

Acidosis tubular renal distal hereditaria, diagnóstico en hermanos. A propósito de 2 casos pediátricos

Distal hereditary renal tubular acidosis, diagnosis in siblings. About 2 pediatric cases

Dra. Ana M. Silva^a, Dr. José Méndez^a, Dr. Juan J. Piantanida^b, Dr. Gabriel Hernández^a y Dr. Federico Bois^c

RESUMEN

La acidosis tubular renal distal es el tipo más frecuente de acidosis tubular renal en pediatría y puede ser hereditario. Se debe a una incapacidad del riñón para excretar iones de hidrógeno, en ausencia de deterioro de la función renal, y ocurre con acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica (*anion gap*) normal.

Los síntomas pueden ser retraso del crecimiento, vómitos, estreñimiento, falta de apetito, polidipsia y poliuria, nefrocalcinosis, debilidad y hasta parálisis muscular por la hipokalemia. A menudo, se acompaña de deterioro auditivo neurosensorial.

Corregir la acidosis puede tener una variedad de beneficios, como restaurar el crecimiento normal, disminuir la hipokalemia, estabilizar o evitar la nefrocalcinosis y disminuir el riesgo de osteopenia. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de los pacientes hacen que permanezcan asintomáticos y sean capaces de llevar una buena calidad de vida.

Se presentan los casos de dos hermanos afectados por acidosis tubular renal distal, su proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento actual.

Palabras clave: acidosis tubular renal, acidosis tubular distal hereditaria, nefrocalcinosis, retraso del desarrollo.

ABSTRACT

Distal renal tubular acidosis is the most common type of renal tubular acidosis in pediatrics and can be hereditary. It is due to an inability in the kidney to excrete hydrogen ion (H⁺), in the absence of deterioration of renal function, and it is accompanied by hyperchloremic metabolic acidosis with normal anion gap. The symptoms can be growth retardation, vomiting, constipation, lack of appetite, polydipsia and polyuria, nephrocalcinosis, weakness and even muscle paralysis due to hypokalemia. It is often accompanied by sensorineural hearing impairment.

Correcting acidosis can have a variety of benefits such as restoring normal growth, decreasing hypokalemia, stabilizing or preventing nephrocalcinosis and decreasing the risk of osteopenia. Timely diagnosis and adequate treatment of patients make them remain asymptomatic and able to lead a good quality of life.

We present the cases of two siblings affected by distal renal tubular acidosis, its diagnostic process, treatment and current follow-up.

Key words: acidosis, renal tubular-hereditary distal tubular acidosis, nephrocalcinosis, growth retardation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e263>

Cómo citar: Silva AM, Méndez J, Piantanida JJ, Hernández G, Bois F. Acidosis tubular renal distal hereditaria, diagnóstico en hermanos. A propósito de 2 casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e263-e269.

INTRODUCCIÓN

La acidosis tubular renal (ATR) es una patología renal poco frecuente en pediatría. Se debe a un daño en la habilidad del riñón para reabsorber el bicarbonato (HCO₃⁻) filtrado o excretar hidrógeno (H⁺) y amonio en las células intercaladas alfa de la nefrona distal.¹ Se caracteriza por acidosis metabólica hiperclorémica.

La ATR distal (ATRD) o tipo 1 puede clasificarse según etiología hereditaria o adquirida secundaria a medicación nefrotóxica (anfotericina B, ifosfamida, litio), trastornos autoinmunes y uropatía obstructiva.²

Las formas congénitas de ATRD se clasifican en tipo I a: autosómica dominante; tipo 1 b: autosómica recesiva; y tipo 1 c: sin pérdida auditiva. Se presentan dos casos clínicos de ATRD en hermanos atendidos en el Hospital Alemán de Buenos Aires.

CASO CLÍNICO 1

Niña de 5 años que debutó con ATRD en la etapa neonatal. Nació por cesárea, por monitoreo patológico a las 40 semanas de edad gestacional, con peso de 3700 g (2580-3930 g). No requirió internación en Neonatología y se dio el alta conjunta a las 48 horas de vida. Madre de

- Departamento de Pediatría, Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Unidad de Terapia Intermedia Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Ana M. Silva: ana_maria_silva@live.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-6-2018
Aceptado: 10-1-2019

FIGURA 1. Seguimiento ecográfico renal y de las vías urinarias. Caso 1



En la figura, se observa el seguimiento ecográfico de la paciente a diferentes edades; en la columna izquierda, las imágenes corresponden al riñón derecho y, en la columna derecha, al riñón izquierdo.

A) 7 meses: imagen compatible con nefrocalcinosis bilateral. B) 15 meses: ambos riñones son de forma y tamaño normales, con adecuado espesor parenquimatoso, sin signos de ectasia excretora. Aumento de la ecogenicidad a nivel medular compatible con nefrocalcinosis. C) 2 años y 6 meses: marcado aumento de la ecogenicidad piramidal y peripiramidal compatible con nefrocalcinosis. Imágenes puntiformes ecogénicas calciales (microlitiasis). Dilataciones quísticas a nivel parapiélico izquierdo en el tercio inferior de 7 mm y, en el tercio medio, de 6,5 mm y, en el tercio superior, de 14 mm del riñón derecho. D) 3 años y 6 meses: nefrocalcinosis, microlitiasis calciales, dilataciones quísticas a nivel parapiélico izquierdo en el tercio inferior de 11 mm y, en el tercio medio, de 9,2 mm y, en el tercio superior, de 5 mm del riñón derecho, sin signos de hidronefrosis.

25 años, gesta 1, para 0, cesárea 0, de padres no consanguíneos, con embarazo controlado. Sin historia genética familiar. Dos muestras de la pesquisa neonatal obligatoria fueron informadas con tripsina inmunorreactiva elevada; el test del sudor fue negativo, las otoemisiones acústicas y la oftalmoscopia fueron normales.

Se internó a los 25 días de vida en un hospital provincial por presentar succión agotable, tendencia al sueño, hipotonía y mal progreso de peso. Permaneció internada por 10 días y recibió antibioticoterapia contra sepsis. Se registró acidosis metabólica hiperclorémica con pH: 7,14; HCO_3^- : 12 mEq/L; *anion gap* normal; pH urinario: 8; ácido láctico normal; amonio levemente aumentado; función renal normal y ecografía renal con imágenes ecogénicas en pirámides medulares correspondientes a nefrocalcinosis bilateral.

Se diagnosticó ATRD e inició el tratamiento con bicarbonato de sodio a razón de 3 mEq/kg/día y citrato de potasio a razón de 10 mEq/día, zinc, vitaminas A, D, C, hierro y ácido fólico. Sin embargo, tuvo mala adherencia al tratamiento y, a los 3 meses de vida, presentó un paro respiratorio secundario a hipokalemia grave, en el que requirió 5 días de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Debido a la evolución tórpida, se trasladó al Hospital Alemán a los 5 meses de vida. En ese momento, la paciente no lograba el sostén cefálico y tenía retraso de las pautas madurativas para su edad. Recibió un abordaje interdisciplinario; las pesquisas oftalmológica y audiológica, fueron normales.

A los 6 meses, persistía con hipotonía, sin sostén cefálico, hiperlaxitud extrema y baja talla. Presentaba cortisol y proteína transportadora de IGF1 normales; paratohormona: 85,1 pg/ml (15,0-65,0); prolactina: 69,5 ng/ml (4,8-23,3). Se solicitó el análisis por secuenciación de los genes *ATP6V0A4*, *ATP6V1B1* y *SLC4A1*; sin embargo, la madre no realizó el estudio.

La niña caminó a los 27 meses y logró hablar a los 30 meses. En el seguimiento ecográfico renal, asoció imágenes compatibles con microlitiasis y dilataciones quísticas en la región parapiélica izquierda de 7 mm y 6 mm, que progresaron hasta 11 mm y 9,2 mm, respectivamente, y de 14 mm en el riñón derecho, que se redujo a 5 mm en 1 año (Figura 1).

Los niveles de paratohormona y hormonas tiroideas eran normales a los 3 años. Las radiografías de huesos largos mostraron

osteoporosis moderada y ensanchamiento de metafisis en los miembros inferiores.

A los 4 años, tenía proteinuria normal, índice proteinuria/creatininuria normal. Inició el jardín con trastornos en el habla, que fue mejorando progresivamente junto con las otras áreas del desarrollo (cognitiva, social y emocional) gracias a la terapia interdisciplinaria.

Actualmente, la paciente tiene 5 años y se mantiene con regular progreso pondoestatural (z: -1,5) relacionado con múltiples interurrencias metabólicas (Figura 2) e infecciosas y retraso ponderal secundario a su patología de base.

CASO CLÍNICO 2

Niño de 11 días de vida que se internó por mal progreso de peso. Nació de 39 semanas de edad gestacional, con peso de 3720 g (2440-3810 g), grupo materno A+, grupo del niño 0+ y prueba de Coombs negativa. Alta conjunta a las 48 horas de vida. Tenía una hermana con antecedente de ATRD.

Los padres, alertados por el antecedente de la hermana, consultaron en el Servicio de Urgencias de nuestro Centro por la disminución de la actitud alimentaria, vómitos y debilidad generalizada. Al momento del examen físico, tenía un peso de 3251 g (descenso del 12,6 % del peso de nacimiento), tinte icterico mucocutáneo generalizado, mucosas semihúmedas, fontanela normotensa, y se encontraba vigil, reactivo, con franca hipotonía.

Laboratorio de ingreso con acidosis metabólica hiperclorémica; *anion gap* normal; hipokalemia; pH urinario: 7,5; glucosuria negativa. Hemograma y función renal normal; sodio, calcio, fósforo y magnesio normales; bilirrubina total: 10,9 mg/dl; directa: 0,9 mg/dl; transaminasas normales. Electrocardiograma con ligeros trastornos de repolarización en la cara lateral, atribuibles al desequilibrio del medio interno, sin arritmias, intervalo QTc normal y ecografía renal normal.

Fue evaluado por Nefrología con diagnóstico de ATRD e inició el tratamiento con cloruro de potasio a razón de 2,5 mEq/kg/día. Se realizaron las pesquisas oftalmológica y auditiva, que fueron normales. Inició la alimentación con leche de fórmula de 170 ml/kg/día por sonda nasogástrica (SNG) y leche materna. A las 72 h, logró el control metabólico con HCO_3^- : 20,9 mEq/L; potasio (K): 3,7 mEq/L; mejoría clínica y peso de 3505 g; aumentó 85 g/día, por lo que se dio el egreso hospitalario.

Entre el mes y los dos meses de vida, se realizaron ajustes en la dosis de cloruro de potasio en función de los valores del medio interno (Figura 3). Dosajes de renina: 5,20 ng/ml/h (0,0-3,3); y aldosterona: 60,6 ng/dl (2,52-39,20).

A los 5 meses, presentó, en la ecografía, múltiples imágenes puntiformes hiperecogénicas de distribución difusa en las pirámides renales y mínima ectasia piélica en el riñón izquierdo (Figura 4); por tanto, Nefrología realizó el cambio de terapia a citrato de potasio a razón de 3 mEq/kg/día.

Actualmente, el paciente tiene 6 meses, mantiene un adecuado control metabólico, sin alteraciones auditivas, buen progreso pondoestatural (z: +1,5) y del desarrollo.

DISCUSIÓN

En nuestro país, se desconoce la incidencia de la ATR. En México, la prevalencia es de 35 casos por cada 10 000 expedientes en el Instituto Nacional de Pediatría.³ Exceptuando la enfermedad poliquística, las enfermedades renales hereditarias son poco frecuentes, con

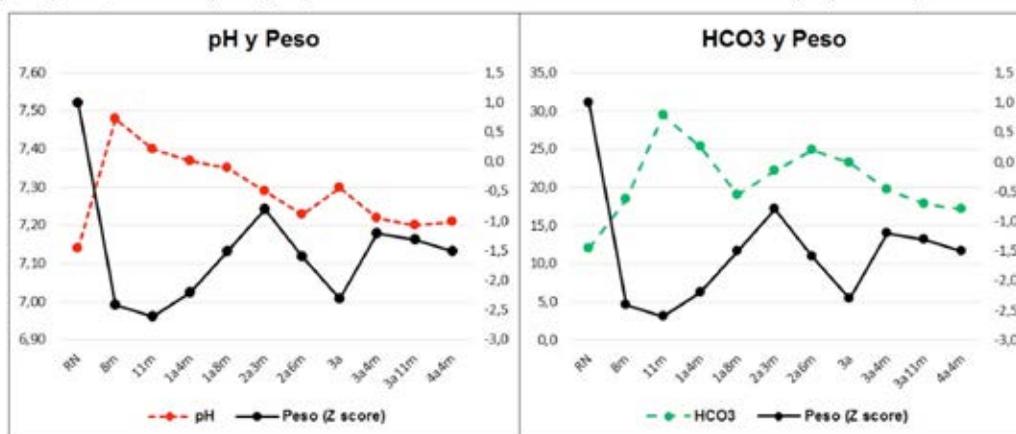
FIGURA 2. Correlación del progreso ponderal con alteraciones del medio interno. Caso 1

A) Alteraciones del medio interno

EAB	pH	pCO ₂	pO ₂	EB	HCO ₃	Na	K	Cl
RN	7,14	37	26	-13	12	135	2,5	110
8 m.	7,48	24,5	93,9	-3,0	18,4	134	3,9	110
11 m.	7,40	46,9	37,4	4,2	29,4	138	2,8	104
1 a. 4 m.	7,37	42,7	44,7	0,4	25,3	147	3,7	110
1 a. 8 m.	7,35	33,9	97,9	-5,1	19,0	148	2,0	114
2 a. 3 m.	7,29	46,9	31,3	-4,5	22,2	140	2,3	101
2 a. 6 m.	7,23	60,3	41	-3,7	24,9	144	4,2	103
3 a.	7,30	48,4	24,0	-3,5	23,3	143	2,5	98
3a. 4 m.	7,22	49,2	26,4	-8,2	19,7	141	3,2	105
3 a. 11 m.	7,20	44,3	35,3	-9,4	17,8	143	2,9	109
4 a. 4 m.	7,21	43,3	30,4	-10,4	17,1	141	2,7	102

EAB: estado ácido base; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; EB: exceso de base; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; RN: recién nacido.

B) Progreso ponderal (puntaje Z) relacionado con alteraciones del medio interno (pH y HCO₃⁻)



HCO₃⁻: bicarbonato; RN: recién nacido.

A) Se describen cronológicamente las alteraciones del medio interno desde el nacimiento hasta los 4 años y 4 meses de edad. Nótese como interurrencias al año y 8 meses de vida con cuadro de sepsis con foco respiratorio, que requirió internación en la UCI; a los 2 años y 3 meses, internación por deshidratación secundaria a vómitos, y a los 3 años y 11 meses, internación por deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda.

B) Se ilustra la correlación entre el peso (puntaje Z) a través del tiempo con las alteraciones del medio interno (acidosis y alcalosis). La niña ha registrado períodos de ganancia y descenso ponderal a lo largo de su vida, curva de color negro, debido al difícil control metabólico de su enfermedad, que se evidencia en las curvas de color rojo y verde, correspondientes al pH y HCO₃⁻, respectivamente.

incidencia < 5:10 000. La ATR hereditaria es aún más infrecuente. Existen casos de ATRD hereditaria en adultos de México⁴ y de España,⁵ pero no hay publicaciones en pediatría.

Reportes aislados en Argentina comprenden a una niña de 13 años con ATRD, retardo pondoestatural, nefrocalcinosis y síndrome

de Sjögren,⁶ a una niña de 9 años con ATRD, hematuria reiterada y retraso del crecimiento,⁷ a un neonato de 12 días con ATR tipo IV o pseudohipoaldosteronismo⁸ y a un niño con diagnóstico de ATRD y urolitiasis a los 8 años.⁹

La nefrona distal, en los niños, excreta, diariamente, 1-3 mmol/kg de H⁺: 1 mmol/kg del

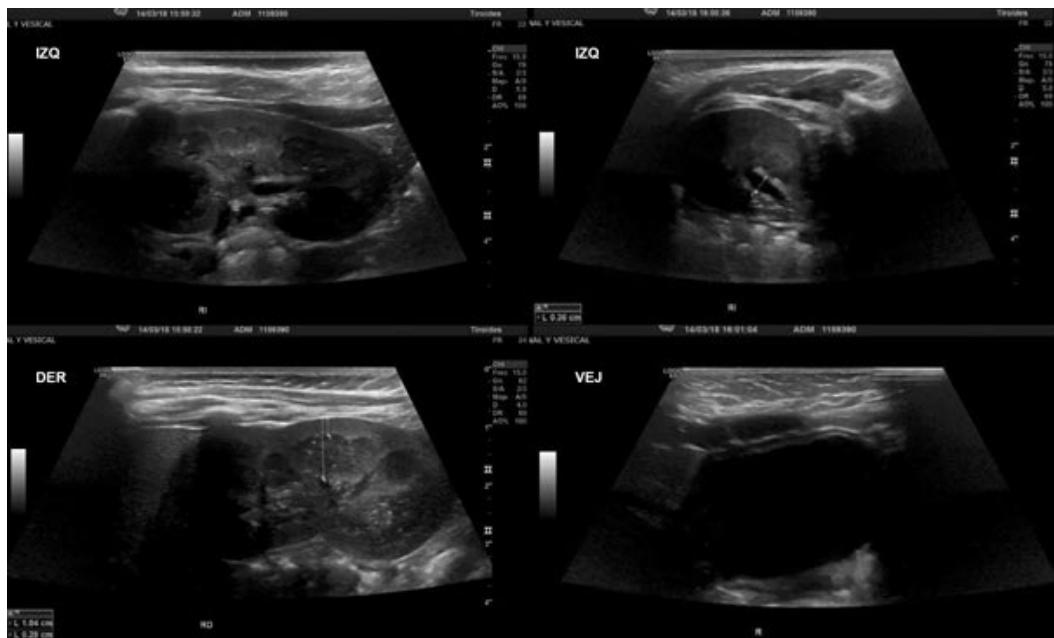
FIGURA 3. Alteraciones del medio interno. Caso 2

EAB	pH	pCO ₂	pO ₂	EB	HCO ₃	Na	K	Cl
11 ddv	7,21	47,8	24,6	-9,2	18,7	139	2,6	105
12 ddv	-	-	-	-	-	135	-	103
13 ddv	7,27	45,8	33,7	-5,9	20,9	137	3,7	103
118 ddv	7,23	64,7	25,8	-0,5	27,5	139	4,9	100
1 m. 22 d.	7,29	61,1	28,8	0,9	29,1	141	5,7	100
1 m. 25 d.	7,22	47,4	26,4	-8,2	19,2	141	4,6	104
2 m.	7,25	41,7	35,8	-7,7	18,5	137	3,0	109
3 m.	7,31	53,0	24,2	-0,6	26,5	142	2,8	100
5 m.	7,29	43,7	29,5	-5,5	20,9	140	4,0	102

EAB: estado ácido base; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; EB: exceso de base; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; ddv: días de vida.

Alteraciones del medio interno. Se describen cronológicamente las alteraciones del medio interno desde el momento de la internación hasta los 5 meses de edad. Nótese que, al mes y 22 días de vida, presentó alcalosis metabólica con hiperkalemia y se disminuyó el potasio oral. A los 2 meses, reapareció la acidosis e hipokalemia, lo que requirió aumentar el suplemento de cloruro de potasio.

FIGURA 4. Ecografía renal y de las vías urinarias (5 meses de vida). Caso 2



Ambos riñones son de forma y tamaño normal, con relación parenquimosinusal conservada. Se observan múltiples imágenes puntiformes hiperecogénicas de distribución difusa en las pirámides renales, en probable relación con la enfermedad de base. No se observan imágenes compatibles con litiasis. El riñón izquierdo presenta mínima ectasia piélica con diámetro anteroposterior de la pelvis de 3,6 mm. El riñón derecho no presenta signos de dilatación pielocalicial. Diámetro longitudinal del riñón derecho de 58 mm. Diámetro longitudinal del riñón izquierdo de 57 mm. Vejiga: de paredes finas sin proyecciones endoluminales, uniones vesicoureterales libres, uréteres distales de calibre normal.

metabolismo de la dieta y 1-2 mmol/kg a partir de la hidroxapatita del hueso en crecimiento. En presencia de acidosis metabólica crónica, luego del agotamiento de los *buffers* extracelulares, los huesos amortiguan el exceso de ácido acumulado. La hidroxapatita puede disolverse para neutralizar el exceso de ácido, lo que produce reabsorción ósea, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis y raquitismo.

En los pacientes con ATRD y acidosis, la reabsorción de citrato en el túbulo contorneado proximal está incrementada como un mecanismo para conservar equivalentes de bases, con la consecuente disminución de su excreción en la orina (hipocitraturia). Esto conlleva mayor formación de cálculos de fosfato de calcio. El tratamiento de la acidosis aumenta los niveles de citrato urinario, que actúa inhibiendo la cristalización de sales de calcio.¹⁰

La hipokalemia es atribuida a concentraciones elevadas de aldosterona en presencia de disfunción tubular proximal leve e hipovolemia.¹¹ La corrección de la acidosis reduce las pérdidas urinarias inadecuadas de potasio y mejora la hipokalemia.¹² En los niños, se administra bicarbonato de sodio (NaHCO_3) a razón de 4-8 mEq/kg/día¹³ y citrato de potasio.

La ATRD puede ser hereditaria. La forma autosómica dominante está causada por mutaciones en el intercambiador aniónico (AE1) de la membrana basolateral en las células alfa intercaladas del conducto colector.⁶ Estos pacientes presentan síntomas en la adolescencia y no exhiben defectos de audición.

La forma autosómica recesiva afecta los genes de la bomba de protones hidrógeno-ATPasa (*ATP6V0A4* y *ATP6V1B1*) en la membrana apical de la célula alfa intercalada del conducto colector. Los pacientes afectados presentan síntomas en los primeros meses de vida, acompañados de deterioro auditivo neurosensorial.¹⁴ Esto condujo al descubrimiento de la ubicación de la bomba de protones en el oído interno.

Clínicamente, consiste en el retraso del crecimiento, más frecuente, síntomas gastrointestinales, polidipsia y poliuria, nefrocalcinosis, litiasis renal, debilidad y hasta parálisis muscular por hipokalemia. En caso de presentar antecedente familiar positivo, debe controlarse el posible deterioro auditivo neurosensorial.

Se debe evaluar la función renal y tubular, pruebas de estímulo, ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y estudios genéticos.

Por un lado, en la presentación del caso 1, se pueden identificar las complicaciones relacionadas con el estado de acidosis y descontrol metabólico. Debido al mal seguimiento durante sus primeros meses de vida, presentó retraso del desarrollo, osteopenia, nefrocalcinosis, múltiples internaciones, algunas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y una de ellas por paro respiratorio.

Por otro lado, el caso 2 tuvo mejor evolución, no ha desarrollado alteraciones auditivas ni retraso ponderoestatural o del desarrollo. Sin embargo, en la última ecografía, presentó litiasis renal, que requirió el ajuste de la medicación. Actualmente, la familia tiene amplio conocimiento de la patología y ha logrado la adherencia exitosa al plan de tratamiento y seguimiento de estos hermanos.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras tubulopatías, como el síndrome de Fanconi, que produce hipofosfatemia, acidosis, glucosuria, hipocalcemia, raquitismo e insuficiencia renal; el síndrome de Bartter, que produce hipokalemia, alcalosis metabólica e hipotensión; y el síndrome de Gitelman, con alcalosis metabólica hipokalémica, hipocalciuria e hipomagnesemia.

Reconocer los síntomas de esta enfermedad tempranamente permite corregir la acidosis y restaurar el crecimiento normal,¹⁵ disminuir la hipokalemia, evitar la nefrocalcinosis y disminuir el riesgo de osteoporosis. Así, los pacientes pueden estar asintomáticos y llevar una buena calidad de vida. ■

REFERENCIAS

- Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrología* 2013;33(3):289-96.
- Velásquez Jones L. Acidosis tubular renal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(6):502-8.
- García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Act Pediatr Mex*. 2006;27(5):268-78.
- López Hernández MA. Acidosis tubular renal distal primaria familiar: comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Med Int Mex*. 2002;18(5):263-7.
- López Hidalgo R, Polo Moyano A, Manjón Rodríguez M, Cerezo Morales S. Acidosis tubular renal distal con sordera neurosensorial. Evolución clínica tras 30 años de seguimiento. *Nefrología (Madr)*. 2009;29(5):499-500.
- Rahman RC, Ruscasso J, Spizzirri F, Cobeñas C, et al. Acidosis tubular renal tipo 1 como manifestación inicial de un síndrome de Sjögren. *Arch Arg Pediatr*. 1997;95(1):49-53.
- Márquez J. ATR distal en paciente litiásica pediátrica con hematuria reiterada: utilidad de estandarización de protocolo para tubulopatías. Presentado en el XVII Congreso Argentino de Nefrología, del 14 al 17 de septiembre de 2011. Córdoba: Sociedad Argentina de Nefrología; 2011.

8. Ramírez A, Salim R, Saurit M, Maita H. Colapso vascular y trastornos hidroelectrolíticos en periodo neonatal. Presentado en el 7.º Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica, del 25 al 27 de abril de 2018. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2018:26.
9. Del Valle EE, Mesias N. Acidosis tubular renal y litiasis renal. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017;37(3):183-5.
10. Emmett M, Palmer BF. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. *UpToDate.* 2018;1-14. [Consulta: 11 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis>.
11. Muto S, Asano Y, Okazaki H, Kano S. Renal potassium wasting in distal renal tubular acidosis: role of aldosterone. *Intern Med.* 1992;31(8):1047-51.
12. Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, Stitchantrakul W, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2002;62(6):2160-6.
13. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(8):2160-70.
14. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3691-704.
15. McSherry E. Renal tubular acidosis in childhood. *Kidney Int.* 1981;20(6):799-809.