abdominal se visualizaron unos riñones de tamaño normal con un quiste renal en el córtex renal izquierdo.

Ante la sospecha de hiperaldosteronismo primario se determinó la renina sérica que fue < 0,2 ng/ml/h con una aldosterona sérica de 671 pg/ml. Ratio Aldosterona/renina: 355. Se realizó un TAC abdominal que mostró un nódulo suprarrenal derecho de 1,5 cm de diámetro sugestivo de adenoma suprarrenal.

Con objeto de filiar la causa de la insuficiencia renal se realizó una biopsia renal percutánea en la que se obtuvieron 8 glomérulos que eran de morfología normal. La patología se centraba a nivel intersticial donde se apreciaba una moderada fibrosis intersticial junto con un infiltrado linfocitario crónico y una llamativa vacuolización citoplasmática de las células epiteliales de los túbulos renales (figs. 1 y 2). Los vasos eran normales. La inmunofluorescencia para IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno fue negativa.

Durante el ingreso este paciente precisó del aporte de elevadas dosis de potasio intravenoso (240-300 meq/24 h) además de oral hasta conseguir normalizar el potasio sérico. Una vez normalizado, en ese mismo ingreso, se realizó una suprarrenalectomía derecha cuya pieza quirúrgica y descripción se detalla en la figura 3. La determinación de renina y aldosterona en sangre tras la intervención fue de 7,75 ng/ml/h y 173 pg/ml respectivamente. Ratio Aldosterona/renina: 2.

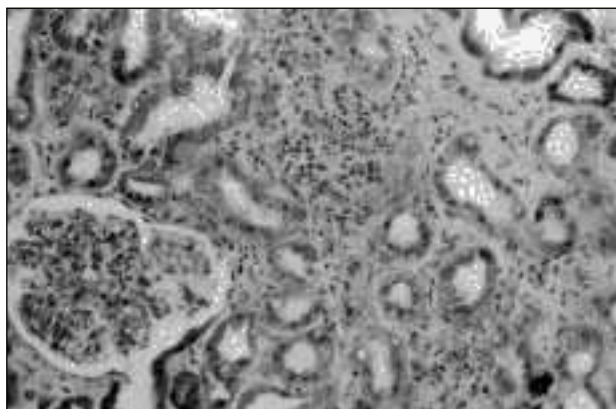


Fig. 1.—Glomérulo normal. Fibrosis intersticial y túbulos que muestran vacuolización (tinción de tricrómico de Masson).

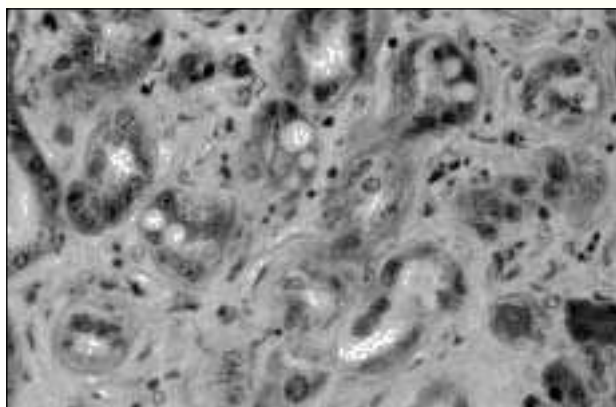


Fig. 2.—Visión en detalle de la vacuolización tubular (tinción de tricrómico de Masson).

Seis meses después de realizada la adrenalectomía este paciente tenía una creatinina sérica de 2 mg/dl con un aclaramiento de creatinina de 30 cc/min y un potasio sérico de 5,2 meq/l.

## DISCUSIÓN

En este caso existían algunos datos clave como la HTA acompañada de hipopotasemia con hipopotasuria simultánea lo cual orientaba de forma precisa a descartar un hiperaldosteronismo primario que, efectivamente, se confirmó tras la realización del estudio radiológico y hormonal. Este problema se resolvió tras la extirpación de la glándula suprarrenal afecta por el adenoma tal como demuestra el estudio hormonal realizado tras la intervención.



Fig. 3.—Pieza quirúrgica que muestra la glándula suprarrenal extirpada en la que se aprecia el adenoma de 1,5 cm de color amarillento.

Pero quedaba por esclarecer cuál era la causa de la insuficiencia renal. Por ello se realizó una biopsia renal que mostró una llamativa patología a nivel túbulo-intersticial con vacuolización de las células tubulares renales y fibrosis intersticial.

La hipopotasemia puede causar diversas alteraciones del funcionalismo renal sobre todo a nivel tubular. Sin embargo, en este caso nos referimos a la hipopotasemia crónica como causa de insuficiencia renal con unas características lesiones morfológicas a nivel túbulo-intersticial que constituyen la denominada nefropatía hipokaliémica.

Aunque esta entidad se describió por primera vez en 1959<sup>1</sup> realmente hay pocos casos descritos en la literatura y en la mayoría de ellos la hipopotasemia se debe a otras causas, como toma de laxantes o diuréticos o estados de malnutrición extrema<sup>2</sup>. Son excepcionales los casos de nefropatía hipokaliémica asociados a hiperaldosteronismo primario. De hecho, en la revisión de la literatura sólo hemos encontrado dos referencias previas<sup>3-4</sup>.

En el estudio de Sokolova, en el que se estudian 45 pacientes con hiperaldosteronismo primario se describen dos tipos de lesión renal. En el primero, se describe como sustrato morfológico fundamental la vacuolización tubular. Y en el segundo, en el que la hipopotasemia no es tan importante pero sí más prolongada en el tiempo aparece como lesión morfológica principal la fibrosis intersticial<sup>4</sup>. En el caso que presentamos coexisten ambos tipos de lesiones con lo que se puede deducir que la hipopotasemia era crónica, como ya lo sugería la historia clínica previa.

La clave para que se produzca una lesión renal irreversible está en la cronicidad de la hipopotasemia. En efecto, en humanos la hipopotasemia cró-

nica se asocia con la aparición de quistes renales, nefropatía intersticial crónica e insuficiencia renal progresiva<sup>5-8</sup>. Para que se produzca la vacuolización a nivel tubular es necesario el mantenimiento de la hipopotasemia al menos durante un mes. Y tanto la vacuolización tubular como los quistes renales pueden considerarse lesiones reversibles tras la corrección del potasio sérico. Sin embargo, la fibrosis intersticial ya es una lesión irreversible y por tanto ya es causa de insuficiencia renal crónica<sup>5-6</sup>.

El caso que presentamos padecía, con toda seguridad, una hipopotasemia de larga evolución, como lo sugiere fuertemente tanto la historia previa de debilidad muscular extrema que refería este paciente desde un año antes, como la histología renal. Y la cronicidad de esta hipopotasemia fue la causa de que, además de las lesiones vacuolares tubulares, se añadiesen otras lesiones más severas y ya irreversibles, como son la fibrosis intersticial y la atrofia tubular.

Una vez establecida la cronicidad de la hipopotasemia en este caso, y el tipo de lesión túbulo-intersticial que produce, queda por dilucidar qué mecanismos se conocen sobre la patogénesis de dichas lesiones.

A este respecto, existe un interesante trabajo experimental realizado en ratas que muestra cómo la hipokaliemia induce un aumento en la producción de amonio por los túbulos renales. Este efecto conlleva a un incremento del amonio a nivel intersticial, el cual a su vez produce una activación del complemento que sería el causante del daño túbulo-intersticial<sup>8-9</sup>.

Otro mecanismo de daño intersticial se produciría como consecuencia del intercambio catiónico que tiene lugar entre el potasio intracelular que sale hacia el exterior celular y que se intercambia con hidrogeniones que entrarían en las células tubulares para mantener la electroneutralidad. Como consecuencia, se produce una acidosis intracelular que constituye un estímulo directo para el crecimiento y la proliferación celular. Este mecanismo también se ha implicado en la formación de los quistes renales<sup>10</sup>.

En segundo lugar también parecen tener un papel relevante varios factores de crecimiento y algunas citokinas. Para apoyar este mecanismo existe otro interesante trabajo experimental realizado en ratas sometidas a una dieta deficiente en K, en cuyo tejido renal aparecen infiltrados y fibrosis intersticial y en el que se demuestra un incremento en la expresión del factor-I de crecimiento insulín-like (IGF-I) y del TGF-beta<sup>8,11</sup>.

Finalmente, otros autores, como Suga, sugieren que la lesión renal puede ser mediada, al menos en parte, a través de un incremento renal de Angiotensina-II y en concreto a través de su receptor AT-1, lo cual su-

geriría un efecto renoprotector del losartán en esta nefropatía<sup>12</sup>. Más recientemente, este mismo autor, también a nivel experimental, muestra cómo, el daño intersticial en la nefropatía hipokaliémica está mediado por una elevación renal de la endotelina-1 la cual, tanto a través de sus receptores A (ETA) como de sus receptores B (ETB), produce un aumento en la expresión tubular de osteopontina, en la infiltración por macrófagos, en la acumulación de colágeno y en la hiperplasia celular<sup>13</sup>.

En resumen, parece que tanto el aumento del amonio como de los factores de crecimiento a nivel intersticial además de otros posibles mecanismos como la acidosis intracelular y el incremento renal de Angiotensina-II y de endotelina-1 a nivel renal, tendrían un papel relevante en la patogénesis de esta nefropatía.

Para concluir, creemos que se trata de un interesante caso de una nefropatía hipokaliémica que fue la clínica de presentación de un síndrome de Conn y que puede servir para reivindicar la existencia de esta quizá poco conocida entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Watson JF, Katz FH: Hypokalemic nephropathy in an adrenalectomized patient. *Am J Med* 1959; 27: 844-8, 1959.
2. Bock KD, Cremer W, Werner U: Chronic hypokalemic nephropathy: a clinical study. *Klin Wochenschr* 1: 91-6, 1978.
3. Danforth DN Jr, Orlando MM, Bartter FC, Javadpour N: Renal changes in primary aldosteronism. *J Urol* 117: 140-4, 1977.
4. Sokolova RI, Bobusheva GS, Ustinova SE, Gogishvili KA: Morphofunctional characteristics of endocrine nephropathy in primary aldosteronism. *Urol Nephrol* 4: 58-62, 1989.
5. Riemenschneider T, Bohle A: Morphologic aspects of low-potassium and low-sodium nephropathy. *Clin Nephrol* 19: 271-9, 1983.
6. Torres VE, Young WF, Offord KP, Hattery RR: Association of hypokalemia, aldosteronism and renal cysts. *N Engl J Med* 322: 345-51, 1990.
7. Menahem SA, Perry GJ, Dowling J, Thomson NM: Hypokalaemia-induced acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2216-8, 1999.
8. Fervenza FC, Rabkin R: *J Ren Nutr* 12: 151-9, 2002.
9. Tolins JP, Hostetter MK, Hostetter TH: Hypokalemic nephropathy in the rat. Role of ammonia in chronic tubular injury. *J Clin Invest* 79: 1447-58, 1987.
10. Alpern RJ, Toto RD: Hypokalemic nephropathy - a clue to cystogenesis? *N Engl J Med* 322: 398-9, 1990.
11. Tsao T, Fawcett J, Fervenza FC, Hsu FW, Huie P, Sibley RK, rabkin R: Expression of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in hypokalemic nephropathy in the rat. *Kidney Int* 59: 96-105, 2001.
12. Suga S, Mazzali M, Ray PE, Kang DH, Johnson RJ: Angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates tubulointerstitial injury induced by chronic potassium deficiency. *Kidney Int* 61: 951-8, 2002.
13. Suga S, Yasui N, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y, Kangawa K, Johnson RJ: Endothelin a receptor blockade and endothelin B receptor be improve hypokalemic nephropathy by different mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 14: 397-406, 2003.