

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN BARR.

María Laura Alves (1), Brayan Infante (2), Pedro Blanco (3), Mariana Stanchieri (4)

Recibido: 19/03/2024
Aceptado: 15/05/2024

RESUMEN

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), se define como el aumento anormal o inadecuado de la hormona antidiurética (ADH) en respuesta a una variación de la volemia y / o de la osmolaridad plasmática. Tiene etiología diversa, incluyendo causas infecciosas, aunque poco frecuentes. Se presenta el caso de escolar masculino de 6 años de edad, quien cursó con clínica de 10 días de evolución caracterizada por edema bpalpebral matutino, fiebre de difícil manejo, odinofagia y malestar general; con hallazgos al examen físico de edema bpalpebral, faringitis, adenopatías generalizadas y visceromegalias; paraclínicos con leucocitosis a expensas de linfomonocitosis, trombocitopenia, hiponatremia, osmolaridad urinaria aumentada y serologías para virus de Epstein-Barr (VEB) positiva; por lo que se concluyó como presentación de SIADH desencadenado por etiología infecciosa viral. Es fundamental tener presente la posible asociación de SIADH y patologías infecciosas para hacer diagnóstico precoz y manejo adecuado.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 30 - 32

Palabra Clave: Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH, Infecciones por Virus de Epstein-Barr, Hiponatremia.

SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIDIURETIC HORMONE SECONDARY TO EPSTEIN BARR VIRUS INFECTION.

SUMMARY

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is defined as the abnormal or inappropriate increase in antidiuretic hormone (ADH) in response to a variation in plasma volume and/or osmolarity. It has diverse etiology, including infectious causes, although rare. The case of a 6-year-old male schoolboy is presented, who had a 10-day history of symptoms characterized by morning double-eyelid edema, difficult-to-manage fever, odynophagia, and general malaise; with physical examination findings of bpalpebral edema, pharyngitis, generalized lymphadenopathy and visceromegaly; paraclinical with leukocytosis at the expense of lymphomonocytosis, thrombocytopenia, hyponatremia, increased urinary osmolarity and positive serologies for Epstein-Barr virus (EBV); Therefore, it was concluded as a presentation of SIADH triggered by viral infectious etiology. It is essential to keep in mind the possible association of SIADH and infectious pathologies to make early diagnosis and appropriate management.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 30 - 32

Keywords: Syndrome of Inappropriate ADH Secretion, Epstein-Barr Virus Infections, Hyponatremia

INTRODUCCIÓN

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), se define como el aumento anormal o inadecuado de la hormona antidiurética (ADH) en respuesta a una

variación de la volemia y/o de la osmolaridad plasmática; dando como resultado hiponatremia dilucional, disminución de la osmolaridad sérica y aumento de la osmolaridad urinaria; produciendo activación de mecanismos natriuréticos y por ende la excreción urinaria de sodio (1).

La etiología de este síndrome es diversa, abarca desde causas relacionadas con alteraciones del sistema nervioso central (SNC), neoplasias, causas hereditarias, farmacológicas e infecciosas (1).

La clínica dependerá de la gravedad y la velocidad de instauración de la hiponatremia; pudiendo cursar asintomáticos, presentar clínica inespecífica como náuseas, vómitos, irritabilidad o cefalea; hasta síntomas neurológicos importantes, como convulsiones, obnubilación, signos de hipertensión intracraneal y coma (1).

El diagnóstico incluye una historia clínica detallada, con examen físico exhaustivo y pruebas de laboratorio que incluyan concentraciones séricas y urinarias de electrolitos y osmolaridad sérica y urinaria; ya que principalmente en estos pacientes se encuentra: hiponatremia (< 130 mEq/l), osmolaridad sérica disminuida (< 270 mOsm/kg) y osmolaridad urinaria aumentada (> 300-500 mOsm/kg) (2).

El tratamiento se basa en la resolución de la causa subya-

- (1) Especialista en Puericultura y Pediatría. Adjunto de la Consulta de Atención Primaria en Pediatría del Ambulatorio Docente Asistencial. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Teléfono: 0416-6152713. Correo electrónico: marialauraalves0706@gmail.com ORCID: 0000-0002-6611-4022
- (2) Especialista en Puericultura y Pediatría. Adjunto de la Consulta de Atención Primaria en Pediatría del Ambulatorio Docente Asistencial. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Teléfono: 0424-2508965. Correo electrónico: brayan.infante@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1801-8498
- (3) Especialista en Puericultura y Pediatría. Nefrólogo pediatra. Adjunto del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Teléfono: 0412-6183037. Correo electrónico: pantonio19@gmail.com ORCID:00900611025125
- (4) Especialista en Puericultura y Pediatría. Infectólogo pediatra. Adjunto de Sección de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Teléfono: 0414-3723525. Correo electrónico: maristan1701@hotmail.com. ORCID:0000-0002-1157-5761

Autor correspondiente:

María Laura Alves. Telf: 0416-6152713.

Correo: marialauraalves0706@gmail.com

cente, restricción hídrica y aumento de los aportes de sodio; en algunos casos es necesario el uso de antagonistas de vasopresina. En general es un proceso autolimitado y los síntomas desaparecen al revertirse la causa (2).

Por su parte, la mononucleosis es una infección sistémica producida en el 90 % de los casos por el virus de Epstein-Barr (VEB), frecuente en niños y adolescentes, cuya prevalencia incrementa con la edad. Se presenta con síntomas que incluyen la tríada clásica (fiebre, adenopatías y odinofagia) acompañados de malestar general, astenia, cefalea, mialgias; y signos clínicos como faringitis, linfadenopatías, enantema palatino y hepatoesplenomegalia (3).

El diagnóstico se basa en la presencia de signos, síntomas clínicos típicos y pruebas de laboratorio con hallazgos de linfomonocitosis y presencia de linfocitos atípicos y en algunos casos incluso trombocitopenia, así como pruebas serológicas confirmatorias como la determinación de anticuerpos específicos contra el VEB (2,3).

La mayoría de los cuadros se resuelven de forma espontánea en un período de 2 a 3 semanas; ocasionalmente puede presentarse complicaciones que pueden afectar los distintos sistemas en especial el sistema nervioso central e incluso llegar a presentarse como síndromes linfoproliferativos (2,3).

CASO CLÍNICO

Escolar masculino de 6 años de edad, natural y procedente de Distrito Capital, quien inició enfermedad actual el 07 de enero de 2023, cuando presentó aumento de volumen bpalpebral bilateral, de inicio matutino. A las 24 horas, se asoció al cuadro clínico episodios febriles cuantificados en 39° C, de difícil manejo, odinofagia, tos no productiva y cefalea holocraneana de leve intensidad, que persistió durante 10 días, motivo por el cual acude a facultativo de su localidad quien indicó paraclínicos que reportaron leucocitosis (31.800 10³/μL), trombocitopenia (24.800 10³/μL) y aumento de la LDH (1.620 U/L), por lo que fue referido al Hospital Universitario de Caracas, donde posterior a evaluación se decidió su ingreso.

Al examen físico presentó edema bpalpebral bilateral que no limitaba apertura ocular, faringe eritematosa con hipertrofia de amígdalas no congestivas, rinorrea hialina anterior moderada, adenopatías de 1,5 cm de diámetro, blandas, móviles, no adheridas a planos profundos en región laterocervical bilateral y otras de 0,5-1 cm de diámetro de mismas características en región submandibular, retroauricular, axilar e inguinal; abdomen doloroso a la palpación superficial y profunda en ambos flancos con hígado palpable a 6 cm por debajo de reborde costal derecho, bazo palpable Boyd 2.

Exámenes paraclínicos reportaron glóbulos blancos 31.800 10³/μL, neutrófilos 29 %, linfocitos 63 %, monocitos 8 %, hemoglobina 13 g/dL, plaquetas 24.800 10³/μL, urea 7,4 mg/dL, creatinina 0,46 mg/dL, LDH 1.620 U/L. Uroanálisis: color amarillo, ligeramente turbio, densidad 1030, pH 6, pro-

teínas trazas, resto de química negativo. Leucocitos 0-2x_C, células planas 4-6x_C, bacterias escasas, mucina escasa. Ultrasonido abdominal: hepatoesplenomegalia. En vista de clínica, hallazgos al examen físico y paraclínicos se decidió ingresar al paciente bajo diagnóstico de síndrome febril prolongado y adenomegálico en estudio. Es evaluado por nefrología pediátrica por evidenciarse edema bpalpebral bilateral de inicio matutino, se realizan pruebas de funcionalismo renal, las cuales reportaron: sodio sérico 128 mEq/L, sodio urinario 51,7 mEq/L, ácido úrico en orina 78,9 mmol, creatinina en orina 30 mg/dL; con FENa en 0,62 % y osmolaridad urinaria: 875; resultados compatibles con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). Se indicó dieta con aumento de la ingesta de sodio y control de paraclínicos en 48 horas; lo cuales reportaron en comparación con los de ingreso descenso de glóbulos blancos (4.370 10³/μL) y aumento de las plaquetas (194.000 10³/μL), creatinina de 0,99 mg/dL, ácido úrico 2,0 mg/dL, sodio en 135 mg/dL, ácido úrico en orina 58,4 mg/dL y creatinina en orina 91,8 mg/dL; por lo que se ajusta dieta a normosódica.

Dentro de protocolo de estudio de síndrome febril prolongado y adenomegálico con paraclínicos a predominio de linfomonocitosis se solicitó evaluación por servicio de hematología, quienes realizaron frotis de sangre periférica, donde evidenciaron linfocitos reactivos, motivo por el cual realizaron aspirado de médula ósea, resultado negativo, así mismo, se solicitaron serologías virales para CMV IgM 0,6 (Negativo < 0,9) e IgG 2,57 (Positivo: > 1,1), y para VEB: IgM 1,58 (Positivo > 1,1) e IgG 1,4 (Positivo > 1,1); concluyendo como diagnóstico etiológico mononucleosis infecciosa por virus Epstein-Barr; paciente egresó el 27 de enero de 2023 luego de haber permanecido 48 horas afebril y en buenas condiciones con seguimiento por consulta de infectología y nefrología pediátrica.

DISCUSIÓN

El SIADH es una entidad clínica heterogénea caracterizada por hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria inadecuadamente elevada y natriuresis alta, por su parte, la infección por virus de Epstein Barr, posee una sintomatología variable, siendo lo más frecuente fiebre, faringitis, astenia y adenomegalias, en raras ocasiones, presenta otro tipo de manifestaciones o complicaciones (1,2); clínica similar a la presentada por el paciente donde hubo fiebre prolongada, adenopatías, faringitis y hepatoesplenomegalia, por otro lado, solo presentó edema desde el punto de vista clínico en relación con el SIADH, a diferencia de la mayoría de los casos reportados en la literatura, donde se ponen de manifiesto alteraciones neurológicas de diversa gravedad, incluyendo encefalitis, pudiendo llegar incluso hasta el coma (4-7).

Se pudo establecer el diagnóstico de SIADH por paraclínicos con hiponatremia, aumento de ácido úrico y sodio en orina, elevación de la osmolaridad urinaria con disminución

de la fracción excretada de sodio en orina; hallazgos que son compatibles con lo descrito en la literatura consultada (4,5,8,9).

Se ha descrito en la literatura la aparición de SIADH de forma infrecuente, secundaria a la infección por virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, y más recientemente en infección por virus SARS-CoV-2 (4-7); así como otras complicaciones asociadas a este último como síndrome de Guillain-Barré y poliradiculoneuritis (4,8). El mecanismo fisiopatológico de producción de este evento no está del todo claro, sin embargo, se postula que guarda relación con la permanencia del virus en las neuronas asociadas a la vía neurológica implicada en la secreción de hormona anti-diurética (5).

Con respecto al manejo del paciente presentado, fue conservador, puesto que, con la instauración de dieta con aumento en el aporte de sodio, control de líquidos y electrolitos, los síntomas remitieron en pocos días, teniendo el paciente una evolución satisfactoria. En la literatura se describen como medidas terapéuticas tales restricción hídrica e ingesta oral elevada de sodio; dejando el uso de solución hipertónica al 3% y antagonistas de vasopresina para aquellos casos severos (5).

También se han descrito compromiso de otros órganos y sistemas, principalmente el sistema respiratorio, expresado como distrés respiratorio, así como del sistema cardiovascular, cuya principal manifestación fue pericarditis, ambas entidades asociadas a mononucleosis y SIADH (12).

Cabe acotar que es difícil establecer una comparación entre los pacientes presentados en la literatura con el del presente caso, puesto que no se hallaron casos descrito en población pediátrica.

CONCLUSIONES

El SIADH puede ser causado por múltiples etiologías; siendo las infecciosas unas de las menos frecuentes. En el presente caso se pudo corroborar la relación entre dicho síndrome y la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr; pudiendo considerar el presente reporte como uno de los primeros descritos en relación a ambas entidades clínicas, dando lugar a una nueva posibilidad de estudio y consideración diagnóstica ante estos pacientes, lo cual permite el manejo oportuno y precoz de los mismo, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y sus posibles complicaciones a nivel neurológico y renal.

REFERENCIAS

1. Martínez Antón A, Collado Caparrós JF. Protocolo de diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética y síndrome pierde sal cerebral. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2021; 1: 653-670. [citado el 18 de junio de 2023] disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/45_diabetes_insipida_s_secrecion_inadecuada_s_pierdesal.pdf.

2. Moritz M. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin N Am*. 2019; 66: 209-226 [citado el 18 de junio de 2023]. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395518301408?via%3Dihub>.
3. Fugl A, Lykkegaard C. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *Fugl and Andersen BMC Family Practice*. [Internet] 2019; 20: 62 [citado el 18 de junio de 2023]. disponible en: <https://bmcpri-care.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-019-0954-3>.
4. Kawada J, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, et al. updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *International Journal of hematology*. [Internet] 2023;118: 568-576 [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10615970/pdf/12185_2023_Article_3660.pdf.
5. Ahmadzadeh A, Nazarpour S, Jandaghi E. Syndrome of Inappropriate secretion of Antidiuretic hormone and severe thrombocytopenia in an Immunosuppressive systemic lupus erythematosus Patient: A case report. *Rheumatology research*. [Internet] 2021; 6(2) [citado el 18 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.rheumres.org/article_140894.html.
6. Wang CC, Shiang JC, Chen JT, Lin SH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with localized herpes zoster ophthalmicus. *J Gen Intern Med*. 2011; 26(2): 216-220 [citado el 15 de julio de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-010-1517-4>
7. Grajecki DS, Haas CS, Hubold C, Lehnert H. Successful treatment of eBv-associated sIADh with v2 receptor antagonist. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2013, 3: 7-9.
8. Uddin Chowdhury MR, Shanzida Akter K, Moksedul Moula M, Anwarul Kabir M, Islam Bhuiyan S, Chandra Das B. COVID-19 presented with syndrome of inappropriate Adh secretion (SIADH): A case report from Bangladesh. *Respir Med Case Rep*. 2020; 31: 101-102. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101290
9. Rademakers RP, Verkijk A, van Hoogenhuijze J, de Graaf P. Polyradiculoneuritis and inappropriate Adh secretion in infectious mononucleosis. *Neth J Med*. [Internet]. 1990; 36(5-6): 252-254 [citado el 15 de julio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2395492/>
10. McKendall RR, Sadiq SA, Calverley JR. Unusual manifestations of Epstein-Barr virus encephalomyelitis. *Infection*. 1990; 18(1): 33-35 [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01644180>
11. Mouallem M, Friedman E, Rubinstein E. Inappropriate antidiuretic hormone secretion with infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 1984; 311(4): 262 [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm198407263110421>
12. Bruyn GA, Schelfhout IJ. Transient syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with infectious mononucleosis and pure red cell aplasia. *Neth J Med*. 1986; 29(5): 167-196 [citado el 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3086760/>