

# Tubulopatías

Gema Ariceta Iraola y Mireia Aguirre Meñica

Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces

## DEFINICIÓN

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias, de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. La Tabla I resume las tubulopatías primarias más representativas del niño:

## FISIOLOGIA TUBULAR

El transporte renal de una sustancia representa un proceso de filtración glomerular, con posterior reabsorción y/o secreción tubular. En el túbulo proximal se reabsorben el 60-80% del agua y sodio filtrados, y prácticamente la totalidad de la glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular (pm), potasio, bicarbonato, citrato, así como los ácidos orgánicos y el fosfato. La rama descendente del asa de Henle reabsorbe el 15% del agua filtrada mientras que en

Tabla I. Tabla 1. Tubulopatías primarias

Trastornos del transporte de proteínas Proteinuria tubular	Trastornos múltiples del túbulo proximal Síndrome de Fanconi, enfermedad de Dent
Trastornos del transporte de glucosa Glucosuria renal	Trastornos en la regulación del equilibrio ácido-base Acidosis tubular renal
Trastornos del transporte de aminoácidos Cistinuria Hiperaminoacidurias dibásicas Hiperaminoaciduria dicarboxílica Iminoglicinuria familiar y otras glicinurias Enfermedad de Hartnup Aminoacidurias renales no específicas	Trastornos del transporte de Sodio y Potasio Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Síndrome de Liddle Pseudohipoaldosteronismos tipo I y II
Trastornos del transporte de Fosfato Raquitismo hipofosfatémico familiar Pseudohipoparatiroidismo	Trastornos del transporte de Calcio y Mg Hipercalciuria idiopática Hipercalcemia hipocalciurica familiar Hipomagnesemia-Nefrocalcinosis Familiar
Trastornos del transporte de ácido úrico Hipouricemia de origen renal	Trastornos del transporte de agua Diabetes insípida nefrogénica

el asa ascendente, impermeable al agua, se reabsorbe el 25% del NaCl filtrado, cantidades elevadas de calcio y magnesio, y se secreta potasio. Finalmente, en el túbulo distal se reabsorbe el 7% del agua, sodio y cloro, secretando potasio e hidrogeniones. A nivel del túbulo colector cortical se regula la excreción final de agua por orina dependiendo del estado de hidratación y la acción de la hormona antidiurética (ADH).

## CLINICA

Los síntomas, su intensidad y edad de aparición varían en relación con el trastorno específico. La Tabla II resume los más característicos.

## ORIENTACION DIAGNOSTICA

El diagnóstico de sospecha de tubulopatía se basa en:

1. Anamnesis: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis
2. Exploración: crecimiento y desarrollo (talla, peso, presión arterial), exploración general, hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos.
3. Evaluación de la función renal:
  - Orina: inspección, tiras reactivas, y sedimento
  - Volumen y concentración urinaria
  - Cálculo del filtrado glomerular
  - Hiato aniónico: distingue la acidosis tubular renal (ATR), con hiato aniónico plasmático  $[Na - (Cl + bicarbo-$

Tabla II. Presentación clínica en tubulopatías

Historia perinatal: prematuridad, polihidramnios, bajo peso
Cuadro general: astenia, malestar, irritabilidad
Síndromes digestivos: vómitos, dificultades en la alimentación
Deshidratación, sed, avidez por el agua y sal, poliuria
Desmedro, retraso del crecimiento
Infección urinaria
Alteraciones electrolíticas
Alteraciones en el equilibrio ácido-base
Tetania, raquitismo o nefrocalcinosis
Alteraciones oculares o hipoacusia

nato]] normal (8-16), de las acidosis orgánicas en las que está elevado. El hiato urinario diferencia los tipos de ATR (figura 1).

- Función tubular: con determinación simultánea en plasma y orina para calcular los índices más representativos:
    - Índice osmolar (valora la hidratación y la concentración renal)
    - Excreciones fraccionales de Na, K, y Cl (estiman la pérdida salina urinaria)
    - Reabsorción fraccional de fosfato
    - Excreción de Ca, Mg, glucosa, y ácido úrico en orina
4. Otros estudios: ecografía renal, audiometría y examen oftalmológico.

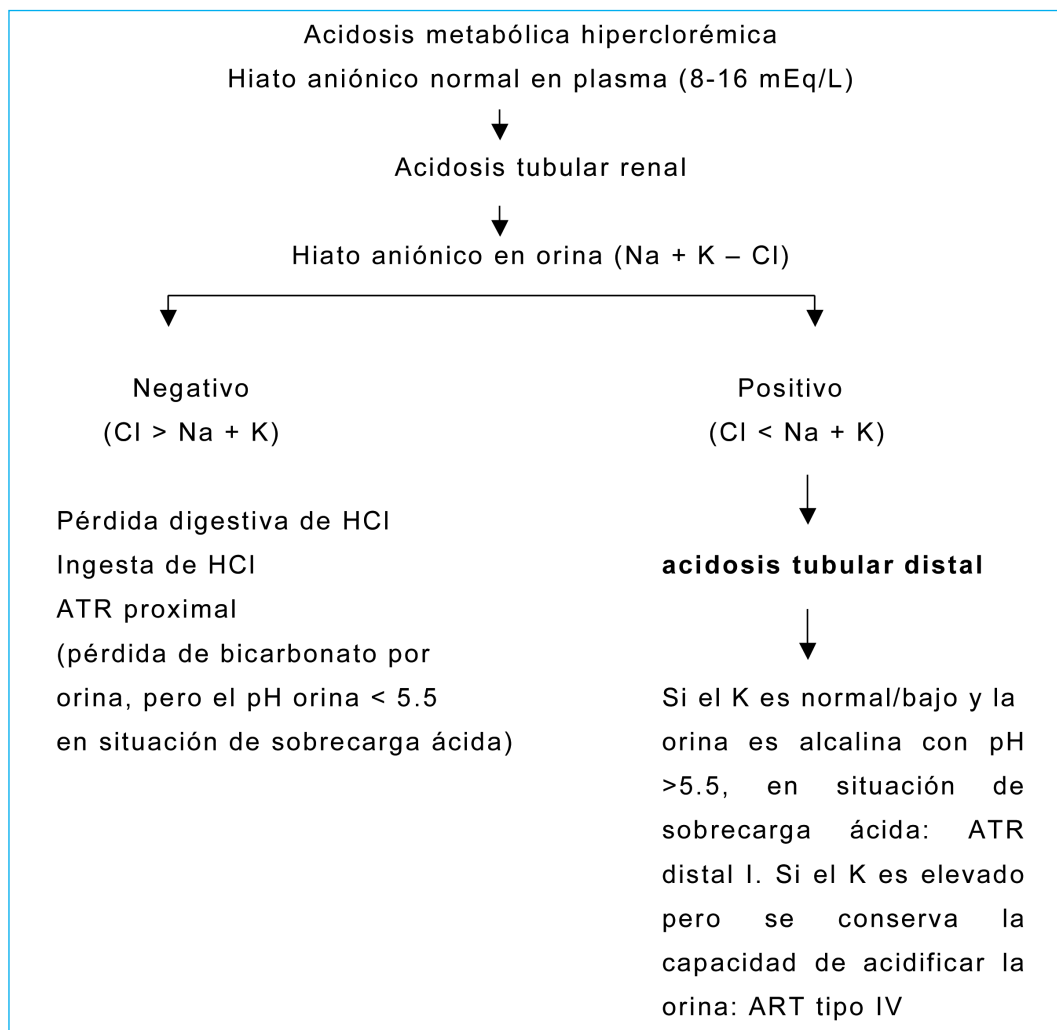


Figura 1. Orientación diagnóstica de la acidosis tubular renal

### TUBULOPATÍAS CON HIPOPOTASEMIA Y ACIDOSIS METABOLICA

#### Síndrome de Toni-Debré-Fanconi:

Este término representa cualquier disfunción tubular proximal compleja, completa o parcial, causada por la alteración de algún

proceso metabólico esencial no bien conocido, y que afecta a múltiples transportadores simultáneamente. Puede ser primario (autosómico dominante AD, autonómico recesivo AR o recesivo ligado al X), o secundario a otras enfermedades (Tabla III). Clínicamente, se manifiesta por fallo de medio, deshidratación, poliuria, debilidad

Tabla III. Síndrome de Fanconi de origen genético

Síntomas	Debut	Diagnóstico
fallo hepático agudo	neonato lactante	fructosemia galactosemia tirosinemia
hipotonía grave, catarata dismorfia	neonato	Síndrome Lowe
hepatomegalia, hipoglucemia, raquitismo	lactante	glucogenosis
retraso talla severo, anorexia, vómitos, raquitismo, fotofobia	lactante	cistinosis
miopatía, acidosis láctica	neonato lactante	déficit citocromo C oxidasa
raquitismo severo dependiente de la vitamina D	6 meses - 2 años	citopatías mitocondriales

muscular, raquitismo resistente a la vitamina D (vitD), acidosis hiperclorémica, hipopotasemia, glucosuria, hipofosfatemia, y síntomas de la patología de base. El tratamiento incluye el control de la enfermedad subyacente, acceso libre al agua y suplementos de fosfato, vitD, bicarbonato (o citrato), K y tiazidas.

### Acidosis Tubular renal

Es un síndrome clínico de acidosis metabólica producida por la pérdida tubular de bicarbonato que no se reabsorbe y/o por un defecto en la excreción de Hidrógeno (H<sup>+</sup>) por orina sin afectación significativa de la función glomerular. Existen tres tipos de ATR:

1. *ATR Proximal (o Tipo 2)*: el umbral renal normal para la excreción de bicarbonato (22 mEq/L en lactantes y 26 mEq/L en

>2 años) está descendido y ocasiona su pérdida en orina. Los mecanismos de acidificación están preservados. La ATR proximal puede ser primaria, transitoria o permanente, pero con frecuencia se asocia al síndrome de Fanconi, o es causada por fármacos o tóxicos.

2. *ATR Distal (o Tipo 1)*: en el niño suele ser un defecto aislado primario, AR o AD, definido por la incapacidad de disminuir el pH urinario <5.5, a pesar de la acidosis metabólica sistémica. Se distinguen varios subtipos según el mecanismo afecto (secretorio por disfunción de la bomba de protones o de la anhidrasa carbónica, de voltaje por pérdida del gradiente eléctrico transtubular, o por defecto de aceptores de H<sup>+</sup>, por menor excreción de P y de amonio por enfermedad túbulo-intersticial.

3. *ATR Hiperkaliémica (o Tipo 4)*: el defecto de acidificación es resultado de un estado de hipoaldosteronismo o por resistencia a la aldosterona, o bien debido a una alteración en la reabsorción distal de sodio a nivel tubular.

El retraso de crecimiento desde lactante es el síntoma principal de la ATR proximal aislada. El cuadro de la ATR distal primario se caracteriza por vómitos, poliuria, deshidratación, fallo de medro y nefrocalcinosis precoz. En los otros tipos o en formas complejas los síntomas se relacionan con la patología de base. El diagnóstico se sospecha ante una acidosis metabólica persistente con hipercloremia e hiato aniónico plasmático normal (figura 1), y se confirma con tests de acidificación tubular. El tratamiento consiste en suplementos orales de Bicarbonato sódico y/o potásico, asociado con tratamiento específico en las formas secundarias.

## TUBULOPATÍAS CON HIPOPOTASEMIA Y ALCALOSIS METABOLICA

### Síndrome de Bartter

Incluye un grupo de enfermedades AR caracterizadas por un defecto en la reabsorción de sodio y cloro en el asa ascendente de Henle, que se deben a las mutaciones de al menos 4 genes distintos: el gen SLC12A1 sensible a la furosemida (Bartter tipo 1), KCNJ1 (tipo 2), CLCNKB (tipo 3) y BSND (tipo 4). El cuadro se acompaña de pérdida salina urinaria, depleción de volumen, hiper calciuria, y nefrocalcinosis. El fallo de medro, las dificultades en la alimentación y la poliuria son los síntomas guía. Es típica una alcalosis metabólica crónica con hipopotasemia, elevación de renina y aldosterona plasmáticas, hiperpros-

taglandinismo, y presión arterial normal. Existen variedades más severas de Bartter con expresión perinatal como el tipo 2, y con hipoacusia el tipo 4.

La Tabla IV facilita el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos. El tratamiento con KCl, diuréticos ahorradores de K (espironolactona) e inhibidores de las prostaglandinas (indometacina) es eficaz. El pronóstico a largo plazo es incierto en presencia de nefrocalcinosis.

### Síndrome de Gitelman

Es una enfermedad AR con pérdida salina distal causada por la mutación del gen SLC12A3, que codifica el cotransportador NaCl del túbulo distal, sensible a tiazidas. Los síntomas son similares a los del Bartter pero de menor intensidad, si bien son características la hipocalciuria e hipomagnesemia, incluso con tetania. Se trata con suplementos de K y Mg, e indometacina o diuréticos ahorradores de K para los casos refractarios.

### Síndrome de Liddle

Es una tubulopatía AD con hipertensión arterial severa, alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipoaldosteronismo. Está causada por mutaciones de los genes SNCC1B y SNCC1G que codifican el canal epitelial de sodio en el túbulo colector. Se debe a la hiperfunción del canal con aumento de la reabsorción de sodio, por lo que su tratamiento se basa en diuréticos como el triamtereno o amiloride. El diagnóstico diferencial entre estas entidades se resume en la figura 2.

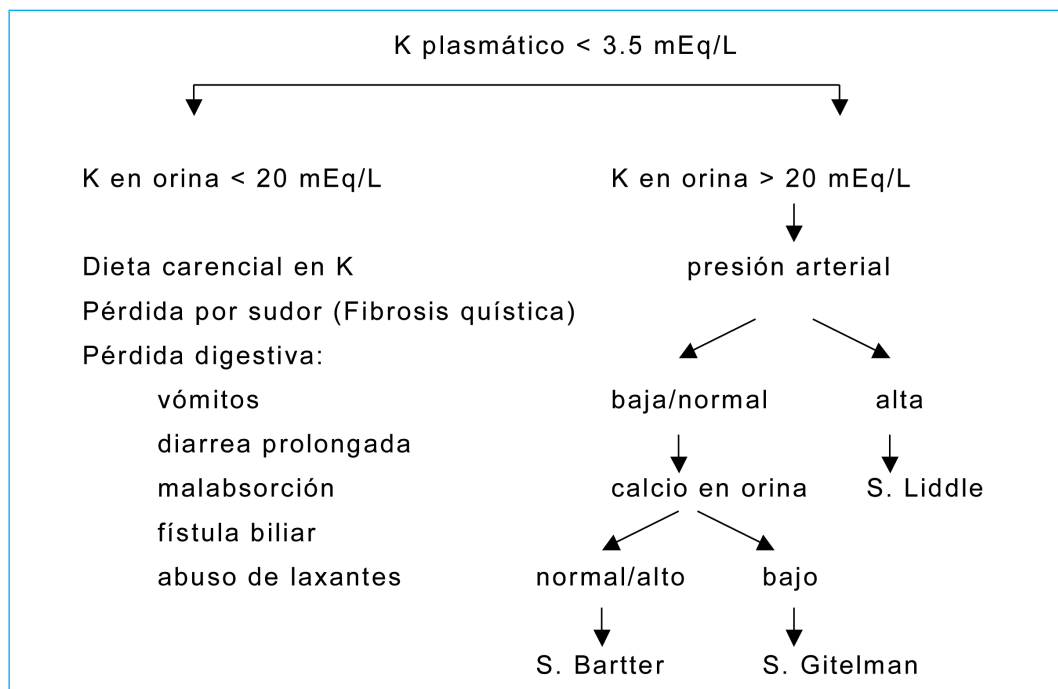


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la hipopotasemia con alcalosis metabólica

## TUBULOPATÍAS CON HIPERPOTASEMIA Y ACIDOSIS METABOLICA

### Pseudohipoaldosteronismo

El pseudohipoaldosteronismo (PHA) AD tipo I es la forma más frecuente de PHA hereditario. Está causado por mutaciones del gen que codifica el receptor mineralocorticoides humano (4q31.1). Se manifiesta en la primera infancia por polihidramnios, fallo de crecimiento, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, pérdida salina renal, hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica, con gran aumento de renina y aldosterona en plasma. Curiosamente en las familias afectas puede haber individuos aparentemente asintomáticos.

El PHA AD tipo II es debido a mutaciones con aumento de función de los genes que codifican las kinasas WKN1 y WKN4, que regulan el transporte tubular de Na y Cl. El cuadro es la hipertensión familiar dominante. Los individuos afectados presentan talla baja, hipopotasemia, acidosis metabólica y un descenso de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Se trata con furosemida y tiazidas.

### TUBULOPATIAS CON HIPERCALCIURIA

Aunque la hipercalciuria es constante en muchas tubulopatías primarias (ATR, síndrome de Fanconi, enfermedad de Dent, hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis familiar HHNF, síndrome de Bartter, o

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre S. de Bartter y Gitelman

	Bartter neonatal	Bartter “clásico”	Gitelman
<b>Debut</b>	recién nacido	lactante	niñez-adulto
<b>Hidramnios</b>	presente	frecuente	ausente
<b>Prematuridad</b>	presente	frecuente	ausente
<b>Hipoacusia</b>	presente (tipo 4)	ausente	ausente
<b>Avidez sal</b>	presente	presente	ausente
<b>Talla baja</b>	presente	presente	rara
<b>Tetania</b>	ausente	rara	ausente
<b>Nefrocalcinosis</b>	presente	variable	ausente
<b>Pérdida salina</b>	muy elevada	elevada	normal-alta
<b>Calciuria</b>	muy elevada	elevada	baja

hipocalcemia-hipercalcúrica), la primera causa de hipercalcemia en la población general es la Hipercalcemia idiopática (HI).

### Hipercalcemia idiopática

Es una de las anomalías más frecuentes del metabolismo mineral con una prevalencia del 7-10% de los niños sanos y la primera causa de nefrolitiasis en pediatría. Se define por una excreción diaria urinaria de calcio >4 mg/Kg en niños (>250 mg en mujeres, >300 mg en varones) en dos muestras consecutivas de orina, con calcemia normal. El índice Calcio/Creatinina (UCa/Cr) >0.21 mg/mg en la segunda orina del día permite establecer su sospecha, si bien en <3 meses de edad los valores normales son  $\leq 0.8$ .

Es una entidad genética transmitida de modo AD, aunque su fisiopatología no conoce con exactitud. El exceso de calcio uri-

nario procede, al menos parcialmente, de un elevado *turnover* óseo de Ca. Se han descrito otros trastornos asociados como un aumento de la síntesis de calcitriol, o una mayor respuesta al mismo, elevación de la absorción intestinal de Ca y el descenso de reabsorción tubular de Ca.

En el niño, la HI puede ser silente o cursar con un síndrome disúrico, con hematuria, infección urinaria, dolor abdominal recidivante y/o litiasis renal; o bien manifestarse por dolor lumbar, fracturas frecuentes, e incluso retraso de crecimiento, debido a la frecuente osteopenia que se observa en los individuos afectados. En el diagnóstico diferencial hay considerar la historia familiar y excluir otras causas de hipercalcemia normocalcémica como el exceso de sal o proteínas de origen animal en la dieta, la inmovilización, las fracturas de huesos largos, la intoxicación por vitD, los esteroides, la

furosemda, la sarcoidosis, entidades que cursen con elevación de citoquinas o prostaglandinas, la tirotoxicosis u otras tubulopatías. El tratamiento es sintomático con líquidos abundantes, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y/o antibióticos en caso de litiasis. La dieta debe ser moderada en sal y proteínas de origen animal pero óptima en calcio. Las tiazidas y el citrato potásico reducen la calciuria, la incidencia de litiasis y permiten la recuperación de la masa ósea.

### **Hipomagnesemia-Hiper calciuria-Nefrocalcinosis Familiar**

Es una tubulopatía AR que se manifiesta por tetania, convulsiones, poliuria, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, con evolución al fallo renal. Es frecuente además la afectación ocular con miopía maligna, nistagmus, coloboma, keratocono y raramente hipoacusia. En la analítica se detecta acidosis, hipomagnesemia, hiperpotasemia y elevación de urea y creatinina plasmáticas. En la orina hay una excreción muy aumentada de Ca y Mg. Está causada por las mutaciones de los genes CLDN16 y CLDN19 que codifican unas proteínas denominadas claudinas que regulan el transporte paracelular del Ca y Mg en el asa ascendente de Henle. El tratamiento con suplementos de Mg y Citrato Potásico, y sintomático no suele prevenir el fallo renal progresivo.

### **Enfermedad de Dent**

Es una tubulopatía proximal compleja causada por mutaciones de dos genes: el gen CLCN5 que codifica un canal de cloro, y el gen OCRL-1, ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más severo en los varones afectados. Se manifiesta por proteinuria de bajo (pm) inicialmente, y

posteriormente con hiper calciuria, nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis, raquitismo y e insuficiencia renal crónica. Se trata con tiazidas. Para su diagnóstico, es recomendable el screening de proteinuria tubular en todos los varones con hiper calciuria.

### **DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA**

La Diabetes insípida Nefrogénica (DIN) se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida, por incapacidad de concentrar la orina debido al fallo de respuesta tubular a la hormona antidiurética (ADH) o Vasopresina. Clínicamente, se manifiesta por poliuria severa con orina diluida, polidipsia, y episodios de deshidratación. En las formas primarias, habitualmente lactantes varones, se observa irritabilidad, rechazo de tomas, avidez por el agua, hipertermia, vómitos, estreñimiento, retraso psicomotor, y desnutrición.

El balance hídrico del organismo se basa en la capacidad renal de excretar agua independientemente de la solutos, es decir, de excretar orina con mayor o menor concentración u osmolalidad. Los mecanismos de concentración urinaria dependen del gradiente osmolar renal (entre la cortical isotónica con el plasma y la medular hipertónica), y de la acción de la ADH. Ante aumentos de la osmolalidad plasmática, se estimula la secreción de ADH por la neurohipófisis, que activa los receptores AVPR2 de la célula del túbulo colector, resultando en la inserción de unos canales de agua o aquoporinas en la membrana luminal, que permiten la reabsorción de agua. En ausencia de ADH el túbulo colector es impermeable y el de agua se elimina por orina.

La modalidad más frecuente de DIN primaria se transmite ligada al sexo, y está causada

da por mutaciones del gen que codifica el AVPR2, en la región Xq28. Las mujeres portadoras pueden ser parcialmente sintomáticas. En un 10% de los pacientes la DIN es AR por mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2, en el cromosoma 12q13.

El test de privación acuosa, y la respuesta a la administración de un análogo de la ADH (desmopresina) confirman el diagnóstico. En individuos sanos se observa un descenso del volumen de orina con aumento de su osmolalidad. En la DIN la falta de respuesta produce la elevación de la osmolalidad plasmática, sin disminuir el ritmo de diuresis. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con la polidipsia crónica, en la que se observa una respuesta parcial por pérdida del gradiente osmolar, con la diabetes insípida central donde la desmopresina consigue concentrar la orina, y con otras entidades con poliuria por diuresis osmótica como la diabetes mellitus.

El tratamiento incluye el acceso libre al agua, dieta baja en sal y moderada en proteínas. Las tiazidas reducen la diuresis al estimular la reabsorción proximal de agua y sodio. La indometacina se usa en casos severos. Los suplementos de K y el amiloride pueden ser necesarios para controlar la hipopotasemia. El tratamiento a largo incluye las potenciales complicaciones como la disfunción vesical, y el fallo renal.

#### **Diabetes insípida nefrogénica adquirida:**

Mucho más frecuente que las formas congénitas, especialmente en la edad adulta, la DIN adquirida se debe a la pérdida del gradiente osmótico y a la lesión tubular. Se observa en nefropatías túbulo-intersticiales crónicas (poliquistosis, pielonefritis, uropatía obstructiva, displasia renal, nefronoptosis, insuficiencia renal, en hipokaliemia o hipercalcemia crónicas, polidipsia crónica) o puede

ser secundaria a fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina o diuréticos).

## **OTRAS TUBULOPATIAS**

### **Proteinuria tubular**

Está constituida por proteínas de bajo pm (beta2 microglobulina, proteína transportadora del retinol), y sus causas son múltiples: defectos del transporte (Síndrome de Fanconi, Cistinosis, enfermedad de Dent), tóxicos (penicilina, metales pesados, aminoglicósidos, hierbas chinas), daño isquémico (necrosis tubular aguda, shock, sepsis), uropatía obstructiva, enfermedad poliquística. Se caracteriza por la elevación de proteína en orina que no corresponde a albúmina.

### **Glucosuria renal**

Es un trastorno benigno producido por un defecto en el transporte tubular activo de la glucosa por mutaciones en el gen SGLT2, que codifica el transportador Na<sup>+</sup>/glucosa dependiente. Se elimina glucosa en cantidad elevada por orina coincidiendo con glucemias normales. Suele ser silente pero en el embarazo o tras inanición prolongada, puede causar deshidratación y cetosis. Suele ser un hallazgo casual.

### **Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X**

Es el raquitismo hereditario más frecuente y se transmite de modo dominante ligado al cromosoma X. Está causado por la mutación del gen PHEX, que regula la reabsorción tubular de P, y produce pérdida renal de P e inhibición de la síntesis de la 1,25-OH<sub>2</sub>-VitD. Debuta por raquitismo precoz, retraso motor, deformidad esquelética, talla baja, hipofosfatemia, P urinario elevado y abscesos periodontales. Responde a los suplementos de P y vitD. La forma AD es poco frecuente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia Nieto V, Santos F, editores. Nefrología Pediátrica. 2ª edición. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2006.
2. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol*, 2006; 26(6):422-33.
3. Ariceta G, Batlle D. Fisiopatología del Potasio: Hipopotasemia e hiperpotasemia. En: JC Ayús, A Tejedor, C Caramelo editores. Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base. Panamericana, Buenos Aires-Madrid 2007; pp 94-112.
4. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 2160-2170.
5. Konrad M, Schaller A, Seelow D, Pandev AV, Waldegger S, Lesslauer A, Vitzthum H, Suzuki Y, Luk JM, Becker C, Schlingmann KP, Schmid M, Rodríguez-Soriano J, Ariceta G, Cano F, Enriquez R, Juppner H, Bakaloglu SA, Hediger MA, Gallati S, Neuhauss SC, Nurnberg P, Weber S. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet*, 2006; 79(5): 949-57.
6. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Ann Int Med*, 2006 (144): 186-194.