

## ACIDOSIS TUBULAR RENAL SECUNDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. REPORTE DE UN CASO

Dres. Alejandro Balestracci<sup>1</sup>, Marcela Boscardin<sup>2</sup>, Liliana Briones<sup>1</sup>

### INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos de compromiso renal se observan entre el 40 al 80% de los pacientes<sup>1</sup>. Si bien el LES es reconocido como causa de acidosis tubular renal (ATR) son escasos los reportes pediátricos con esta asociación<sup>1-3</sup>. Nuestro objetivo es presentar un paciente con ATR distal secundaria a LES, revisar su diagnóstico, fisiopatología y respuesta al tratamiento.

### CASO CLINICO

Paciente de 15 años y 10 meses, sexo femenino, internada por astenia, fiebre intermitente, poliartalgias y pérdida de peso de 3 meses de evolución. Al ingreso se encontraba en regular estado general, pesaba 34.6 kg y presentaba alopecia frontal, exantema eritematopapular con centro purpúrico en tronco y miembros, eritema malar en alas de mariposa, úlceras en mucosa oral, queilitis, artritis en muñecas y rodillas y temblor fino postural. Signos vitales: temperatura 39°C, frecuencia cardíaca 130 por minuto, frecuencia respiratoria 30 por minuto, tensión arterial 110/50 mmHg. Normohidratada, auscultación cardíaca y respiratoria normales, ausencia de linfadenopatías y visceromegalias. Diuresis conservada sin edemas.

Laboratorio al ingreso: glóbulos blancos 2.800 mm<sup>3</sup>, hemoglobina 7.6 g/dl, hematocrito 25.3 %, plaquetas 124.000 mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación 51 mm/h, pH venoso 7.27, bicarbonato 16.7 mEq/l, exceso de bases -8.9 mEq/l, sodio 135 mEq/l, potasio 2.9 mEq/l, cloro 110 mEq/l, urea 30 mg/dl, creatinina 0.8 mg/dl, calcio 7 mg/dl, fósforo 3.4 mg/dl, magnesio 1.6 mg/dl, ácido úrico 1.8 mg/dl, FAL 155 UI/l, GOT 32 UI/l, GPT 37 UI/l, LDH 620 UI/l (normal < 415 UL/l), CPK 25 UI/l (normal < 200 UI/l), aldolasa 1.8 mg/dl (normal < 7.2 mg/dl), proteínas totales 5.5 mg/dl, albúmina 2.15 g/dl, gammaglobulina 1.88 g/dl, colesterol 350 mg/dl, triglicéridos 281 mg/dl.

Orina: pH 8, densidad 1010, sedimento: leucocitos 15 por campo y hematíes 20 por campo. Orina de 24 hs: proteinuria 34 mg/kg/día, sodio 12 mEq/l, potasio 16 mEq/l y cloro 16 mEq/l. GAP urinario positivo Clearance de creatinina 70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Los resultados de laboratorio permitieron diagnosticar ATR distal, por lo comenzó tratamiento con citrato de potasio (5 mEq/kg de citrato y 5 mEq/kg de potasio) con lo que normalizó el medio interno.

Se indicó ceftriaxone 50 mg/kg/día y con sospecha de enfermedad inflamatoria sistémica se amplió el estudio con: C3 72 mg/dl (VN 115 ± 20), C4 18 mg/dl (VN 24 ± 6), FAN positivo 1/200, AntiDNA negativo, Sm positivo, Rnp positivo, Rib-Po positivo. Prueba de Coombs directa positiva ++. Radiografía de tórax, ecocardiograma y fondo de ojo normales. Ecografía abdominal

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica, Trelew. Chubut

normal, riñones con hiperecogenicidad medular compatible con nefrocalcinosis y litos pequeños en ambos senos renales de 5-6 mm. Electroencefalograma normal y tomografía axial computada de cerebro con moderada atrofia cortical. Serologías para HIV, toxoplasma, chagas, Epstein Barr, citomegalovirus, sífilis, herpes, rubéola y hepatitis A, B y C negativas. Hemocultivos negativos. Se realizó biopsia renal.

Se descartó proceso infeccioso por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico y por la presencia de eritema malar, úlceras orales, artritis, compromiso renal, pancitopenia, FAN y anti Sm positivos se diagnosticó LES. Inició tratamiento con meprednisona 2 mg/kg/día. Posteriormente presentó alucinaciones visuales y auditivas por lo que se realizó RMN que mostró imágenes focales subcorticales frontales bilaterales compatibles con desmielinización o angeítis.

En la biopsia renal se observó incremento de matriz y células mesangiales con burbujas en las membranas basales capilares. Atrofia tubulointersticial leve y sector vascular normal. Inmunofluorescencia: depósitos de IgG y C3 en mesangio y membrana basal capilar, IgM en mesangio, IgA y fibrinógeno negativos. El diagnóstico fue glomerulopatía membranosa lúpica estadio I-II.

Se agregó al tratamiento esteroideo ciclofosfamida 2 mg/kg/día y enalapril 0.2 mg/kg/día. Mejoró el compromiso sistémico, normalizó el filtrado glomerular y negativizó la proteinuria. El compromiso tubular persistió en la evolución presentando 2 años después del diagnóstico una internación por acidosis con hipokalemia grave sintomática por haber suspendido el citrato de potasio por intolerancia gástrica.

Continuó el seguimiento en su provincia de origen.

## DISCUSION

El término ATR se aplica a un grupo de defectos en la reabsorción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), en la excreción de hidrógeno ( $\text{H}^+$ ), o ambos. En función de los hallazgos fisiopatológicos y clínicos las ATR han sido clasificadas en cuatro categorías: proximal o tipo 2, distal o tipo 1, mixta o tipo 3 e hiperkalémica o tipo 4. Cada una puede ocurrir por numerosas causas tanto hereditarias como adquiridas<sup>1,4,5</sup>.

En la ATR distal existe un defecto en la excreción de  $\text{H}^+$  en el conducto colector medular y cortical, esto determina una menor excreción urinaria de ácido (en forma de amonio y acidez titulable) y una menor reabsorción de bicarbonato en el túbulo distal. La incapacidad para excretar  $\text{H}^+$  sumado a la pérdida de bicarbonato causan acidosis metabólica hiperclorémica<sup>1,4,5</sup>.

El defecto en la excreción urinaria de  $\text{H}^+$  se manifiesta por incapacidad de disminuir el pH de orina adecuadamente en presencia de acidosis, siendo mayor a 5.5 (inapropiadamente elevado) para la acidemia del paciente<sup>1,4,5</sup>.

El anión GAP urinario ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ ) en esta situación clínica es positivo. El  $\text{Cl}^-$  urinario refleja la excreción de amonio, por lo que el GAP urinario se usa como método indirecto para calcular su excreción. En pacientes con función tubular normal en situación de acidosis la excreción de  $\text{Cl}^-$  supera a la suma de los cationes ( $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ), por lo que el GAP urinario es negativo. En la ATR distal la incapacidad de secretar  $\text{H}^+$  determina una baja excreción de amonio pese a la acidosis, reflejado en una baja concentración de  $\text{Cl}^-$  urinario superada por la excreción de  $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ , por consiguiente el GAP urinario es positivo<sup>1,4,5</sup>.

Simultáneamente hay pérdida de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . La menor reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  produce pérdida de  $\text{Na}^+$  y contracción del líquido extracelular. A su vez, la mayor llegada de  $\text{Na}^+$  al túbulo distal junto con el hiperaldosteronismo secundario a la depleción de volumen estimulan la secreción de  $\text{K}^+$  con la consecuente hipokalemia<sup>1,4,5</sup>.

En síntesis el diagnóstico de ATR distal se basa en los siguientes hallazgos: 1) acidosis metabólica hiperclorémica, 2) pH urinario  $>5.5$  en acidosis, 3) GAP urinario positivo y 4) hipokalemia<sup>1,4,5</sup>.

El análisis de los datos de laboratorio de nuestra paciente permite reunir los cuatro criterios mencionados para llegar al diagnóstico de ATR.

El GAP se estima por la concentración en plasma del catión  $\text{Na}^+$  menos la suma de los aniones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  y su valor normal es de  $12 \pm 4$  mEq/l. Este valor normal debe corregirse en función de la acidosis (por cada 0.1 de descenso de pH por debajo de 7.35 se resta un punto) y de la hipoalbuminemia (por cada gr/dl de descenso de albúmina por debajo de 4 gr/dl se suman dos puntos) resultando un valor normal de GAP corregido de  $7 \pm 4$  por lo que nuestra paciente, cuyo GAP era de 8.3 mEq/l, presentaba acidosis metabólica con GAP plasmático normal. En la evaluación de la concentración plasmática de  $\text{Cl}^-$  (valor normal: 75% de la concentración de  $\text{Na}^+ \pm 2$ ) observamos un  $\text{Cl}^-$  esperado de 101 mEq/l menor al del paciente que era de 110 mEq/l, esto permitió caracterizar a la acidosis metabólica como hiperclorémica<sup>6,7,8</sup>.

Por otro lado la niña presentaba en situación de acidosis un pH urinario inapropiadamente elevado de 8 y un anión GAP urinario positivo de 12 mEq/l lo que refleja una inadecuada excreción de amonio y por lo tanto un defecto en la excreción de  $\text{H}^+$ .

Finalmente la presencia de hipokalemia (2.9 mEq/l) completa los criterios para el diagnóstico de ATR distal.

Otro hallazgo habitual en la ATR distal, también observado en nuestra paciente, es la presencia de nefrocalcinosis y/o litiasis. Estas alteraciones se explican por la hipercalciuria secundaria a la salida de calcio desde el hueso para taponar la carga ácida sostenida, sumado a la hipocitraturia y al pH alcalino que favorecen la precipitación de oxalato o fosfato de calcio<sup>1,9</sup>.

Distintos tipos de disfunción tubular han sido descritos en la nefritis lúpica e incluyen ATR tipo 1 y tipo 4, defectos en la excreción tubular de potasio, hipoaldosteronismo hiporreninémico y defectos en la capacidad de concentración<sup>3</sup>. Kozeny y colaboradores evaluaron 30 pacientes adultos con LES encontrando alteraciones de la función tubular en el 60% de los casos, sin embargo hay escasas comunicaciones pediátricas con esta asociación<sup>2,3,10</sup>.

El tiempo de aparición de la tubulopatía es variable, si bien en la mayoría de los casos se presenta luego del diagnóstico de LES han sido informados casos en que precede al desarrollo de la enfermedad<sup>2,3,11,12</sup>.

La causa de la disfunción tubular es desconocida. En algunos casos ha sido asociada con el grado de inflamación tubulointersticial. En la histología renal se observa compromiso tubulointersticial en el 50-70% de los pacientes lúpicos, sin embargo no se ha encontrado correlación entre la severidad de las anomalías tubulointersticiales y la presencia de disfunción tubular<sup>10,13</sup>.

La hipergammaglobulinemia también ha sido implicada como causa pero tampoco se observó correlación entre los niveles de gammaglobulina y la presencia de defectos tubulares<sup>10</sup>.

Por último se ha reportado la presencia de anticuerpos contra las células tubulares como factor causal, sin embargo Hataya investigó la presencia de dichos anticuerpos en una niña con LES y ATR con resultado negativo<sup>3</sup>. En el mismo sentido, Bastani et al detectaron en dos pacientes con LES y ATR la presencia de anticuerpos contra las células intercaladas pero no contra la bomba H<sup>+</sup>-ATPasa, por lo que el rol de los anticuerpos antitubulares en la patogenia de la ATR no está completamente definido<sup>14</sup>.

La respuesta al tratamiento es variable. En algunos pacientes la tubulopatía remitió con el tratamiento esteroideo probablemente por disminución de la inflamación tubulointersticial pese a

que, como ya fuera mencionado, otros estudios no encontraron correlación entre la severidad de las anomalías tubulointersticiales y la presencia de disfunción tubular<sup>2,10,15</sup>. Asimismo, una causa de la falta de respuesta de la ATR al tratamiento corticoideo es el desarrollo de nefrocalcinosis que contribuye al daño tubulointersticial irreversible<sup>11</sup>. Nuestra paciente, si bien en la muestra renal analizada presentaba atrofia tubulointersticial leve, también presentaba nefrocalcinosis lo que puede explicar la persistencia de la tubulopatía pese al tratamiento inmunosupresor.

En conclusión, la ATR secundaria a LES es infrecuente en pediatría, puede presentarse antes o después del desarrollo de la enfermedad, su fisiopatología es desconocida y la respuesta al tratamiento es variable. Teniendo en cuenta que el compromiso renal es uno de los mayores determinantes del pronóstico a largo plazo del LES, el diagnóstico y adecuado tratamiento de la ATR asociada puede contribuir a disminuir la morbi-mortalidad de estos niños<sup>16</sup>.

## REFERENCIAS

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology Fifth Edition. Lippincott, Williams & Wilkins. 2004.
2. Bagga A, Jain Y, Srivastava R et al. Renal tubular acidosis preceding systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:735-736.
3. Hataya H, Ikeda M, Ide Y et al. Distal tubular dysfunction in lupus nephritis of childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:846-849.
4. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis. *J AM Soc Nephrol* 2002; 13:2160-2170.
5. Rodríguez Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis – from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol*; 2000; 14:1121-1136.
6. Reppeto H. El diagnóstico de las alteraciones del equilibrio ácido-base desde la fisiología. *Arch Arg Pediatr* 1996; 94:345-350.
7. Ramirez J. Brecha aniónica plasmática. *Arch Arg Pediatr* 2005; 103: 51-56.
8. Rose B, Post T. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Quinta Edición. Marbán. 2002.
9. Zelikovic I. Renal tubular acidosis. *Pediatr Ann* 1995; 24:48-54.
10. Kozeny G, Bar W, Bansal V et al. Occurrence of renal tubular dysfunction in lupus nephritis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 891-895.
11. Li S, Liou B, Fang J et al. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: an analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology* 2005; 44:1176-1180.
12. Ter Meulen C, Pieters G, Huysmans F. Flaccid paresis due to distal renal tubular acidosis preceding systemic lupus erythematosus. *The Journal of Medicine*; 2002; 60 (1): 29-32.
13. Singh A, Ucci A, Madias N. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *AJKD* 1996; 27 (2): 273-278.
14. Bastani B, Underhill D, Chu N et al. Preservation of intercalated cell H<sup>+</sup>-ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (7):1109-1118.
15. Fang J, Chan Y. Systemic lupus erythematosus presenting initially as hydrogen ATPase pump defects of distal renal tubular acidosis. *Renal failure* 2000; 22 (4): 517-521.
16. Marks S, Shah V, Pilkington C et al. Renal tubular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:141-148.