

Acidosis tubular renal distal incompleta e inmovilización prolongada. A propósito de un paciente afecto de síndrome de Guillain-Barré

D. Hernández Marrero **, V. García Nieto *, S. Romero *, A. Torres **, A. García Medina *
y S. Hernández García *

* Departamento de Pediatría del Hospital Virgen de Candelaria. ** Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias.

RESUMEN

Es un hecho conocido la asociación de glomerulopatía y síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, no conocemos ningún caso donde se haya descrito una afectación tubular aislada.

Se presenta el caso de un niño afecto de síndrome de Guillain-Barré que presentó, durante su larga evolución, hipocaliemia y defecto de concentración urinaria. Tras los estudios funcionales tubulares realizados se diagnosticó de acidosis tubular distal incompleta e hipercalciuria resorptiva secundaria a la inmovilización por existir un frenaje de la función paratiroidea. Además, la biopsia renal demostró nefrocalcinosis y depósitos escasos de IgG en membranas tubulares con indemnidad glomerular.

Se discuten como posibles factores etiológicos la hipercalciuria constatada en dicho paciente y los probables mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia de esta polirradiculoneuritis.

Palabras clave: Síndrome de Guillain-Barré. Acidosis tubular renal distal incompleta. Hipercalciuria. Hipocaliemia.

INCOMPLETE RENAL TUBULAR ACIDOSIS AND EXTENDED IMMOBILIZATION. STUDY IN A PATIENT AFFECTED OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME

SUMMARY

There is a well known association between glomerulopathy and Guillain-Barré syndrome. However, to our knowledge, isolated tubular dysfunctions have not been described.

A 10 years old boy affected by Guillain-Barré syndrome, showed an urinary concentrating defect and hypokalemia. Tubular functions studies showed an incomplete renal distal tubular acidosis and resorptive hypercalciuria with suppressed PTH secondary to immobilization. A renal biopsy revealed

Recibido: 19-X-87.

En versión definitiva: 5-V-88.

Aceptado: 9-V-88.

Correspondencia: Dr. Domingo Hernández Marrero.
Urbanización Ifara 2, Fase Aceviño B.
38170 Santa Cruz de Tenerife.

nephrocalcinosis and scanty granular IgG deposits in the tubular basement membrane; glomeruli were essentially normal without Ig deposits.

The possible pathogenic role of hypercalciuria and immune mediated tubular injury in the tubular dysfunction of this patient are discussed.

Key words: *Guillain-Barré syndrome. Incomplete renal tubular acidosis. Hypercalciuria. Hypokalemia.*

Introducción

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuritis aguda caracterizada por una desmielinización segmentaria de las raíces nerviosas, cuya patogenia no está aún del todo esclarecida¹. Varios procesos, como el lupus eritematoso sistémico, las infecciones víricas y ciertas neoplasias, pueden ir seguidos de esta entidad, lo que denotaría la presencia de mecanismos inmunológicos como posibles responsables del sustrato patogénico².

Es un hecho conocido en la literatura la asociación de este síndrome con patología renal, y si bien lo hasta ahora documentado alude fundamentalmente a compromiso glomerular, no conocemos ningún caso que haga referencia a una posible lesión tubular.

Las formas clínicas de presentación descritas hasta el momento son: síndrome nefrótico², síndrome nefrótico agudo³⁻⁵, proteinuria no nefrótica⁶, hipertensión arterial^{6, 7}, glomerulonefritis membranosa⁸ e insuficiencia renal⁹.

Presentamos el caso de un paciente afecto de síndrome de Guillain-Barré que además presentó una acidosis tubular distal incompleta que debutó con hipocaliemia y déficit de concentración urinaria, atribuyéndose a la hipercalciuria que todo proceso inmovilizante comporta¹⁰.

Caso clínico

Paciente varón de diez años de edad que ingresa por un cuadro compatible con síndrome de Guillain-Barré en la UCI de nuestro centro. No presentaba antecedentes familiares de interés, y entre sus antecedentes personales sólo destacaba estar amigdalectomizado.

Durante su ingreso recibió tratamiento con corticoides intratecales, plasmaféresis y antibióticos, precisando ventilación asistida durante cuarenta días. Tras este período llamaba la atención a la exploración una marcada afectación neuromuscular con atrofias musculares universales, reflejos osteotendinosos abolidos, sensorio despejado, voz débil, movimientos deglutorios escasos, auscultación cardíaca normal, abundantes ruidos de secreciones a la aus-

cultación pulmonar y realizaba únicamente movimientos de supinación del antebrazo izquierdo. Pesaba 20,4 kg. y su talla era de 137 cm.

Se administró tratamiento vitamínico, complejos férricos orales y dieta hiperproteica, iniciándose seguidamente tratamiento rehabilitador.

Diez días antes de ser retirado del respirador se constató en varias ocasiones la existencia de hipocaliemia (2,65-3,05 mEq/l.), que se mantuvo inesperadamente baja a pesar de haber instituido una terapia sustitutiva, lo que nos indujo a estudiar con más detenimiento la función renal del paciente.

Exámenes complementarios

Natremia: 140 mEq/l. Kaliemia: 2,65-3,45 mEq/l. Calcemia: 10,5-10,8 mg/dl. Fosforemia: 3,07-3,8 mg/dl.

Magnesemia: 1,6-2,1 mg/dl. BUN: 4-10 mg/dl.

Cloremia: 104 mEq/l. Niveles de PTH: < 0,3 ng/ml.

Uricemia: 4-7,4 mg/dl. Bicarbonatemia: 22,7-27,5 mEq/dl.

Aldosterona plasmática: 30,7 ng/dl. (normal, 16,6 ± 11,9 ng/dl.).

Actividad de renina plasmática: 36,9 ng/ml/h. (normal, 1,9 ± 0,5).

Natriuria: 7,5-14,5 mEq/kg/día (normal, 1,58-3,74 mEq/kg/día).

Excreción fraccional de Na: 5,2 ml/100 ml. GFR (normal, < 1).

Kaliuria: 3,3-3,6 mEq/kg/día (normal, 0,79-1,31 mEq/kg/día).

Excreción fraccional de K: 58 ml/100 ml. GFR (normal, < 20).

Calciuria: 10,4 mg/kg/día (normal, < 4 mg/kg/día).

Uricosuria: 790-975 mg/día/1,73 m. (normal, < 800 mg/día/1,73 m.).

Magnesiuria: 3,8-4,3 mg/kg/día (normal, < 3,5 mg/kg/día).

Fosfaturia: 797-926 mg/día/1,73 m. (normal, < 1.000).

Citraturia: 133 mg/día (normal, 140-940 mg/día).

AMP cíclico: 0,77 mol/m/día (normal, 2,86 0,8 mol/m/día).

General de orina: pH = 7. Sedimento normal. Ausencia de proteinuria.

Pruebas de función renal

La osmolaridad urinaria máxima tras administración de DDVAP fue de 335 mOsm/kg.

Se efectuó una prueba de acidificación urinaria con cloruro amónico (100 mEq/m.), siendo el pH mínimo de 6,47 (acidez titulable, 7,84 mEq/min/1,73 m.; amonio, 32 mEq/min/1,73 m.; cociente amonio/AT, 4,08). Se repitió dicha prueba en dos ocasiones más, descendiendo el pH urinario a 5,75 y 5,76, respectivamente.

La diferencia de pCO₂ entre orina y sangre durante alcalinización urinaria (test de Halperin) fue de 56,5 mmHg. (normal, > 40 mmHg.).

Para estudiar el manejo renal del Na se realizó una sobrecarga hiposalina como la descrita originalmente por Chaimovitz, utilizando la metodología empleada por Rodríguez Soriano y cols.¹¹ En la tabla I se reflejan los valores basales y durante el tratamiento con indometacina e hidroclorotiazida.

En la urografía se objetivaron riñones aumentados de tamaño con poca definición del contraste.

La Rx de la mano izquierda demostró osteoporosis marcada.

Se practicó una biopsia renal percutánea que demostró la presencia de masas amorfas basófilas compatibles con depósitos cálcicos en el interior de los túbulos colectores, tejido conectivo peritubular y membranas basales peritubulares. Los glomérulos no presentaban alteraciones significativas y en la inmunofluorescencia se observaron depósitos débiles para IgG en algunos túbulos.

Evolución y tratamiento

Se instauró tratamiento, inicialmente, con cloruro potásico e hidroclorotiazida, no consiguiéndose disminuir la calciuria, por lo que se sustituyó posteriormente esta última por indometacina y solución de Shohl. Con ello se consiguió normalizar la kaliemia (3,5 mEq/l.) y mejorar discretamente la calciuria (8,7 mg/kg/día) y la osmolaridad urinaria máxima (470 mOsm/kg.). Al ser dado de alta, la deambulacion era dificultosa, aunque sin ayuda, y precisaba aún aporte oral de potasio. Tres meses después del alta, y realizando una actividad física normal, se comprobó una normalización de la bioquímica sanguínea y de las capacidades de concentración y acidificación urinarias (pH urinario mínimo, 4,86). En una ecografía renal practicada poco después no se objetivaron signos de nefrocalcinosis.

Discusión

La asociación de polirradiculoneuritis con glomerulonefritis y síndrome nefrótico es un hecho conocido en la literatura que ha sido atribuido a complejos inmunes circulantes^{3, 11, 12}. Desde poco después de la descripción de este síndrome salieron a la luz las primeras aportaciones sobre la existencia de glomerulonefritis en autopsias de casos con «polineuritis infecciosa aguda»¹³. Sin embargo, no es hasta la década de los sesenta cuando empieza a citarse con más asiduidad tal asociación. Leneman, en una am-

Tabla I. Sobrecargas hiposalinas efectuadas en condiciones basales y bajo tratamiento con tiazidas e indometacina

	Basal	Tiazidas	Indometacina	Controles normales*
Uosm, mOsm/kg.	65	87	80	54,1 ± 13,3
V, ml/100 ml. GF	22,7	11,1	18,9	17,2 ± 2,7
C _{osm} , ml/100 ml. GF	5,2	3,4	5,5	3,2 ± 0,7
C _{H₂O} , ml/100 ml. GF	17,5	7,6	13,4	14,0 ± 2,6
C _{Na} , ml/100 ml. GF	7,2	3,7	6,2	1,4 ± 0,4
C _K , ml/100 ml. GF	38,2	25,7	14,9	12,9 ± 5,2
C _{Cl} , ml/100 ml. GF	6,4	2,9	4,1	2,1 ± 0,7
C _{H₂O} + C _{Na} , ml/100 ml. GF	24,7	11,4	19,6	15,3 ± 2,6
C _{H₂O} + C _{Cl} , ml/100 ml. GF	23,9	10,6	17,4	15,9 ± 2,6
$\frac{C_{H_2O}}{C_{H_2O} + C_{Na}} \times 100, \%$	70,8	67,1	68,0	90,9 ± 3,3
$\frac{C_{H_2O}}{C_{H_2O} + C_{Cl}} \times 100, \%$	73,1	72,1	76,6	86,7 ± 4,1

Uosm = osmolaridad urinaria; V = volumen urinario; C_{osm} = aclaramiento osmolar; C_{H₂O} = aclaramiento de agua libre; C_{Na}, C_K, C_{Cl} = aclaramientos de sodio, potasio y cloro, respectivamente; C_{H₂O} + C_{Na}, C_{H₂O} + C_{Cl} = aporte distal de sodio y cloro, respectivamente; $\frac{C_{H_2O}}{C_{H_2O} + C_{Na}}$, $\frac{C_{H_2O}}{C_{H_2O} + C_{Cl}}$ = porcentaje de reabsorción distal de sodio y cloro, respectivamente.

* Controles normales, según Rodríguez Soriano y cols. (Renal handling of water and sodium in children with proximal and distal renal tubular acidosis. *Nephron* 25:193-198, 1980.)

plia revisión de 1.100 casos de polirradiculoneuritis, encuentra siete pacientes con uremia⁹ y en otros se había detectado la presencia de hipertensión arterial y albuminuria^{6, 7}. Rodríguez Iturbe y cols., por su parte, describen nueve casos confirmados histológicamente de glomerulonefritis aguda en asociación con el síndrome de Guillain-Barré⁴.

Por lo citado hasta ahora, y a la luz de los modelos experimentales efectuados en este síndrome, parece muy probable que alteraciones de la inmunidad pudieran jugar un papel patogénico importante^{1, 3, 15, 16}. Froelich y cols. describen un caso de glomerulonefritis a cambios mínimos y síndrome de Guillain-Barré, haciendo referencia a alteraciones de la inmunidad celular². Además, la mejoría en algunos casos tratados con plasmaféresis hace pensar en la influencia de los inmunocomplejos circulantes en la patogenia de la enfermedad.

Así pues, parece claro el papel que juegan las alteraciones inmunitarias en la patogenia de la afectación glomerular en el síndrome. Sin embargo, no conocemos ningún caso en la literatura donde se haga referencia a daño tubular renal extrapolando los citados mecanismos inmunológicos.

Se define la acidosis tubular renal distal incompleta como la incapacidad, en ausencia de acidosis sistémica, para disminuir el pH urinario por debajo de 5,5 en respuesta a una sobrecarga de cloruro amónico. En la tabla II se enumeran las principales situaciones clínicas causantes de la misma.

En nuestro caso se observó inicialmente una hipocaliemia y defecto de concentración urinaria junto a pH urinario alcalino, sedimento anodino y ausencia de proteinuria. En el estudio funcional renal se objetivó una incapacidad para acidificar la orina por parte del túbulo distal.

La hipercalcemia pudo comprobarse que era de tipo resortivo, al estar inhibida la PTH y disminuido el AMP cíclico urinario, tal y como está descrito en los casos de inmovilización¹⁰. En este paciente, la inmovilización fue muy prolongada, lo cual debió producir un gran aumento de la resorción ósea, como lo demuestra el estudio radiográfico practicado. Desde los trabajos de Buckalew y cols.¹⁷ y Hamed y

cols.¹⁸ se conoce que, en pacientes afectados de acidosis tubular renal hereditaria, la hipercalcemia puede preceder al defecto tubular. Además se ha descrito la existencia de acidosis tubular renal en otros procesos con hipercalcemia e hipercalcemia mantenidas, tales como hiperparatiroidismo, exceso de vitamina D e hipertiroidismo¹⁸.

Es posible que la lesión tubular renal no solamente estuviera mediada por la hipercalcemia, sino además por mecanismos inmunológicos dirigidos contra antígenos tubulares renales, tal y como está descrito en otras entidades autoinmunes que cursan con acidosis tubular renal, como la hepatitis crónica activa, el lupus eritematoso sistémico y en modelos experimentales, entre otras^{19, 20}.

A favor de los citados mecanismos inmunológicos como posibles responsables de la tubulopatía está la presencia de depósitos de IgG en los túbulos objetivados en la biopsia renal de nuestro paciente.

La hipocaliemia observada, con hipercalcemia, podría ser debida a dos mecanismos. Por un lado, a un incremento en el intercambio Na^+/K^+ en el túbulo distal debido al propio defecto de acidificación, favorecido además por un incremento del aporte de sodio al estar disminuida su absorción en el túbulo proximal, y por otro lado, a un probable aumento de prostaglandinas, dada la normalización de la excreción fraccional de potasio con indometacina, como ya está descrito en la literatura en un caso similar²¹. Otro hecho indirecto, demostrativo de una hipersecreción de prostaglandinas, es la mejoría del componente proximal de la pérdida de sodio tras el tratamiento con indometacina, tal y como se ha descrito en el síndrome de Bartter²².

Con la sobrecarga hiposalina (tabla I) se comprobó la existencia de pérdida salina a expensas de las porciones proximal y distal del nefrón, reduciéndose a la mitad tras tratamiento con tiazidas al reducir la pérdida proximal de sodio y mejorando muy discretamente con la administración de indometacina, manteniéndose invariable la pérdida salina distal.

Finalmente, podría relacionarse el defecto de acidificación con la propia hipocaliemia. En efecto, la depleción de potasio tiene un doble efecto, opuesto, sobre la capacidad de acidificación. Por un lado, al suprimir la secreción de aldosterona inhibe la secreción tubular de protones, y por otro tiene una acción directa estimulando la amoniogénesis y la propia secreción de hidrogeniones. En nuestro paciente, al no estar disminuidos los niveles de aldosterona, es improbable que el déficit de potasio influyera en la capacidad de acidificación renal.

Por todo ello proponemos un esquema patogénico (fig. 1) que puede ayudar a comprender los posibles nexos de unión entre la polirradiculoneuritis y la acidosis tubular renal.

Un estudio programado de la función tubular renal

Tabla II. Etiología de la acidosis tubular renal distal incompleta

1. Hijos de pacientes con acidosis tubular renal distal incompleta.
2. Forma precoz de la acidosis tubular renal completa.
3. Nefrocalcinosis.
4. Hipotiroidismo.
5. Pielonefritis aguda.
6. Cirrosis.
7. Trasplante renal.
8. Enfermedad de Cacci-Ricci.
9. Idiopático (asociada a litiasis).

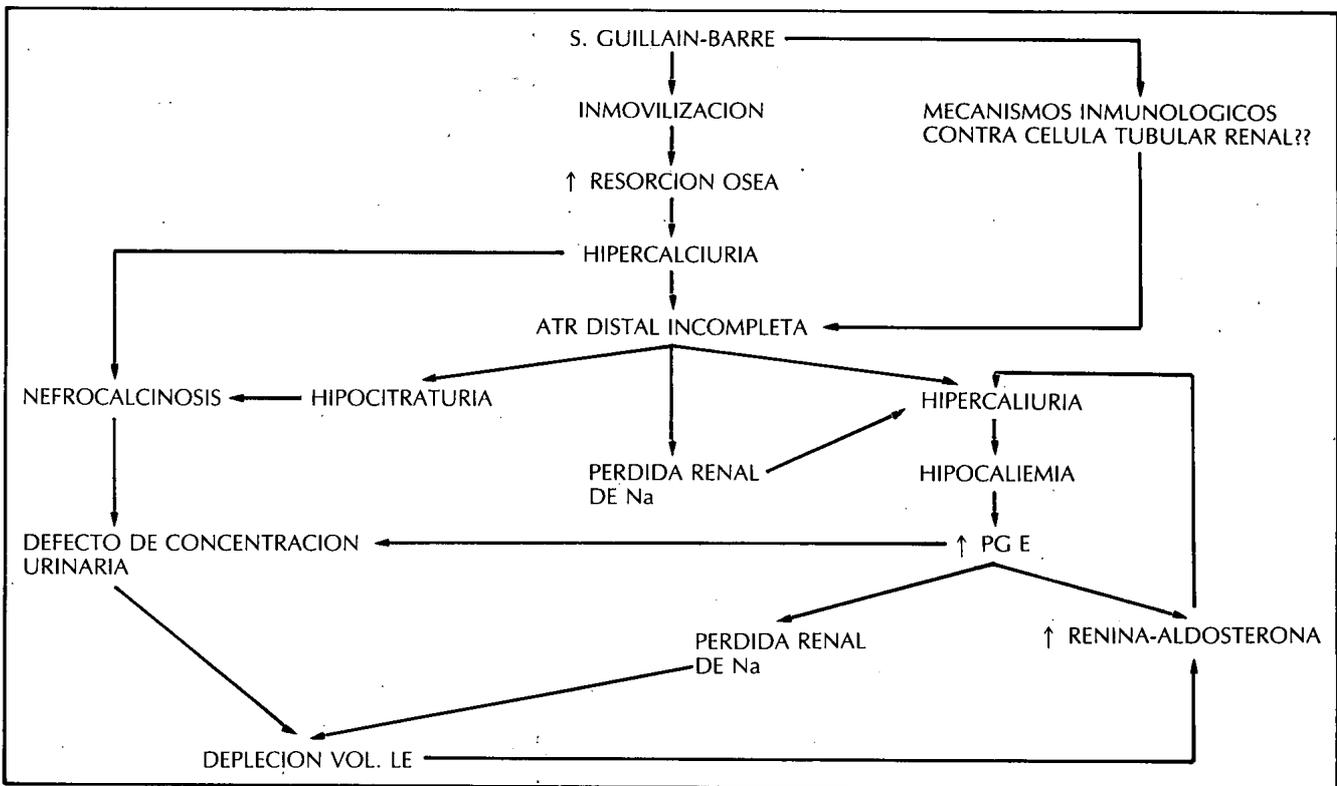


Fig. 1.—Esquema patogénico de la acidosis tubular renal distal incompleta y síndrome de Guillain-Barré.

en pacientes afectados de síndrome de Guillain-Barré contribuiría a conocer si nuestro hallazgo se presenta con mayor frecuencia en esta entidad.

Bibliografía

1. Asbury AK, Aranson BG y Adams RD: The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 48:173-215, 1969.
2. Froelich CJ, Searles RP, Davis LE y Goodwin JS: A case of Guillain-Barré syndrome with immunologic abnormalities. *Ann Intern Med* 93:563-565, 1980.
3. Behan PO, Lowenstein LM, Stilmant M y Sax DS: Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome and immune-complex nephritis. *Lancet* 1:850-854, 1973.
4. Rodríguez-Iturbe B, García R, Rubio L, Zabala J y Moros G: Acute glomerulonephritis in the Guillain-Barré-Strohl syndrome. *Ann Intern Med* 78:391-395, 1973.
5. Rufo Campos M, López Guerrero D, Nieto Barrera M y Fernández-Mensaqué RC: Síndrome de Guillain-Barré en la infancia. Consideraciones clínicas. *Rev Esp Pediatr* 34:501-508, 1978.
6. Haymaker W y Kernohan JW: The Landry-Guillain-Barré Syndrome. A clinico-pathological report of fifty fatal cases and critique of the literature. *Medicine (Baltimore)* 28:59-141, 1949.
7. Lichtenfeld P: Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. *Am J Med* 50:772-780, 1971.
8. Talamo TS y Borochovit D: Membranous glomerulonephri-

9. Leneman F: The Guillain-Barré syndrome. Definition, etiology and review of 1.100 cases. *Arch Intern Med* 118:139-144, 1966.
10. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GW y Brodaus AE: Calcium homeostasis in immobilization: an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 306:1136-1140, 1982.
11. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G y Oliveros R: Renal handling of water and sodium in children with proximal and distal renal tubular acidosis. *Nephron* 25:193-198, 1980.
12. Peters DK, Sevitt LH, Direkze LN y Bayliss SG: Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome and nephrotic syndrome. *Lancet* 1:1183-1184, 1973.
13. Goust JM, Chenais F, Carnes JE, Homes CG, Fudenberg HH y Hogan EL: Abnormal T cell subpopulations and circulating immune complexes in the Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *Neurology (Minneapolis)* 28:421-425, 1978.
14. Bradford JR, Bratshford EF y Wilson JA: Acute infectious polyneuritis. *Q J Med* 12:88-126, 1918.
15. Lampert PW: Autoimmune and virus induced demyelinating diseases. *Am J Pathol* 91:175-208, 1978.
16. Aranson BGW, Winkler GF y Hadler NM: Cell-mediated demyelination of peripheral nerve in tissue culture. *Lab Invest* 21:1-10, 1969.
17. Buckalew VM, Purvis ML, Shulman MG, Herndon CN y Rudman D: Hereditary renal tubular acidosis. *Medicine*, 53:229-254, 1974.
18. Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C y Altmiller DH: Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 67:385-391, 1979.
19. Roth KS, Buckalew VM y Chan JCM: Renal tubular disorders. En Harvey C Gonick ed. *Current Nephrology*, volume 8. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 87-137, 1985.

20. Gaarder PI y Heier HE: A human autoantibody to renal collecting duct cells associated with thyroid and gastric autoimmunity and possibly renal tubular acidosis. *Clin Exp Immunol* 51:29-37, 1983.
21. Caruana RJ y Buckalew VM: Improvement of hypercalciuria, potassium wasting and hyperreninemia in incomplet distal renal tubular acidosis by indomethacin. *Nephron* 24:232-235, 1979.
22. Rodríguez-Soriano J, Vallo A y Oliveros R: Bartter's syndrome presenting with features resembling renal tubular acidosis. Improvement of renal tubular defects by indomethacin. *Helv Paediat Acta* 33:141-151, 1978.