

Hiponatremia, hipofosfatemia e hipouricemia en una niña con síndrome de activación de los macrófagos

Kazuki Yamazawa, MD, Kazuki Kodo, MD, Jun Maeda, MD, Sayu Omori, MD, Mariko Hida, MD, Tetsuya Mori, MD, y Midori Awazu, MD

Una complicación de las enfermedades reumáticas que ponen en riesgo la vida, el síndrome de activación de los macrófagos (SAM), se acompaña de una sobreproducción de citocinas. Describimos el caso de una niña con SAM, que complicó una artritis juvenil de inicio sistémico, que presentó hiponatremia, hipofosfatemia e hipoglucemias asociadas con una concentración sérica elevada de factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa). Se consideró que la causa podía ser una disfunción del túbulo proximal renal debida a TNF-alfa.

INTRODUCCIÓN

Una complicación de las enfermedades reumáticas, en especial de la artritis juvenil de inicio sistémico (AJIS), el síndrome de activación de los macrófagos (SAM), se caracteriza por fiebre persistente, pancitopenia, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, aumento de la concentración sérica de enzimas hepáticas y una alteración de la coagulación. El síndrome se considera debido a la activación y proliferación excesiva de linfocitos T y macrófagos, lo que da lugar a la sobreproducción de citocinas, en particular factor alfa de necrosis tumoral¹ (TNF-alfa). De manera similar a otros síndromes hemofagocíticos asociados a infecciones víricas y procesos malignos, en el aspirado de la médula ósea se observan macrófagos que muestran hemofagocitosis activa².

En el SAM u otros síndromes hemofagocíticos, con frecuencia se ha observado hiponatremia³⁻⁶. Algunos casos se han descrito como hiponatremia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Describimos el caso de una niña con SAM que complicaba una AJIS, que desarrolló hiponatremia, hipofosfatemia e hipouricemia. Se consideró que la causa era el deterioro de la reabsorción del túbulo proximal.

INFORME DEL CASO

Una niña de 25 meses de edad fue ingresada en un hospital local por fiebre y tos persistente. Se le administraron antibióticos por una sospecha de infección respiratoria, pero sus síntomas no mejoraron. Más tarde, se observaron cardiomegalia en la radiografía de tórax y derrame pericárdico en la ecocardiografía posterior. Posteriormente, la paciente fue remitida a nuestro centro hospitalario. Se sospechaba que era portadora de una pericarditis bacteriana por lo que fue tratada con antibióticos, prednisolona y drenaje pericárdico. En los análisis de sangre se demostró pancitopenia y la aspiración de la médula ósea reveló hemofagocitosis. Los datos de laboratorio revelaron hiponatremia (127 mEq/l), hipofosfatemia (1,9 mg/dl) e hipouricemia (1,7 mg/dl). Ocasionalmente se observó ligera glucosuria. También se identificó acidosis metabólica hiperclorémica transitoria (concentración sérica mínima de bicarbonato de 15,9 mEq/l). Todos los cultivos bacterianos fueron negativos. Los síntomas y anomalías de laboratorio de la paciente mejoraron por lo que fue dada de alta.

Al cabo de 7 meses, la paciente fue hospitalizada de nuevo por fiebre alta recurrente y artralgia (fig. 1). El peso de la paciente era de 12,5 kg, y la estatura de 92,0 cm. La temperatura corporal era de 40,3 °C, pulso 175/min, respiraciones 61 y presión arterial 97/59 mm Hg. La exploración física demostró una adenopatía cervical y un exantema maculoso eritematoso en el tronco. La paciente no movía las extremidades aunque no se identificó inflamación o eritema. Los datos de laboratorio revelaron una concentración de hemoglobina de 11,5 g/dl, recuento de leucocitos de 19.100/mm³ (58,5% de neutrófilos), recuento de plaquetas de 178.000 mm³ y velocidad de sedimentación globular de 102 mm/hora. La concentración de proteína C reactiva era de 26,77 mg/dl (normal < 0,15). La concentración de fibrinógeno era de 832 mg/dl. La concentración sérica de sodio era de 134 mEq/l, la de potasio de 4,6 mEq/l, cloro 94 mEq/l, calcio 9,4 mg/dl, fósforo 3,7 mg/dl, ácido úrico 3,0 mg/dl y bicarbonato 20,5 mEq/l. La concentración sérica de creatinina era de 0,2 mg/dl, la urea sanguínea era de 5,9 mg/dl, la concentración sérica de aspartato aminotransferasa era de 64 UI/l, alanina aminotransferasa de 29 UI/l y lactato deshidrogenasa de 351 UI/l. La de ferritina era de 2.020 ng/ml (normal 7-140), triglicéridos 106 mg/dl (normal 32-99), los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide fueron negativos. El análisis de orina reveló unas proteínas ±, sangre –, glucosa 1+ (glucosa sérica 135 mg/dl), 3-5 hemáties por campo de gran aumento y ausencia de cilindros. El aclaramiento de creatinina fue de 108,9 ml/min/1,73 m². La radiografía de tórax, ecocardiografía, y ecografía abdominal y el aspirado de médula ósea fueron normales. La resonancia magnética de la articulación de la rodilla sugería una sinovitis.

Inicialmente se sospechó una infección bacteriana y se administraron antibióticos, pero todos los cultivos bacterianos fueron negativos. En ausencia de conjuntivitis, mucositis y cambios de las extremidades, una enfermedad de Kawasaki era improbable. Se estableció el diagnóstico de artritis juvenil de inicio sistémico partiendo de la fiebre recurrente, persistente, el exantema eritematoso y la artritis. El 14 día hospitalario se inició tratamiento

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokio, Japón.

Correspondencia: Midori Awazu, MD, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokio 160-8582, Japón.

Correo electrónico: awazu@sc.itc.keio.ac.jp

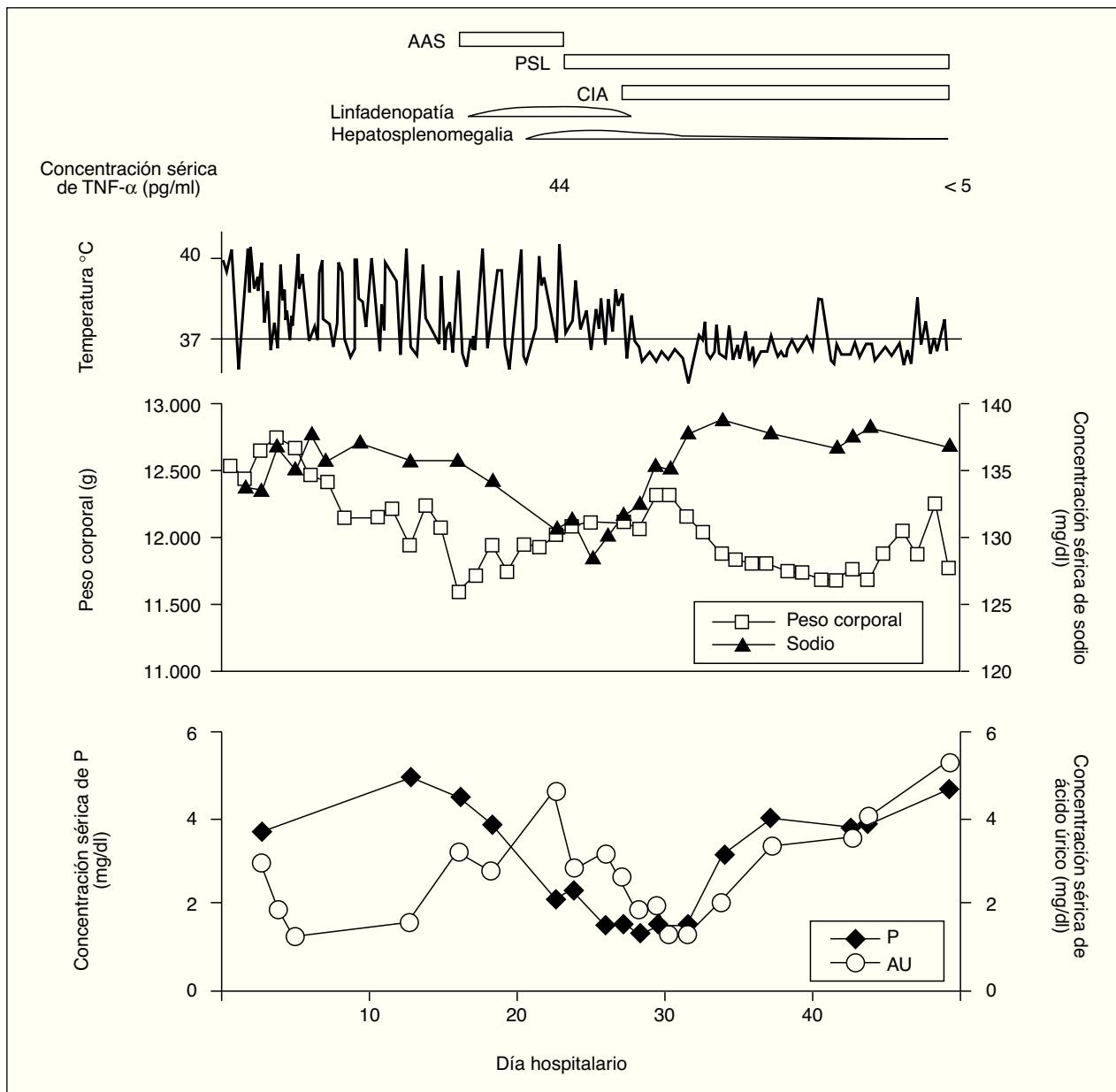


Fig. 1. Curso clínico, peso corporal, concentración sérica de sodio, fósforo y ácido úrico durante los 45 primeros días de hospitalización. AAS: aspirina; AU: ácido úrico; CIA: ciclosporina A; PSL: prednisolona; TNF-alfa: factor alfa de necrosis tumoral.

con aspirina en dosis de 30 mg/kg/día pero la fiebre en agujas persistió. Gradualmente la paciente desarrolló hepatosplenomegalia y adenopatías sistémicas. Los datos de laboratorio demostraron pancitopenia (hemoglobina de 6,6 g/dl), recuento de leucocitos de 5.100/mm³, y recuento de plaquetas de 150.000/mm³. La concentración de fibrinógeno era de 92 mg/dl, la de lactato deshidrogenasa de 4.680 UI/l, triglicéridos de 571 mg/dl y ferritina de 67.250 ng/ml. La concentración sérica de TNF-alfa era de 44 pg/ml (normal < 6,0), y la de interleucina 6 (IL-6) de 37,5 pg/ml (normal < 4,0). El aspirado de la médula ósea reveló una hemofagocitosis por macrófagos. Se estableció el diagnóstico de SAM. Se suspendió el tratamiento con aspirina y el 21 día hospitalario se inició tratamiento con prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día. En ese momento, la concentración sérica de sodio era de 129 mEq/l, potasio 4,6 mEq/l, calcio 8,1 mg/dl, fósforo 1,4 mg/dl, ácido úrico 1,4 mg/dl y bicarbonato 26,4 mEq/l. La

concentración sérica de creatinina era de 0,3 mg/dl y la urea sanguínea de 13,2 mg/dl. El peso corporal de la paciente disminuyó en alrededor del 5% desde el ingreso. La concentración plasmática de renina era de 21,9 pg/ml (normal 3,6-36,2), aldosterona 3,6 ng/dl (normal 5-20), hormona antidiurética 0,3 pg/ml (normal 0,3-4,2), péptido natriurético auricular 25,0 pg/ml (normal < 300) y péptido natriurético cerebral 17,2 pg/ml (normal < 30). El análisis de orina fue normal, y la osmolalidad urinaria era de 234 mOsm/kg. La concentración de beta 2-microglobulina en orina era de 26,3 mg/l (normal < 1), el cociente N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG)/creatinina era de 15,4 (normal < 5), sodio en orina 69 mEq/l, excreción fraccional de sodio (FE_{Na}) 0,4% (normal 0,6 ± 0,5), reabsorción tubular de fósforo (RTP) 48% (normal 85-98), reabsorción tubular máxima de fósforo por tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) 0,67/dl (normal 2,3-4,3) y excreción fraccional de ácido úrico (FE_{AU}) 39%

(normal $12,0 \pm 3,8$). El aclaramiento de creatinina fue de $100,8 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$. En el 24 día hospitalario se inició la administración intravenosa de ciclosporina A en dosis de 6 mg/kg/día , y los síntomas y anomalías de laboratorio de la paciente mejoraron de inmediato. La concentración sérica de TNF-alfa disminuyó hasta $< 5 \text{ pg/ml}$, aunque la concentración sérica de IL-6 seguía siendo alta (203 pg/ml) en el 45 día hospitalario.

DISCUSIÓN

Ravelli et al describieron que la hiponatremia es uno de los discriminadores más potentes de laboratorio del SAM⁷. En otros síndromes hemofagocíticos también suele observarse hiponatremia. Se desconoce su causa aunque como mecanismo se ha sugerido el SIADH. En la paciente del presente informe, se consideró que la hiponatremia se debía a la pérdida urinaria de sodio más que a un SIADH, puesto que su peso corporal había disminuido y las concentraciones séricas de creatinina y urea eran altas. Además, no se identificó un aumento de la concentración de péptido natriurético auricular, un marcador del estado del volumen y un probable mediador de la natriuresis en el SIADH. Los elevados valores de la concentración urinaria de beta2-microglobulina y el cociente NAG/creatinina, los valores bajos de RTP y del cociente TmP/TFG, y los valores elevados de FE_{AU} , al igual que la glucosuria transitoria y la concentración sérica baja de bicarbonato, sugerían una anomalía tubular. El curso clínico y los datos de laboratorio no eran compatibles con una necrosis tubular aguda o nefritis intersticial. Con la administración de ciclosporina A, la concentración sérica de sodio, fósforo y ácido úrico se normalizó de inmediato, lo que sugeriría una anomalía funcional. Estos cambios se asociaron con la disminución de la concentración de TNF/alfa.

Previamente se ha descrito la asociación de hipofosfatemia e hipercitocinemia. Por lo tanto, Zwaveling et al describieron hipofosfatemia y un aumento de la excreción urinaria de fosfato en pacientes con cáncer tratados con una perfusión de TNF-alfa recombinante administrada en la extremidad⁸. La infusión arterial hepática de TNF-alfa también reduce la concentración sérica de fósforo de forma dosis dependiente en pacientes con metástasis hepáticas⁹. Barak et al describieron una incidencia elevada de hipofosfatemia en los estadios iniciales de una septicemia, y demostraron una asociación entre la concentración sérica de fósforo y la de TNF-alfa e IL-6¹⁰. Por último, se ha descrito una hipofosfatemia asociada con una concentración sérica elevada de TNF-alfa e IL-6 en pacientes con lupus eritematoso sistémico¹¹.

También se ha documentado hipouricemia asociada con un aumento de las citocinas inflamatorias. Tsutani et al demostraron que la administración de IL-6 humana recombinante indujo hipouricemia y un aumento de la excreción urinaria de ácido úrico en pacientes con cáncer¹². En la artritis gotosa, la concentración sérica de ácido úrico se correlacionó inversamente con la de IL-6 y FE_{AU} ¹³. Wu et al describieron a pacientes con un síndrome respiratorio agudo grave que presentaron hipouricemia debido a un aumento de la excreción urinaria de ácido úrico asociado con concentraciones séricas elevadas de IL-8¹⁴.

En la reabsorción de sodio, fosfato, ácido úrico, glucosa y bicarbonato los túbulos proximales desempeñan

un importante papel. El gradiente electroquímico generado por la Na^+/K^+ -ATPasa basolateral proporciona la energía necesaria para el cotransporte de estas moléculas con el sodio. Se sabe que con la estimulación por citocinas inflamatorias, incluido el TNF-alfa, las células de los túbulos proximales producen óxido nítrico^{15,16} (NO). Se ha demostrado que el NO suprime el transporte por el túbulo proximal a través de la inhibición de la Na^+/K^+ -ATPasa^{15,17}. Por lo tanto, el aumento de la concentración sérica de TNF-alfa puede ser responsable de la natriuresis, fosfaturia y uricosuria observadas en la paciente del presente informe.

Recientemente, Grom et al describieron que en pacientes con SAM asociado a artritis juvenil de inicio sistémico se observaba una disminución de la actividad de las células agresoras naturales¹⁸. Es digno de mención que en un subgrupo de pacientes en los que el SAM recorrió se observó una disminución de la expresión de perforina, una proteína que media la actividad citotóxica de las células agresoras naturales y linfocitos T. Se considera que en el SAM, al igual que en la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, la deficiencia de perforina da lugar a una activación de los macrófagos y a la sobreproducción de citocinas incluido TNF-alfa. Puesto que la paciente del presente informe experimentó dos episodios de SAM, merece la pena investigar su concentración de perforina.

CONCLUSIONES

La disfunción tubular provocada por las citocinas inflamatorias puede ser un mecanismo de la hiponatremia observada en los síndromes hemofagocíticos incluido el SAM. La hiponatremia identificada en la septicemia o en la enfermedad de Kawasaki^{19,20} también se explicaría por la producción de citocinas. Se requieren estudios adicionales en un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:548-52.
2. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:587-90.
3. Hadchouel M, Prieur AM, Griselli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr*. 1985;106:561-6.
4. Stephan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:451-6.
5. Chubachi A, Miura I, Hatano Y, Ohshima A, Nishinari T, Miura AB. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol*. 1995;70:53-5.
6. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. 1996; 128:275-8.
7. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146:598-604.
8. Zwaveling JH, Hoekstra HJ, Maring JK, et al. Renal function in cancer patients treated with hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Nephron*. 1997;76:146-52.

9. Del Giglio A, Zukiwski AA, Ali MK, Mavligit GM. Severe, symptomatic, dose-limiting hypophosphatemia induced by hepatic arterial infusion of recombinant tumor necrosis factor in patients with liver metastases. *Cancer*. 1991;67: 2459-61.
10. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med*. 1998;104: 40-7.
11. Fujiwara I, Ogawa E, Kondo Y, Ohura T, Iinuma K. Hypophosphatemia in juvenile patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int*. 2003;45:23-30.
12. Tsutani H, Yoshio N, Ueda T. Interleukin 6 reduces serum urate concentrations. *J Rheumatol*. 2000;27:554.
13. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29:1950-3.
14. Wu VC, Huang JW, Hsueh PR, et al. Renal hypouricemia is an ominous sign in patients with severe acute respiratory syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:88-95.
15. Guzman NJ, Fang MZ, Tang SS, Ingelfinger JR, Garg LC. Autocrine inhibition of Na^+/K^+ -ATPase by nitric oxide in mouse proximal tubule epithelial cells. *J Clin Invest*. 1995; 95:2083-8.
16. McLay JS, Chatterjee P, Nicolson AG, et al. Nitric oxide production by human proximal tubular cells: a novel immunomodulatory mechanism? *Kidney Int*. 1994;46:1043-9.
17. Liang M, Knox FG. Nitric oxide reduces the molecular activity of Na^+/K^+ -ATPase in opossum kidney cells. *Kidney Int*. 1999;56:627-34.
18. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. 2003;142: 292-6.
19. Riikonen P, Saarinen UM, Perkkio M, Hovi L, Siimes MA. Changing pattern of treatment policies invalidates the use of C-reactive protein level and hyponatremia as indicators of sepsis in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9:365-72.
20. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:778-81.