

Acknowledgements

The authors acknowledge the wholehearted encouragement of Dr. Nandakumar Chandrasekar, Consultant physician, Kathir memorial hospital who helped in logistics of managing patient, and Dr. Shankaranand, consultant anaesthetist, Kathir memorial hospital for this case report.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallia A, Bizhanova A, Huang W, Goldsmith SL, Gossett DR, Kopp P. Acute diabetes insipidus mediated by vasopressinase after placental abruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:881-6, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3548>.
- Van Havenbergh T, Robberecht W, Wilms G, Van Calenbergh F, Goffin J, Dom R, et al. Lymphocytic infundibulohypophysitis presenting in the postpartum period: case report. *Surg Neurol.* 1996;46:280-4, [http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019\(96\)00215-7](http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(96)00215-7).
- Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, et al. Diabetes insipidus: the other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:9-21, <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.172273>.
- Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:549-72.
- Durr JA, Lindheimer MD. Diagnosis and management of diabetes insipidus during pregnancy. *Endocr Pract.* 1996;2:353-61, <http://dx.doi.org/10.4158/EP.2.5.353>.
- Davison JM, Sheills EA, Philips PR, Barron WM, Lindheimer MD. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol.* 1993;264 Pt 2:F348-53, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.1993.264.2.F348>.

- Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: newer advances. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15 Suppl. 3:S203-7, <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.84869>.
- Brewster UC, Hayslett JP. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105 Pt 2:1173-6, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000161811.02155.68>.
- Rodrigo N, Hocking S. Transient diabetes insipidus in a post-partum woman with pre-eclampsia associated with residual placental vasopressinase activity. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-18-0052>, 18-0052.
- Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1211-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.027>.

Gerry George Mathew^{a,*}, Sharmila Ganesan^b

^a Associate Professor, Department of Nephrology, SRM Medical College Hospital and Research Centre, Kattankulathur, Chengalpattu 603203, Tamil Nadu, India

^b Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology, Chettinad Academy of Research and Education, Chettinad Health City, SH 49 A, Kelambakkam 603103, Tamil Nadu, India

* Corresponding author.

E-mail address: gerrygeorge007@gmail.com (G.G. Mathew).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.05.008>

A propósito de un caso de exceso aparente de mineralocorticoides, con clínica nefrológica y neurológica desde el nacimiento, y con nueva variante probablemente patogénica en gen HSD11B2

A case report of apparent mineralocorticoid excess, with nephrological and neurological symptoms since birth, and with a new probably pathogenic variant in HSD11B2 gene

El exceso aparente de mineralocorticoides (EAM) es una forma rara de pseudohiperaldosteronismo caracterizada por hipertensión precoz, hipopotasemia, alcalosis metabólica, niveles bajos de renina y aldosterona, debido a baja o nula actividad de la enzima 11-beta-HSD2¹.

Varón que, tras cesárea a término, precisa reanimación cardiopulmonar avanzada. Percentil de peso de recién nacido

menor de 3. Padres sanos, no consanguíneos. Presenta hipertensión pulmonar severa neonatal. Al sexto día aparecen mioclonías y signos electroencefalográficos epileptiformes, por lo que recibe fenobarbital. Tensión arterial elevada, iniciándose tratamiento con nifedipino en la primera semana de vida. Ante los signos de insuficiencia cardiaca, se añade digoxina, furosemida y potasio a los 18 días.



A los 13 y 18 meses presenta crisis en contexto de fiebre. A los 16 meses, la hipopotasemia mantenida (K 2,2 mEq/l) con alcalosis metabólica (pH 7,49, HCO₃ 33,1 mmol/l y EB 10,5 mmol/l) e hipertensión arterial con inhibición de la renina plasmática (0 ng/ml/h) y la aldosterona (22 pg/ml), hacen sospechar de síndrome de Liddle (SL), por lo que se inicia tratamiento con amilorida. A los 19 meses sufre una primera crisis afebril, pautándose ácido valproico, a pesar de lo cual a los 22 meses aumenta la frecuencia y el tipo de crisis. Se sospechó espectro del síndrome de Dravet y se añadió topiramato remitiendo las crisis.

A los 11 años, se realiza estudio genético detectándose una variante en heterocigosis p.Glu197Lys (c.589G>A) en el exón 3 del gen SCNN1G, uno de los más frecuentemente asociados al SL¹. Este cambio nucleotídico había sido descrito previamente como una variante asociada al desarrollo del SL con herencia autosómica dominante. La madre, asintomática hasta la fecha, es portadora de la variante. En una revisión realizada posteriormente en bases de datos (LOVD, ClinVar, VarSome) esta variante se clasifica como benigna.

A los 16 años, se amplía el estudio, con exoma-tríos, en el que se identifica variante en homocigosis en el gen HSD11B2 c.176..196delinsTCCAGCC; p.(Ala59Valfs*28) en el exón 1 del cromosoma 16q22. La presencia de variantes en HSD11B2 se asocia, con un patrón de herencia autosómico recesivo, al EAM^{1,2}. Dicha variante no ha sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos poblacionales (gnomAD) y se clasifica como «probablemente patogénica». Los padres son portadores de la mutación.

También se detecta variante en hemocigosis en el gen TBC1D8B c.126dupC; p.(Thr43Hisfs*9) en el cromosoma Xq22 asociada al síndrome nefrótico tipo 20, probablemente patogénica, sin presentar clínica que se corresponda³.

Precisó asociar amlodipino a los 12 años, con aumento progresivo de las dosis, sustituyéndose, tras el diagnóstico genético, amilorida por espironolactona. Las últimas ecografías muestran riñones hiperecogénicos, con disminución de la diferenciación corticomedular, sin litiasis. Presenta de forma intermitente calciuria en límites altos, por lo que se valorará inicio de tiazidas. Durante el seguimiento se evidencia adecuado desarrollo de la talla, pero el peso y el perímetro cefálico tanto al nacimiento como en los primeros meses de vida se encuentran por debajo del percentil 3. Con 17 años, precisa seguimiento en nefrología, neurología (discapacidad intelectual, trastorno del lenguaje y disfunción ejecutiva) y cardiología (insuficiencia aórtica leve y ectasia de raíz aórtica).

Revisando la literatura, Leventoglu et al.^{4,5} describen un caso en una paciente con EAM que asocia, como en nuestro caso, bajo peso al nacimiento y problemas cardiológicos. Su paciente presenta también rasgos dismórficos identificándose una variante patogénica en el gen SMARCA4 compatible con el síndrome de Coffin-Siris. Nuestro paciente no asocia rasgos dismórficos en la exploración, ni tiene variante patogénica en el gen SMARCA4.

Hasta la fecha se han descrito poco más de un centenar de casos de EAM, con más de 50 variantes distintas en el gen HSD11B2⁶. La mayoría se sitúan en los exones 3, 4 y 5, pero en nuestro paciente se encuentra en el exón 1. La diferente

presentación clínica y analítica es posible por la presencia de una forma clásica y una no clásica^{7,8}.

No se ha visto asociación entre el SL, el EAM y el desarrollo de epilepsia, pero sí hay un caso descrito de variante en el exón 5 del gen HSD11B2 y crisis⁹.

A pesar de que la abolición de la 11-beta-HSD2 conduce a un metabolismo alterado del cortisol y disminución de sus metabolitos urinarios², los pacientes con EAM pueden tener una concentración de cortisol sérico normal, ya que su vida media prolongada puede provocar una baja secreción de cortisol por la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal⁶. Nuestro paciente presentaba niveles de cortisol normales (8,79-14,6 µg/dl). No disponemos de datos de cortisona ni de metabolitos urinarios.

Como tratamiento¹⁰ se usan amilorida, triamterene, espironolactona o eplerenona y, en ocasiones, dexametasona. Pueden requerir inicialmente potasio. Se recomienda usar tiazidas si hay hipercalcemia o nefrocalcinosis.

Es necesario el seguimiento multidisciplinar de los pacientes complejos, y replantearse el diagnóstico ante los cambios evolutivos. En la actualidad los estudios genéticos adecuadamente interpretados pueden aportar diagnósticos etiológicos permitiendo un tratamiento precoz para mejorar la evolución de los pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodriguez Soriano J. Tubulopatías renales hereditarias: de la clínica a la biología molecular. *Nefrología*. 2003;23:77-8.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkilä H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet*. 1995;10:394-9, <http://dx.doi.org/10.1038/ng0895-394>.
- Kampf LL, Schneider R, Gerstner L, Thünauer R, Chen M, Helmstädter M, et al. TBC1D8B Mutations Implicate RAB11-Dependent Vesicular Trafficking in the Pathogenesis of Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:2338-53, <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2019040414>.
- Leventoglu E, Döğer E, Büyükkaragöz B, Nalçacı S, Öner G, Alpman BN, et al. Late onset hypertension in a child with growth retardation: Questions. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2337-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05491-8>.
- Leventoglu E, Döğer E, Büyükkaragöz B, Nalçacı S, Öner G, Alpman BN, et al. Late-onset hypertension in a child with growth retardation. Answers. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2341-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05510-8>.
- Lu YT, Zhang D, Zhang QY, Zhou ZM, Yang KQ, Zhou XL, et al. Apparent mineralocorticoid excess: Comprehensive overview of molecular genetics. *J Transl Med*. 2022;20:500, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03698-9>.
- Li A, Tedde R, Krozowski ZS, Pala A, Li KX, Shackleton CH, et al. Molecular basis for hypertension in the "type II variant" of apparent mineralocorticoid excess. *Am J Hum Genet*. 1998;63:370-9, <http://dx.doi.org/10.1086/301955>.

8. Ulick S, Kodama T, Gunczler P, Zanconato G, Ramirez LC, Wolfgang R, et al. A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:757-64, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-49-5-757>.
9. Yadav M, Aditi S, Hari P, Bagga A. Impaired Distal Tubular Acidification Renal Cysts and Nephrocalcinosis in Monogenic Hypertension. *Indian J Pediatr.* 2021;88:579-81, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03516-4>.
10. Young WF. Apparent mineralocorticoid excess syndromes (including chronic licorice ingestion). En: UpToDate, Sterns RH (Ed), UpToDate, Forman JP [accessed 10 Jan 2024] Available from: https://www.uptodate.com/contents/apparent-mineralocorticoid-excess-syndromes-including-chronic-licorice-ingestion?search=mineralocorticoid%20excess%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E120&usage_type=default&display_rank=1

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Sección de Nefrología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Sección de Genética Clínica, Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Sección de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristinahernandeztejedor@gmail.com (C. Hernández Tejedor).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.05.011>

Cristina Hernández Tejedor^{a,*}, Yolanda Romero Salas^b,
María Dolores Miramar Gallart^c,
Alberto José Bríngola Moñux^a, María José Sánchez Malo^a
y José Luis Peña Segura^d

Q fever as a cause of fever of unknown origin in a patient on hemodialysis

Fiebre Q como causa de fiebre de origen desconocido en un paciente en hemodiálisis



Dear Editor,

Q fever is a worldwide zoonosis caused by *Coxiella burnetii* acquired mainly by inhalation.¹ Clinical manifestations of acute Q fever include self-limited flu-like illness, pneumonia, and mild hepatitis. Chronic infection usually presents as a culture-negative endocarditis, but other uncommon forms of persistent focalized infection and secondary non-Hodgkin lymphoma are also possible.^{2,3}

We present the case of a 70-year-old man with a history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and chronic ischemic dilated cardiomyopathy. The patient was also being monitored by Hematology due to a monoclonal gammopathy of undetermined significance and had stage V chronic kidney disease, secondary to mesangiocapillary glomerulonephritis with heavy chain deposition. A Quantiferon-TB Gold plus had been performed with positive results and therefore he had been taking rifampicin 600 mg QD for 4 months as treatment for latent tuberculous infection. Regarding the immunosuppressive treatment, in December 2022 the patient received induction treatment with methylprednisolone pulses and a single Rituximab dose, due to progressive kidney failure. He finally started chronic hemodialysis program 2 days/week through a tunneled central venous catheter at the end of December 2022. A blood test in January 2023 revealed low IgG (488 mg/dL) with normal IgM and IgA levels.

In April 2023, he consulted after a hemodialysis session complaining of general malaise, impaired mobility, pain in the

right hypochondrium and moderate fevers for 2 weeks. The analytical findings suggested an infectious process: C-reactive protein (CRP) 364 mg/L, procalcitonin 1.71 ng/mL, leukocytosis 19,200/mm³, Hb 11.9 g/dL, LDH 300 U/L, GGT 211 U/L, ferritin 1452 ng/mL. He was referred to the emergency department (ED) where an abdominal ultrasound and CT scan were performed, describing multiple small nodular liver images, with a hypodense center and ring enhancement, suggestive of microabscesses. Chest-X ray was normal. The patient was then admitted to our Infectious Diseases Unit and antibiotics stopped. Initial microbiological and analytical results are included in [Table 1](#). After all these diagnostic proceedings yielded no result, a liver biopsy was performed. The patient was sent home pending results and he felt much better without any antimicrobial being started. CRP and procalcitonin declined spontaneously and the patient remained on close monitoring as an outpatient.

6 weeks thereafter (June 2023) the patient visited the ED again complaining of right hypochondrium pain, general discomfort, hematuria, and low-grade fever. Blood CRP was >480 mg/L and procalcitonin 6.73 ng/mL. He was readmitted to our Infectious Diseases Unit again. Second abdominal CT was carried out with similar results than the first one. [Table 1](#) shows all microbiological results.

The patient was diagnosed of Q fever based on serological results and the result of the liver biopsy ([Fig. 1](#)). According to this, doxycycline was started (100 mg BID for 28 days). He became afebrile, and another blood analysis had normal para-