
Acidosis tubular renal. A propósito de un caso clínico.

Renal tubular acidosis. About a clinical case.

Mayuli Llumiluisa *
Viviana Suárez **
Pablo Paladines ***
Johanna Esteves ****
Juan Pablo Aguilar *****

RESUMEN

Presentamos el caso de un lactante menor de sexo masculino que ingresó al servicio de medicina II, del hospital Pediátrico "Dr. Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil, Ecuador, con diagnóstico de acidosis tubular renal considerada como un trastorno en la reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales distales, cuya etiología puede ser primaria o secundaria a trastornos autoinmunitarios, así como a medicamentos y toxinas. Su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos y exámenes de laboratorio.

Palabras clave: Acidosis tubular renal. Autoinmunitarios. Toxinas.

SUMMARY

This is the case of a male infant younger than 6 months old that was admitted to the Medicine II Service of the children hospital "Dr. Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil, Ecuador, diagnosed renal tubular acidosis which is regarded as a disorder in the bicarbonate reabsorption in the distal renal tubules which etiology can be primary or secondary to autoimmune disorders, as well as to medicines and toxins. Its diagnosis is based on clinical criteria and laboratory tests.

Key words: Renal tubular Acidosis. Autoimmune. Toxins.

Introducción

La acidosis tubular renal (ATR) representa un síndrome clínico de acidosis metabólica causada por un defecto en la reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o de excreción urinaria de ion hidrógeno. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas endógenas y exógenas, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se puede clasificar en: tipo 1 con alteraciones a nivel de los túbulos para secretar hidrogeniones; tipo 2, falla en la reabsorción de bicarbonato a nivel de los túbulos renales proximales; tipo 3 es una combinación de tipo 1 y 2; tipo 4 hay daño del parénquima y disminución de la filtración glomerular,

consecutivo a otras nefropatías o falta de aldosterona^{1,3}. Los tipos 1, 2 y 3 guardan relación con hipocalcemia, mientras que el tipo 4 se caracteriza por hipercalcemia; es frecuente observar en el tipo 1 hipercalcemia por disminución en la reabsorción de calcio y por ende disminución del calcio sérico y de la vitamina D en el riñón; este tipo está relacionado con urolitiasis^{7,8}; el tipo 2 tipificado como aminoaciduria, glucosuria, en cambio no guarda relación con urolitiasis. Entre las complicaciones de la ATR tenemos la osteomalacia, osteopetrosis, retardo del crecimiento, nefrocalcinosis, sordera sensorineural, calcificación cerebral^{1,4,6,11,14,17,18}.

212 * Médico residente 3, posgrado pediatría, hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil – Ecuador.

** Médico residente asistencial, hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil – Ecuador.

*** Médico, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

**** Médico residente 2 posgrado pediatría, hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante".

***** Estudiante de Biología, énfasis en Genética, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Brasil.

Desde el punto de vista genético-molecular es una enfermedad autosómica dominante localizado en el gen 17q21-22 que es recambiador de cloro y bicarbonato (AE1-recambiador CL/HCO₃)^{3,4,14,15,16}. Otra forma dominante depende de mutaciones del gen SLC4A1, codificador del recambiador de aniones basolateral de las células intercaladas del túbulo colector cortical, la llamada proteína banda 3 o AE1. El bicarbonato formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio CL-/HCO₃ que está facilitado por dicho recambiador^{17,18,22}.

Se han encontrado mutaciones donde la región alterada es el péptido-señal, y sin este, la proteína permanece en el citoplasma donde no es capaz de realizar su función.

Además de estas estructuras directamente relacionadas, los factores de transcripción responsables por la correcta expresión de estos genes presentan alguna modificación que altera o interrumpe este proceso y el fenotipo será mórbico. Cualquier tipo de mutación que altere la estructura, función, direccionamiento celular, y/o expresión, perjudicará la función del gen, su producto y finalmente producirá esta patología. Se han asociado a esta patología una gran cantidad de mutaciones en genes de proteínas como: anhidrasa carbónica II¹⁴, el cotransportador Cl⁻:HCO₃⁻¹⁵, ATPasa H⁺^{17,18}, bomba de protones (H⁺)¹⁶, factor de transcripción *Forkhead*¹⁹, cotransportador K/Cl²⁰, cotransportador Na⁺:HCO₃⁻²², entre otras moléculas. Estas mutaciones pueden presentar patrones de herencia tanto autosómicos, recesivos como dominantes.

De entre las diversas mutaciones encontradas tenemos:

- En el cotransportador Cl⁻:HCO₃⁻, AE1, mutaciones sin sentido, delección de una secuencia codificando 11 aminoácidos de la región carboxi- (C) terminal, produciendo ATR dominante. En este último caso, el direccionamiento celular de esta proteína está alterado por la ausencia de esta sección eliminada²⁴. Mutaciones en estos genes causan los tipos dominantes²⁵.

- En la ATPasa H⁺, por ejemplo, Blachart *et al.* encontraron pos-análisis de 43 individuos con ATRd (distal) mutaciones sin sentido, de sentido *modificado*, de cambio de matriz de lectura; mutaciones en sitios de splicing, todas con herencia autosómica recesiva²⁵.
- En la anhidrasa carbónica (CAII), mutaciones sin sentido por mutación de punto; alteración de la matriz de lectura por delecciones; mutación de sentido alterado, llevando a aminoácidos diferentes con pérdida o reducción de la función.

Se detalla en la siguiente tabla el tipo de herencia y localización del gen. Tabla 1.

Tabla 1
Genética molecular y tubulopatías
acidosis tubular renal distal (ATRD)

| Enfermedad | Tipo de herencia | Localización del gen | Producto del gen |
|--|------------------|----------------------|--|
| Acidosis tubular renal distal | AD | 17q21-22 | AE1 |
| Acidosis tubular renal distal con sordera nerviosa | AR | 2p13 | Sujumi B1 de la H ⁺ -ATPasa |
| Osteoporosis asociada a la acidosis tubular renal | AR | 8q22 | Anhidrasa carbónica II (CAII) |

AD: autosómico dominante, AR: autosómico recesivo, AE1: recambiador Cl/HCO₃, CAII: anhidrasa carbónica II.

Fuente: Medicina interna, México V.18 No.5. Oct.2002

Esta heterogeneidad dificulta la detección y un rápido diagnóstico de la mutación o mutaciones, ya que cualquier estudio genético buscando encontrar las posibles causas, deberá abarcar un análisis de todos los genes conocidos que hasta la fecha hayan sido encontrados y relacionados con la enfermedad, y en caso de no ser encontradas mutaciones, será necesario investigar otros genes posiblemente inmersos. A pesar de esto, con las tecnologías actuales de análisis genómico de una gran cantidad de genes al mismo tiempo, como: pirosecuenciamiento, microarray, hibridación genómica comparativa, Pcr multiplex, se pueden realizar estudios amplios, rápidos y eficientes. El problema es que son tecnologías relativamente caras y disponibles únicamente para instituciones con grandes capitales.

El tratamiento de la acidosis metabólica en la fase aguda consiste en corregir el grado de deshidratación mediante fluidoterapia y reposición de bicarbonato con la siguiente fórmula: base exceso x 0.3 x Kg. peso, cuyo resultado nos indica las necesidades requeridas de bicarbonato. Si la acidosis metabólica persiste pese a recibir solución de bicarbonato, se calculará el déficit requerido según parámetros gasométricos, al encontrar el aporte adecuado de bicarbonato se administrará citrato de potasio por vía oral para mantener la alcalinidad de la sangre y de esa forma evitamos complicaciones como nefrolitiasis, maquetismo, nefrocalcinosis y retardo del crecimiento^{2,9}.

Presentación del caso clínico

Lactante de sexo masculino de 7 meses de edad con 7.2 kg. de peso corporal que ingresó al servicio de medicina II, con antecedentes neonatales de aspiración de meconio.

Cuadro clínico de 10 días de evolución que se inició con varicela zoster para lo cual recibió tratamiento sintomático; durante su convalecencia presentó cuadro respiratorio caracterizado por rinorrea hialina, tos húmeda, alza térmica, hiporexia e irritabilidad.

Posteriormente se agregó dificultad respiratoria progresiva, razón por la cual acudió a esta casa de salud. Paciente llegó taquipneico, con aleteo nasal, quejumbroso; mucosas semihúmedas; se ausculta disminución del murmullo vesicular compatible con broncoespasmo más crepitantes.

Abdomen blando con hígado 3-4cm, por debajo del reborde costal; se observa lesiones dérmicas de varicela impetiginizada por lo que fue manejado con oxacilina además de broncodilatadores, corticoides y terapia respiratoria. Fórmula biométrica de ingreso con ligera desviación a la izquierda. Rx tórax, con infiltrados bilaterales. Hubo mejoría de su broncoespasmo pero en el transcurso de su evolución paciente lucía deshidratado, con respiración acidótica y alteración del sensorio.

Se realizó ionograma al 28 de marzo de 2008 con resultados normales de Na: 135.6, K: 5.9, Cl: 97.8 y gasa con PH alcalino consecuencia de un gasto

urinario alto de 9cc/k/h que según madre lo venía presentando hace una semana.

Se inició hidratación y reposición de bicarbonato de sodio con persistencia de la acidosis metabólica así como la poliuria y respiración acidótica por lo que se encasilló este cuadro como una acidosis tubular renal.

Se interconsultó al servicio de Nefrología quien confirmó el diagnóstico y sugirió que se incrementara bicarbonato y exámenes de laboratorio como examen general de orina cuyo PH fue de 6, pruebas renales normales; índice de calcio/creatinina normal y ecografía abdominal que reportó hepatomegalia y litos como hallazgo. Cuadro 1, 2, 3 y 4.

**Cuadro 1
Laboratorio a su ingreso**

| | |
|-------------|-----------------------------|
| Leucocitos | 16100cc x mm ³ |
| Hematocrito | 39.6% |
| Plaquetas | 263000 cc x mm ³ |
| Neutrófilos | 74% |
| Linfocitos | 23.7% |
| Na | 136.9 unidades |
| Ka | 4.08 unidades |
| Cl | 100.8 unidades |

Fuente: expediente clínico.

**Cuadro 2
Signos vitales**

| Marzo | 20 | 22 | 24 | 25 | 28 |
|-------------------------|-------|--------|-------|------|------|
| Frecuencia respiratoria | 72x' | 52x' | 60x' | 60x' | 50x' |
| Frecuencia cardíaca | 120x' | | | | |
| Presión arterial | | 110/60 | 60/40 | | |

Rx Tx → infiltrado para hilar derecho (20-03-08).

Fuente: expediente clínico.

**Cuadro 3
Gasometrías**

| Marzo | 21 | 23 | 24 | 24 | 24 | 24 | 26 | 27 |
|--------------------------------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|
| PH | 7.32 | 7.37 | 7.21 | 7.37 | 7.29 | 7.29 | 7.32 | 7.35 |
| CO ₃ H ⁻ | 17.4 | 18.9 | 14.6 | 19.3 | 18 | 18.1 | 13.1 | 19.4 |
| PCO ₂ | 34.4 | 33.1 | 37 | -4.5 | 38.5 | 38.3 | 25.8 | 35.5 |
| Base | -7.2 | -4.7 | -12.3 | -4.5 | -7.6 | -7.5 | -10.8 | -4.8 |
| Abril | 2 | 7 | | | | | | |
| PH | 7.39 | 7.31 | | | | | | |
| CO ₃ H ⁻ | 20.8 | 22.4 | | | | | | |
| PCO ₂ | 35 | 45.1 | | | | | | |
| Base | -2.8 | -3.3 | | | | | | |

Fuente: expediente clínico

Cuadro 4
Exámenes de bioquímica sanguínea

| Marzo | 24u. | 26 u. | 28 u. |
|---------------|--------|--------|--------|
| Urea | 2.0 u. | | |
| Creatinina | 0.2 u. | | 0.3 u. |
| Ca. | 9.8 u. | | 8.4 u. |
| Prot. Totales | 6.4 u. | | 5.8 u. |
| Albúmina | 3.9 u. | | 4.4 u. |
| Globulina | | | 1.4 u. |
| Glicemia | | 130 u. | 78 u. |

Fuente: expediente clínico

Paciente reaccionó favorablemente con mejoría del cuadro respiratorio y del desequilibrio metabólico con control de GASA: Ph: 7,4; PCO₂:32; bicarbonato: 28; Base +4; Sat 97% PO₂ 100%, lo que permitió tratamiento de su ATR por vía oral, cuadro 5, con citrato de potasio y posterior control ambulatorio por el servicio de nefrología.

Cuadro 5

| Tratamiento enviado | 03-04-08 | 07-04-08 |
|-----------------------------|------------|----------|
| Solución citrato de potasio | 2cc mañana | 3cc |
| | 2cc tarde | 3cc |
| | 3cc noche | 4cc |

Fuente: expediente clínico

Discusión

La causa de acidosis de tipo 1 se debe a un trastorno de la capacidad del túbulo renal distal para secretar hidrógeno; los estudios físico-químicos de orina realizados en el paciente orientan al diagnóstico de acidosis; otra prueba de secreción de iones es administrando cargas de bicarbonato que en condiciones normales al combinarse con los iones de hidrogeno secretado forma CO₂ y agua. En la acidosis de los túbulos renales de tipo 2 los pacientes presentan orina ácida con pH menor de 5.5 y una baja excreción fraccionaria de bicarbonato.

La tubulopatía de tipo 1 es de carácter esporádico, no hereditario, hay retraso en el crecimiento y responde bien a la terapéutica alcalina, desaparece de forma espontánea. En la acidosis tubular renal de tipo 2 responde a una herencia autosómica dominante y su sintomatología dentro de los primeros años de vida es vómito, deshidratación, poliuria, falta de ganancia ponderal retraso en el crecimiento; mejora notablemente con la administración de bicarbonato^{2,10}.

No es tan común pero dentro de las complicaciones de la varicela se mencionan a patologías tales como nefritis, afección pulmonar, que en niños es rara en extremo¹²; la evaluación clínica es variable desde formas muy leves hasta graves, extensas y de curso fatal; radiológicamente las lesiones remiten en el curso de la II semana aunque puede persistir durante 4 semanas más¹³. La ATR distal tiene carácter permanente, es decir el efecto de acidificación no se modifica a lo largo de la vida. Sin embargo, el pronóstico es excelente si el diagnóstico y el tratamiento son tempranos y se previene la aparición de un grado importante de nefrocalcinosis. Por el contrario, cuando el tratamiento es tardío, no es posible evitar la progresión hacia la insuficiencia renal¹³.

Conclusión

El paciente presentó deshidratación moderada, poliuria generando pH alcalino; mejora de forma progresiva posterior a la administración de bicarbonato y mantenimiento del mismo; refleja función renal y calcio normal, su patrón respiratorio mejora notablemente con broncodilatadores inhalados, por estos datos clínicos y basados en criterios claves para diagnóstico de tubulopatía, catalogamos al paciente como acidosis de túbulos renales.

Para conocer en detalle las causas genéticas para la condición de este individuo, se debe realizar un análisis de los posibles genes responsables para intentar encontrar posibles mutaciones y finalmente para aconsejar a la familia sobre los problemas posteriores.

Referencias bibliográficas

1. Polin R, Ditmar M. Secretos de la Pediatría Tercera edición 2004. Capítulo de Nefrología pág. 495-498. Mc Graw Hill Interamericana Editores S.A.
2. Farrera Rozman. Decimo tercera edición. Sección Nefrología. Pág. 976- 978. edición en CD Room.
3. Rodríguez J. Biología molecular de las tubulopatías hereditarias. Discusión borrada. Panel de discusión. Vasco España – Edición en CD Room 2004.
4. López M. Dr. Acidosis tubular renal distal primaria familiar. Medicina interna de México, Vol. 18 N°5 sep-oct 2002.
5. Ahlawat SK, Sachder A. Hypokalaemic paralysis. Postgrad Med. J 1999; 75: 193-197.

6. Doldan O. Dr. Status convulsivo y acidosis tubular renal Revista de Pediatría Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de pediatría Montevideo-Paraguay Vol.27 N°1, enero-junio 2000.
7. Ávila O. Dr. Espinoza M. trastornos metabólicos Revista Mexicana de pediatría. Ciudad de México. Vol.68, N°2 (marzo-abril pág72-75) 2001.
8. Ariceta G. tubulopatías en el niño formato pdf/adobe acrobat-nefrología pediátrica. 7ma edición García Nieto V. Sant. F. Editores Madrid, cap.25, págs. 267-268, 2002.
9. Michael W. Allon primer on Kidney diseases, Revista Médica USA 3rd edición, vol.6 N°11, pág. 26-29, 2001.
10. Ochoa E, Bone G, Cortez M. Acidosis tubular Renal Revista Chilena de pediatría Santiago V.46 N°2, abril 1975.
11. Gordillo G, Nefrología pediátrica. Edición 1998 Paniagua Mosby / Doyma Limos S.A. Uruguay tubulopatías pág. 258-259, 2000.
12. Feigin – Cherry. Tratado de infecciones en pediatría 3ra. Edición interamericana Mc Graw – Hill – Vol. II. España. infecciones virales cap. 147 pág 1760 – 1764. 2004.
13. Meneghello J. Fanta E. Paris M. Puga. F. Pediatría Meneghello – 5ta edición España. Infección por virus varicela – Zoster tomo 2 cap. 273, 134. Pág. 1700-1701-987-993, 2000.
14. Sly, W.S., Hewett-Emmett, D.M.P., Yu.-Y.S.L., Tashian R. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V.80, N°12, pág. 2752–2756. 2006.
15. Revistas <Acta pediátrica de México> año 2006 N°5.
16. Al-Waili Intramuscular tenoxicam to treat renal colic: comparison with buscapan compositum *J pak med assoc* dec 1998, 48 (12): 370-2.
17. Brenner and Rector's the kidney, 6th Ed, copyright 2000.w.8. Saunders Company: Approach to the diagnosis and treatment of hipokalemic and hiperkalemic states.
18. Cogan ME: Disorders of proximal nephron function *Am J. Med* 72: 275-288, 1982.
19. Copyright 2003 Merk Sharp & Dohme de España S.A Madrid, España.
20. Abramson, walders applegate, Gilkeson, Robbin. Impact in the emergency department of unenhanced et in diagnostic confidence and therapeutic efficacy in patients with suspected renal colic: a prospective survey *A j-am-j-roentgenol*. 2000; 175: 1689-1695.
21. Hidalgo I. Dra. Mena V. Dra. Fernández B. Dra. Heredero B. Wendolin A. Acidosis Metabólica Revista Cubana de Pediatría. La Habana. V.77, N°2, abril-junio 2005.
22. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJA: Familial distal renal tubular acidosis with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest* 100: 1693– 707, 1997
23. Smith AN, Skaug J, Choate KA, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Hulton SA, Sanjad SA, Al-Sabban EA, Lifton RP, Scherer SW, Karet FE: Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 26: 71–75, 2000.
24. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soriano J, Santos F, Cremers CW, Di Pietro A, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Ozen S, Dusunsel R, Goodyer P, Hulton SA, Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP: Mutations in the gene encoding B1 subunit of H₊-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 21: 84–90, 1999
25. Stover EH, Borthwick KJ, Bavalia C, Eady N, Fritz DM, Rungroj N, Giersch AB, Morton CC, Axon PR, Akil I, Al-Sabban EA, Baguley DM, Bianca S, Bakkaloglu A, Bircan Z, Chauveau D, Clermont MJ, Guala A, Hulton SA, Kroes H, Li Volti G, Mir S, Mocan H, Nayir A, Ozen S, Rodriguez Soriano J, Sanjad SA, Tasic V, Taylor CM, Topaloglu R, Smith AN, Karet FE: Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet* 39: 796–803, 2002

Dra. Viviana Suárez Quimí
Teléfonos: 593-08-5023703
Correo electrónico: doccivilore@yahoo.com
Fecha de presentación: 31 de marzo de 2008
Fecha de publicación: 30 de junio de 2008
Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.