

Caso clínico

Acidosis tubular renal distal en dos niñas diagnosticadas de hipotiroidismo adquirido

Norma E. Guerra-Hernández^{a,*}, Karen V. Ordaz-López^a, Rosa Vargas-Poussou^b,
Laura Escobar-Pérez^c y Víctor M. García-Nieto^d

^a Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital General del Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

^b Departamento de Genética y Fisiología, Hospital Europeo Georges Pompidou, París, Francia

^c Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

^d Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de agosto de 2017

Aceptado el 31 de diciembre de 2017

On-line el 30 de abril de 2018

Palabras clave:

Acidosis tubular renal
Hipotiroidismo
Autoinmunidad
pCO₂ urinaria máxima

Keywords:

Renal tubular acidosis
Hypothyroidism
Autoimmunity
Maximum urinary pCO₂

R E S U M E N

Se presentan dos casos en edad pediátrica diagnosticados de acidosis tubular renal (ATR) asociada a hipotiroidismo de causa autoinmune.

El caso 1 desarrolló un íleo intestinal a los 5 años de edad en el seno de un problema respiratorio. En los exámenes realizados se constató acidosis metabólica, hipercloremia, hipopotasemia y nefrocalcinosis. El caso 2 fue diagnosticado de hipotiroidismo a los 11 años de edad y 2 años después, de ATR.

En ambos pacientes, se comprobó el diagnóstico de ATR al observarse una pCO₂ urinaria máxima reducida. En el caso 2 se constató, además, una fuga proximal de bicarbonato (ATR tipo 3), que constituye el primer caso publicado sobre el tema.

Se revisan las causas de ATR en pacientes con hipotiroidismo. El efecto deletéreo sobre el riñón puede ser debido a la propia ausencia de hormona tiroidea y/o a los autoanticuerpos en los casos de hipotiroidismo autoinmune.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Distal renal tubular acidosis in two children with acquired hypothyroidism

A B S T R A C T

Two cases of children diagnosed with renal tubular acidosis (RTA) associated with autoimmune hypothyroidism are presented.

Case 1 developed an intestinal ileus at the age of five in the context of a respiratory problem. The tests performed confirmed metabolic acidosis, hyperchloraemia, hypokalaemia and nephrocalcinosis. Case 2 was diagnosed with hypothyroidism at the age of 11, and with RTA two years later.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: nelizguerra@gmail.com, normaegh@yahoo.com.mx (N.E. Guerra-Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.005>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

In both patients, the diagnosis of RTA was verified when decreased maximum urinary pCO_2 was found. In case 2, a proximal bicarbonate leak (type 3 RTA) was also confirmed. This was the first case to be published on the topic.

The causes of RTA in patients with hypothyroidism are reviewed. The deleterious effect on the kidneys may be due to the absence of thyroid hormone and/or autoantibodies in the cases of autoimmune hypothyroidism.

© 2018 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/>).

Introducción

La acidosis tubular renal (ATR) integra un grupo de trastornos que cursan con un defecto en algunos de los transportadores relacionados con la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal (ATR proximal o tipo 2), con la excreción de iones hidrógeno (H^+) en el túbulo colector (ATR tipos 1 y 4) o ambas (ATR tipo 3)¹. Se caracterizan por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica persistente con un anión *gap* normal.

Las formas primarias son más frecuentes en lactantes y niños². La ATR distal es la variante más frecuente. En los últimos años, las técnicas de biología molecular han permitido conocer las bases genéticas que originan un defecto en la excreción urinaria de H^+ y amonio, en el caso de la ATR distal³. Ese defecto puede demostrarse tras el estímulo con alguna sustancia rica en H^+ ($ClNH_4$) o determinando la pCO_2 urinaria ($UpCO_2$) máxima⁴. Clínicamente, la ATR distal se caracteriza por la presencia de poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis, hipopotasemia, orinas persistentemente alcalinas, hiper calciuria, hipocitratúria y defecto en la capacidad de concentración con tendencia a la deshidratación⁵.

Las formas secundarias de ATR distal, más comunes en adultos, están asociadas a la administración de medicamentos o tóxicos, o bien a enfermedades sistémicas o inmunológicas. En niños, las causas secundarias son más raras; se han descrito en casos de síndrome de Sjögren⁶ o de lupus eritematoso sistémico⁷ o tras la ingestión de algunos medicamentos.

Se han comunicado pocos pacientes con ATR distal asociada a hipotiroidismo clásico o a enfermedad tiroidea de causa autoinmune. En niños se han descrito muy pocos pacientes. Presentamos los casos de dos niñas con hipotiroidismo adquirido asociado a ATR distal secundaria. En uno de ellos, la asociación con ATR tipo 3 constituye la primera descripción de la literatura.

Caso 1

Niña de 5 años y 7 meses de edad, con el antecedente de distensión abdominal desde los primeros meses de vida y detención de peso y talla desde los 2 años de edad (por debajo del percentil 3). Ingresó por fiebre de $39^\circ C$, rinorrea verdosa, tos productiva y dolor faríngeo de 3 días de duración, acompañados de dificultad respiratoria progresiva, polipnea y distensión abdominal. A su ingreso, se observaron datos de deshidratación severa, mucosas orales secas, taquicardia,

Tabla 1 – Exámenes bioquímicos sanguíneos y urinarios

	Caso 1	Caso 2
<i>Gasometría venosa</i>		
pH	7,18	7,2
HCO_3^- (mEq/l)	4,9	9,3
Cloro sérico (mmol/l)	125	116
Potasio sérico (mmol/l)	2,47	2,3
Ácido úrico sérico (mg/dl)	2	1,9
Cociente calcio/creatinina (mg/mg)	0,95	0,33
Calciuria en 24 h (mg/kg/día)	13,8	4,5
Cociente citrato/creatinina (mg/g)	50	
Citratúria en 24 h (mg/kg/día)	1,5	
Oxaluria (mmol/mol)	2,3	
Fracción excretada de bicarbonato	3,39%	12,75%



Figura 1 – Imagen de nefrocalcinosis ecográfica en el caso 1.

signos de condensación pulmonar en el hemitórax derecho y abdomen distendido con peristalsis disminuida. En una radiografía de tórax se corroboró el diagnóstico de neumonía y en la de abdomen se observaron datos compatibles con un íleo de origen metabólico. En los exámenes de laboratorio, se constató acidosis metabólica, hiperclorémia e hipopotasemia, que persistieron a pesar de restablecerse el estado de hidratación (tabla 1). En el estudio urinario se observó hiper calciuria e hipocitratúria (tabla 1) y, en el ultrasonido renal, una nefrocalcinosis de grado II (fig. 1). Se realizó una prueba de acidificación urinaria con estímulo de acetazolamida y bicarbonato sódico, alcanzándose una pCO_2 urinaria máxima de 47 mmHg a los 60 min (gradiente pCO_2 orina-sangre: 15 mmHg) (tabla 2). El estudio audiológico fue normal.

Tras el diagnóstico de ATR distal se inició tratamiento con solución de citrato potásico (4 mEq/kg/día), sin objeti-

Tabla 2 – Resultados obtenidos en la prueba de la pCO₂ urinaria máxima realizada tras estímulo con bicarbonato de sodio y acetazolamida

	Caso 1	Caso 2
pH urinario	7,6	8
pCO ₂ urinaria máxima (mmHg)	51	46
HCO ₃ ⁻ urinario (mEq/l)	85,22	101,97
Gradiente pCO ₂ orina-plasma (mmHg)	2	15

vase mejoría del peso y la talla, al tiempo que persistía la astenia, la adinamia y la somnolencia. El estudio del perfil tiroideo mostró unos niveles de TSH de más de 150 mU/l, de T3 de 0,19 ng/ml y de T4 indetectables. Los anticuerpos antitiroglobulina (181,6 UI/ml) y antiperoxidasa (373,2 UI/ml) fueron positivos. Inició tratamiento con levotiroxina, mejorando peso y talla. Actualmente, con 11 años de edad, tiene un peso de 29 kg (p8%) y una talla de 133 cm (p6%), persistiendo con defecto de acidificación urinaria (pCO₂ urinaria máxima de 49 mmHg).

No se observó ninguna alteración molecular en los genes *ATP6V0A4*, *ATP6V1B1* y *SLC4A1* analizados por secuenciación directa de los exones y de las transiciones exón-intrón.

Caso 2

Niña de 13 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de relevancia que exhibe detención de peso y talla desde los 7 años de edad. Desde entonces, ha tenido 4 episodios de parálisis de extremidades y flaccidez generalizada, con incapacidad para el sostén cefálico y mostrando genu valgo bilateral. A los 11 años se le diagnosticó hipotiroidismo, por lo que se inició tratamiento con levotiroxina. Posteriormente, fue remitida al hospital para completar estudio por hipopotasemia. Los exámenes bioquímicos sanguíneos y urinarios y los resultados de la prueba de acidificación se muestran en las tablas 1 y 2. Junto con el defecto de acidificación distal se observó una fuga proximal de bicarbonato compatible con ATR tipo 3 (tabla 1). La ecografía renal mostró una nefrocalcinosis grado II bilateral. La valoración audiológica fue normal. Los anticuerpos antitiroglobulina (246,8 UI/ml) y antiperoxidasa (92,6 UI/ml) fueron positivos. Un año después del diagnóstico de ATR, la paciente requiere mayores dosis de citrato y persiste el defecto de acidificación urinaria (pCO₂ urinaria máxima de 53 mmHg). Ahora, con 14 años de edad, tiene un peso de 40 kg (p5%) y una talla de 138 cm (p0%).

Discusión

Las hormonas tiroideas influyen en el desarrollo renal, la estructura del riñón, la hemodinámica renal, la tasa de filtración glomerular y la función de muchos transportadores, especialmente los relacionados con el manejo de sodio, el equilibrio ácido-base y la capacidad de concentración renal. Estos efectos de la hormona tiroidea son, por un lado, debidos a acciones renales directas y, por otro, a efectos hemodinámicos cardiovasculares y sistémicos que intervienen en la función renal⁸.

La hormona tiroidea influye directamente en la expresión y/o en la actividad de algunos canales iónicos y transportadores. Estudios pioneros de micropunción realizados en ratas hipotiroideas mostraron, además de la presencia de una reducción en el filtrado glomerular renal (FGR), un incremento en la excreción urinaria de sodio y agua⁹. Más tarde, se comunicó que la hormona tiroidea regula la actividad del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE3) del túbulo proximal¹⁰ (fig. 2); ese efecto es debido a la unión directa de la hormona con la región promotora del gen que lo codifica¹¹.

En 2007 se comprobó la actividad de varios transportadores involucrados en el equilibrio salino y ácido-base en ratas que se habían transformado en hipotiroideas mediante la administración de metimazol¹². Los resultados obtenidos se resumen en el pie de la figura 2. Básicamente, se observó una reducción en la actividad de varios transportadores que actúan en el túbulo proximal, lo que se traduce en pérdida salina y en una reducción en la eliminación de hidrogeniones a ese nivel. En cambio, se constató una mayor expresión del intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ (AE1) que es funcional en las células α -intercaladas del túbulo conector y del ducto colector cortical¹². Por tanto, el déficit de hormona tiroidea se asocia con un defecto en el manejo renal del sodio y del equilibrio ácido-base que está localizado principalmente en el túbulo proximal y que intenta compensar la nefrona distal. En consecuencia, en fisiología, la hormona tiroidea modula la respuesta renal a una sobrecarga ácida y altera la expresión de varios transportadores que son claves en el mantenimiento del equilibrio ácido-base.

Podríamos preguntarnos por qué razón no existe pérdida salina en los casos de hipotiroidismo si existe una importante pérdida salina proximal. La causa ha sido estudiada en ratones transgénicos deficientes en el intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE3)¹³ y en adultos con mutaciones en el gen que lo codifica¹⁴. En estos casos, se ha comprobado un mecanismo compensador ante la pérdida de NHE3 que consiste en una reducción del FGR originado por vasoconstricción de la arteriola aferente vía adenosina. Esta es una de las razones por las que existe reducción del FGR en los pacientes hipotiroideos^{15,16}.

En los años 70, se describió, en 5 adultos afectados de hipotiroidismo primario sin acidosis metabólica y sin evidencia clínica de padecer una enfermedad sistémica autoinmune, una incapacidad de descender adecuadamente el pH urinario tras una sobrecarga ácida¹⁷; este hecho es propio de una ATR distal incompleta. Posteriormente, se han descrito sendos casos de ATR tipo 1 en adultos con hipotiroidismo no inmune^{18,19}. En uno de los pacientes existía hiperpotasemia (ATR tipo 4) compatible con un incremento de la concentración de Na⁺ en la luz tubular del ducto colector e imposibilidad secundaria para la secreción distal por defecto de gradiente de H⁺ y K⁺¹⁸.

No obstante, en la mayoría de los pacientes en quienes se incluían ambas condiciones clínicas, el hipotiroidismo fue de causa autoinmune. Esta circunstancia dual se ha descrito tanto en adultos²⁰⁻²² como en niños^{23,24}; en uno de estos casos de ATR, los niveles séricos de T3, T4 y TSH fueron normales²², lo que apoya el concepto de que los anticuerpos antitiroideos *per se* pueden tener un efecto negativo en la capacidad de acidificación renal, tal y como está descrito en otras enfermedades

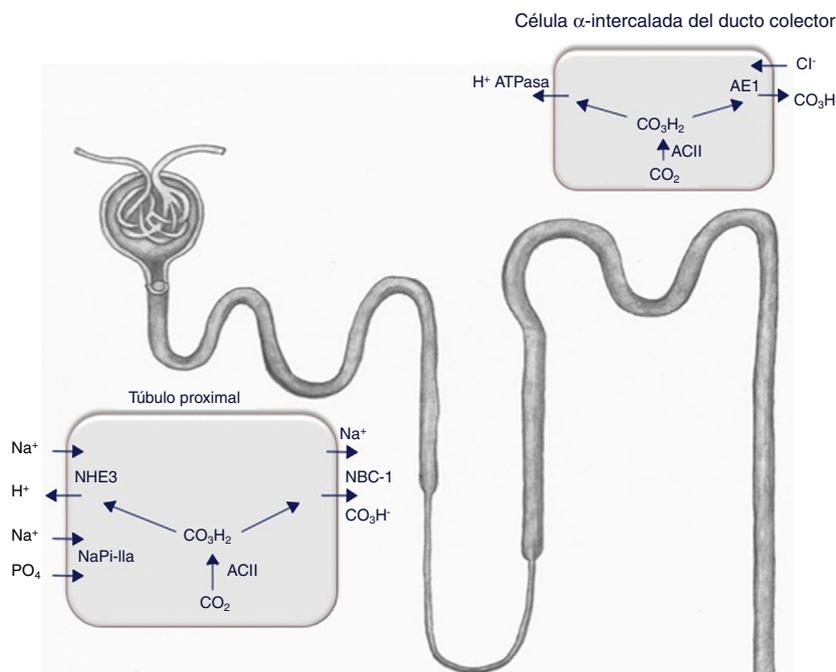


Figura 2 – La expresión del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE3), del cotransportador Na/fosfato NaPi-IIa y de la subunidad B2 de la H⁺-ATPasa vacuolar (no representada en la figura) se reduce en la membrana del borde en cepillo del túbulo proximal de las ratas hipotiroideas. Además, existe una reducción de la actividad del cotransportador tubular proximal Na⁺/HCO₃⁻ (NBCe1) y una mayor expresión del intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ (AE1) de las células α-intercaladas sitas en el túbulo conector y en el ducto colector cortical. En condiciones de acidosis, la expresión de NBCe1 aumenta en las ratas hipotiroideas y se incrementan el número de células α-intercaladas¹². ACII: anhidrasa carbónica II.

autoinmunes^{6,7}. Existen varios casos en la literatura en los que se ha descrito la triple asociación de ATR, hipotiroidismo y otra enfermedad autoinmune como diabetes mellitus²⁵ o síndrome de Sjögren^{26,27}. El hecho de que a nuestra paciente del caso 2 se le diagnosticara ATR 2 años después de iniciarse el tratamiento con hormona tiroidea, constituye un argumento a favor del efecto deletéreo directo de los anticuerpos antitiroideos sobre la capacidad de acidificación renal, aunque no es descartable tampoco un posible defecto en el cumplimiento del tratamiento sustitutivo. El mecanismo fisiopatológico de la ATR distal en relación con la autoinmunidad no es bien conocido. En casos de síndrome de Sjögren se ha demostrado, en estudios inmunohistoquímicos, la ausencia de la H⁺-ATPasa vacuolar de las células del ducto colector obtenidas a partir de biopsias renales²⁸. Más recientemente, en la misma enfermedad, se han descrito autoanticuerpos contra la enzima anhidrasa carbónica II (fig. 2)²⁹.

La prueba en la que se determinó la pCO₂ urinaria máxima en nuestros 2 pacientes es una variante de la misma descrita por nuestro Grupo en la que se administran simultáneamente acetazolamida y bicarbonato sódico a unas dosis inferiores de las habituales, con lo que se consiguen pruebas válidas (HCO₃⁻ urinario > 80 mEq/l) sin efectos secundarios reseñables^{4,30,31}.

La pérdida proximal de bicarbonato relatada en el caso 2 debe estar en relación con una reducción en la actividad tanto del intercambiador Na⁺/H⁺ (NHE3) como del cotransportador Na⁺/HCO₃⁻ (NBCe1), tal y como se ha descrito más arriba (fig. 2)¹², aunque al tratarse de una ATR tipo 3 (proximal y distal) cabe la posibilidad teórica de que la paciente fuera

portadora de autoanticuerpos contra la anhidrasa carbónica II que es funcional en ambas porciones proximales y distales de la nefrona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Soriano J. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160–70.
- Santos F, Ordoñez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Peña H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:2099–107.
- Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion. *Nefrología.* 2013;33:289–96.
- Guerra-Hernández NE, Ordaz-López KV, Escobar-Pérez L, Gómez-Tenorio C, García-Nieto VM. Distal renal tubular acidosis screening by urinary acidification testing in Mexican children. *Rev Invest Clin.* 2015;67:191–8.
- Batlle D, Haque SK. Genetics causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3691–709.
- Pessler F, Emery H, Dai L, Wu Y-M, Monash B, Cron R, et al. The spectrum of renal tubular acidosis in paediatric Sjögren syndrome. *Rheumatology.* 2006;45:85–91.

7. Bagga A, Jain Y, Srivastava RN, Bhuyan UN. Renal tubular acidosis preceding systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:735–6.
8. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:22–6.
9. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R, Vaamonde CA, Papper S. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micropuncture studies. *J Clin Invest.* 1972;51:1405–12.
10. Schmitt R, Klussmann E, Kahl T, Ellison DH, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F1097–104.
11. Li X, Misik AJ, Rieder CV, Solaro RJ, Lowen A, Fliegel L. Thyroid hormone receptor alpha 1 regulates expression of the Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1). *J Biol Chem.* 2002;277:28656–62.
12. Mohebbi N, Kovacicova J, Nowik M, Wagner CA. Thyroid hormone deficiency alters expression of acid-base transporters in rat kidney. *Am J Physiol.* 2007;293:F416–27.
13. Woo AL, Noonan WT, Schultheis PJ, Neumann JC, Manning PA, Lorenz JN, et al. Renal function in NHE3-deficient mice with transgenic rescue of small intestinal absorptive defect. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F1190–8.
14. Janecke AR, Heinz-Erian P, Yin J, Petersen BS, Franke A, Lechner S, et al. Reduced sodium/proton exchanger NHE3 activity causes congenital sodium diarrhea. *Hum Mol Genet.* 2015;24:6614–23.
15. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:195–8.
16. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1999;159:79–82.
17. Oster JR, Micheal UF, Perez GO, Sonneborn RE, Vaamonde CA. Renal acidification in hypothyroid man. *Clin Nephrol.* 1976;6:398–403.
18. Fang JT, Huang CC. Distal renal tubular acidosis associated with non-autoimmune hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:1146–7.
19. Laway BA, Ali I, Bashir MI, Mir SA, Ganie MA, Wani IA. Distal renal tubular acidosis associated with non-autoimmune hypothyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:846–9.
20. Mason AM, Golding PL. Renal tubular acidosis and autoimmune thyroid disease. *Lancet.* 1970;2:1104–7.
21. Basak RC, Sharkawi KM, Rahman MM, Swar MM. Distal renal tubular acidosis, hypokalemic paralysis, nephrocalcinosis, primary hypothyroidism, growth retardation, osteomalacia and osteoporosis leading to pathological fracture: a case report. *Oman Med J.* 2011;26:271–4.
22. Koul PA, Wahid A. Distal renal tubular acidosis and hypokalemic paralysis in a patient with hypothyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:1014–6.
23. Drukker A, Dolberg M, Landau H. Renal tubular acidosis in a patient with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. Improvement with hormone replacement therapy. *Int J Pediatr Nephrol.* 1982;3:205–9.
24. Spahiu L, Jashari H, Mulliqi-Kotori V, Elezi-Rugova B, Merovci B. Hashimoto thyroiditis and nephrocalcinosis in a child with Down syndrome. *Acta Inform Med.* 2016;24:143–5.
25. Maeng M, Pedersen KM. A young woman with metabolic acidosis and recently detected IDDM without ketonuria. A rare autoimmune (?) combination of hypothyroidism, diabetes mellitus and distal renal tubular acidosis. *Ugeskr Laeger.* 1998;160:5663–4.
26. Bouchhima C, Mnif M, Jarraya F, Rekik N, Hachicha J, Abid M. Association of distal tubular acidosis, Hashimoto's thyroiditis and Gougerot-Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2003;32:1410–2.
27. Agarwal A, Kumar P, Gupta N. Pediatric Sjögren syndrome with distal renal tubular acidosis and autoimmune hypothyroidism: an uncommon association. *CEN Case Rep.* 2015;4:200–5.
28. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjögren syndrome. *Am J Med.* 2005;118:181–4.
29. DeFranco PE, Haragsim L, Schmitz PG, Bastani B. Absence of vacuolar H⁺-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren's syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:295–301.
30. García Nieto V, Hernández-González MJ, Hernández-Hernández L, Monge M, Molini N. A new combined test to study the maximum urinary pCO₂ in the pediatric age. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:C8.
31. Guerra-Hernández N, Matos-Martínez M, Ordaz-López KV, Camargo-Muñiz MD, Medeiros M, Escobar-Pérez L. Clinical and biochemical findings in Mexican patients with distal renal tubular acidosis. *Rev Invest Clin.* 2014;66:386–92.