

Acidosis tubular renal distal en lactante debida a variante en el gen ATP6V0A4. Reporte de caso

[Distal renal tubular acidosis in an infant due to variant in the ATP6V0A4 gene. Case report]

Claudia Lorena Martinez Avendaño^{1,3}, Jorge Alberto Endo Cáceres^{2,3}, Geraldine Olea Ospina⁴, Jorge Luis Ordoñez Tandeoy⁴

1) Departamento de Pediatría, Universidad Libre – Seccional, Cali, Colombia; 2) Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED, Colombia; 3) Sección de Nefrología Pediátrica, Universidad Libre – Seccional, Cali, Colombia; 4) Escuela de Medicina, Universidad Libre – Seccional, Cali, Colombia.

Correspondencia: Claudia Lorena Martinez Avendaño / Email: claudia-martineza@unilibre.edu.co

Recibido: 05 de junio de 2024

Aceptado: 3 de julio del 2024

Publicado: 31 de agosto de 2024

Palabras clave: acidosis renal tubular, acidosis tubular renal distal, trastornos del crecimiento, nefrocalcinosis.

Keywords: renal tubular acidosis, distal renal tubular acidosis, growth disorder, nephrocalcinosis.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento para la realización de esta publicación. Los autores declaran aprobación por comité de bioética institucional: Comité de Ética Fundación Clínica Infantil Club Noel. Los autores declaran que se obtuvo consentimiento para la realización de esta publicación.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la realización de este trabajo.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor corresponsal.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20242378

Resumen

Introducción: La acidosis tubular renal (ATR) incluye una clínica diversa que depende del sitio anatómico en el que se encuentre la alteración tubular, diferenciándose cuatro tipos de ATR. La acidosis tubular renal distal (ATRD) o Tipo I es una condición clínica poco frecuente (1:100.000 niños) que es debida a causas primarias o genéticas; en los niños con frecuencia se han encontrado alterados los genes ATP6V0A4 y ATP6V1B1 en forma homocigota, lo que causa una disfunción de la bomba ATPasa de H⁺ de las membranas apicales en el túbulo distal generando una inadecuada secreción de hidrogeniones traduciéndose en acidosis metabólica hiperclorémica persistente, con trastornos hidroelectrolíticos que pueden generar alteraciones en el metabolismo óseo, alteraciones renales, gastrointestinales y falla para crecer. **Conclusión:** El diagnóstico oportuno, seguimiento y tratamiento adecuados pueden evitar las complicaciones y permitir un adecuado crecimiento durante la infancia.

Abstract

Introduction: Renal tubular acidosis (RTA) includes a diverse clinic that depends on the anatomical site where the tubular alteration is located, with four types of RTA being differentiated. Distal renal tubular acidosis (dRTA) or Type I is a rare clinical condition (1:100,000 children) that is due to the presence of a tubular disorder. It is due to primary or genetic causes; In children, the ATP6V0A4 and ATP6V1B1 genes have frequently been found to be homozygously altered, which causes dysfunction of the H⁺ ATPase pump of the apical membranes in the distal tubule generating an inadequate secretion of hydrogenions resulting in persistent hyperchloremic metabolic acidosis, with hydroelectrolytic disorders that can generate alterations in bone metabolism, renal and gastrointestinal alterations, and failure to grow. **Conclusion:** Timely diagnosis, adequate follow-up and treatment can avoid complications and allow adequate growth during childhood.

INTRODUCCIÓN

La acidosis tubular renal (ATR) se refiere a un grupo variado de condiciones clínicas en las cuales se produce una alteración en la regulación del estado ácido - base normal, se manifiesta como acidosis metabólica con anión GAP normal debido a un aumento en las pérdidas de bicarbonato o por aumento en la excreción de hidrogeniones (H^+); Puede ser primaria la cual tiene origen hereditario o secundarias a fármacos, tóxicos u otras enfermedades [1].

Para la clasificación de esta entidad se tiene en cuenta la porción del túbulo que se encuentre afectada y así mismo cada una de estas tiene diferente edad de aparición de las manifestaciones clínicas, presentación clínica y paraclínica y un diferente pronóstico [2], fisiopatológicamente existen cuatro presentaciones según la ubicación de la afección; la tipo 1 la cual hace referencia a la alteración a nivel distal, la tipo 2 (proximal), la tipo 3 la cual es una forma mixta de las dos primeras con una tasa de prevalencia baja [1] y la tipo 4 (hipercalémica) debida a insuficiencia de aldosterona o resistencia tubular renal a la misma [3].

La acidosis tubular renal distal (ATRD) es un trastorno genético raro que hace parte del grupo de enfermedades renales con baja frecuencia en la población, con una incidencia estimada de menos de 1:100,000 [4], en el cual se ve alterada la excreción de ácido a nivel del túbulo distal generando así acidosis metabólica hiperclorémica persistente [5], disminución del pH sanguíneo y alcalinización del pH urinario, puede asociarse a hipopotasemia por pérdida urinaria de potasio [1].

La ATRd puede ser genéticamente transmitida de forma autosómica recesiva o autosómica dominante la cual está relacionada con frecuencia a variaciones en el gen SLC4A1 y su manifestación clínica es más frecuente en la adolescencia y la adultez [6], mientras que la forma recesiva está dada en más del 80% de las ocasiones por alteraciones los genes ATP6V0A4 y ATP6V1B1 encargados de la función adecuada de la bomba ATPasa de H^+ de las membranas apicales en el túbulo distal [7], se ha evidenciado que la variante patológica ATP6V1B1 está más frecuentemente asociada a sordera neurosensorial que la ATP6V0A4, aunque en algunos casos puede existir pérdida auditiva asociada a esta [6].

La mayoría de los casos en pediatría tendrán origen primario y se manifiestan tempranamente, usualmente entre los 6 y 24 meses [3], con pérdida de apetito, alteraciones gastrointestinales como vómitos, diarrea o estreñimiento, manifestaciones a nivel renal como la polidipsia y poliuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, osteomalacia o alteraciones en el crecimiento [8], es poco frecuente encontrar debilidad o parálisis muscular secundaria a la hipopotasemia [9].

Para el diagnóstico debe existir el hallazgo en química sanguínea de acidosis metabólica hiperclorémica con una importante disminución en el valor de bicarbonato y un pH urinario mayor de 6, brecha aniónica urinaria positiva pero normal a nivel plasmático, hipocitratúria, hipopotasemia e hipercaliúria, también es posible determinar la capacidad de acidificación de la orina con una determinación de pCO_2 urinaria máxima administrando una dosis de bicarbonato y verificando la capacidad del riñón de excretar la carga ácida, está recomendada la confirmación diagnóstica con hallazgo genético de alguna de las variantes patogénicas asociadas a la enfermedad [8].

Esta condición tiene un buen pronóstico si es diagnosticada a tiempo y el manejo consiste en corregir la acidosis metabólica y las alteraciones bioquímicas, por medio de administración de soluciones alcalinas como bicarbonato de sodio/potasio y sales de citrato de sodio y potasio [10] con el fin de evitar la desmineralización ósea y el raquitismo, logrando un adecuado crecimiento durante la infancia y previniendo la enfermedad renal crónica y la nefrocalcinosis [4]. Adicionalmente en aquellos pacientes con hipoacusia neurosensorial deberá realizarse seguimiento e intervención para su manejo [11].

CASO CLÍNICO

Lactante masculino de dos meses de edad, producto de primera gestación de padres consanguíneos, sin complicaciones perinatales, ingresó a sala de cuidados intensivos por emesis, hipoalimentación, síntomas respiratorios y dificultad respiratoria severa, acidosis metabólica hiperclorémica persistente que no respondía a terapia hídrica, función renal conservada con creatinina (0.54 mg/dl) y BUN (8 mg/dl) normales, hiperclorémia (Cl 118.9 mEq/L), hipopotasemia (K 3.2 mEq/L) e hiperlactatemia (4.41 mmol/L), acidosis metabólica con pH 7.14 y HCO_3^- : 8.7, pH urinario de 8, anión GAP urinario sugestivo de ATRd (-

76.6), ecografía con riñones de morfología conservada con aumento de ecogenicidad de las pirámides renales sugestivo de nefrocalcinosis y excreción aumentada de calcio. El paciente presentaba retraso en el crecimiento por lo que se hace diagnóstico clínico de ATRd y se maneja con suplemento de solución de citratos (ácido cítrico 70 gr + citrato sodio 98 gr + citrato potasio 108 gr) con mejoría clínica progresiva y del estado ácido base, resolución de trastorno hidroelectrolítico y de hipercalcemia.

En el seguimiento ambulatorio el exoma para acidosis tubular que incluye búsqueda de los genes SLC4A1, ATP6V0A4 y ATP6V1B1, identifica una "variante Patogénica/Muy Probablemente Patogénica dado por la Transversión C > A en el gen ATP6V0A4, posición 138747514 del cromosoma 7 en condición homocigota", confirmando así el diagnóstico de ATRd.

DISCUSIÓN

La ATRd es una entidad rara con una frecuencia de presentación escasa sin embargo sus consecuencias de no ser tratada tendrán gran repercusión para el paciente, por lo que su reconocimiento temprano es importante.

En el caso descrito se encuentra una variante en el gen ATP6V0A4 lo que concuerda con lo descrito en la literatura respecto a que las alteraciones más frecuentes están en los genes ATP6V0A4 y ATP6V1B1 [7]; en otros reportes de caso [12] se ha encontrado la misma variante con una presentación clínica a la misma edad, con síntomas como los descritos en este caso y con hallazgos de imagenología y paraclínicos similares, una serie de casos reporta la misma variante en un grupo de hermanos con alteraciones en el crecimiento [1].

Los hallazgos clínicos que deben hacer sospechar de esta condición clínica son acidosis metabólica persistente hiperclorémica, con anión GAP plasmático normal y urinario aumentado en un paciente con alteración en el crecimiento, alteraciones gastrointestinales, nefrolitiasis o nefrocalcinosis; es así como M.

Urrutikoetxea et al describe el caso de una lactante con condiciones clínicas similares a las descritas en este reporte y una edad cercana a la del paciente de este caso al momento de la manifestación aguda de la enfermedad [13].

El inicio temprano del tratamiento con solución de citratos y la continuidad del manejo por parte del paciente evitara las consecuencias de la acidosis metabólica perpetuada en el tiempo como las alteraciones óseas con deformidades importantes en las extremidades, retraso en el crecimiento, raquitismo, hipopotasemia, alteraciones dentales, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Se describe en la literatura el caso de un paciente de 16 años con deformidades óseas importantes por abandono de tratamiento [14].

CONCLUSIONES

Aunque la ATRd es una enfermedad con una baja prevalencia en la infancia es importante reconocer los síntomas que permiten orientar hacia su sospecha clínica teniendo en cuenta la importancia para el diagnóstico del trastorno ácido base típico en esta entidad que es la acidosis metabólica hiperclorémica, con anión GAP plasmático normal y anión GAP urinario elevado debido a la disfunción del túbulo distal renal para la excreción de hidrogeniones, generando así trastornos hidroelectrolíticos severos como la hipopotasemia frecuentemente asociada, adicionalmente existe en estos pacientes alteración del metabolismo del calcio por lo que presentaran hipercalcemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis secundaria llevando así a retraso en el crecimiento e incluso raquitismo y sin manejo oportuno a complicaciones agudas de la acidosis metabólica y el trastorno electrolítico como la dificultad respiratoria severa, la parálisis muscular e incluso la muerte.

REFERENCIAS

- [1] Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G. Acidosis tubular renal distal. Serie de casos y revisión narrativa. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2020 Apr 13;7(1):84-96. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>. URL: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.355>
- [2] Luis Yanes MI, García García PM, García Nieto V, Tubulopatías. En Lorenzo V, López Gómez JM editores. *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en : <https://www.nefrologiaaldia.org/253>.
- [3] Giglio S, Montini G, Trepiccone F, Gambaro G, Emma F. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2021 Dec;34(6):2073-2083. doi: 10.1007/s40620-021-01032-y. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770395; PMCID: PMC8610947. URL: <https://doi.org/>

- 10.1007/s40620-021-01032-y
- [4] Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, et al. Hereditary distal renal tubular acidosis: Genotypic correlation, evolution to long term, and new therapeutic perspectives. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021 Jul-Aug;41(4):383-390. doi: 10.1016/j.nefro.2021.09.004. Epub 2021 Oct 7. PMID: 36165107. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.004>
- [5] Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol*. 2001 Nov;16(11):919-35. doi: 10.1007/s004670100671. PMID: 11685602. URL: <https://doi.org/10.1007/s004670100671>
- [6] Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1243-1255. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.017. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28233610. URL: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.12.017>
- [7] Torregrosa Prats JV, Santos Rodríguez F, González Parra E, et al. Distal Renal Tubular Acidosis (dRTA): Epidemiological, diagnostics, clinical follow-up and therapeutic issues. *Nephrologists' cohort survey outcome*. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;41(1):62-68. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2020.06.004. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33012565. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.06.004>
- [8] 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. *Nefrologia*. 2013;33(3):289-96. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11592
- [9] Ranawaka R, Dayasiri K, Gamage M. A child with distal (type 1) renal tubular acidosis presenting with progressive gross motor developmental regression and acute paralysis. *BMC Res Notes*. 2017 Nov 25;10(1):618. doi: 10.1186/s13104-017-2949-2. PMID: 29178965; PMCID: PMC5702097. URL: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2949-2>
- [10] Soares SBM, de Menezes Silva LAW, de Carvalho Mrad FC, Simões E Silva AC. Distal renal tubular acidosis: genetic causes and management. *World J Pediatr*. 2019 Oct;15(5):422-431. doi: 10.1007/s12519-019-00260-4. Epub 2019 May 11. PMID: 31079338. URL: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00260-4>
- [11] Boyer O, Manso-Silván MA, Joukoff S, Berthaud R, Guittet C. Improved growth of a child with primary distal renal tubular acidosis after switching from a conventional alkalizing treatment to a new prolonged-release formulation containing potassium citrate and potassium bicarbonate: lessons for the clinical nephrologist. *J Nephrol*. 2022 Nov;35(8):2119-2122. doi: 10.1007/s40620-022-01306-z. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35357683; PMCID: PMC9584875. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01306-z>
- [12] Yuan J, Huang K, Wu W, Zhang L, Dong G. A novel homozygous deletion in ATP6V0A4 causes distal renal tubular acidosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16504. doi: 10.1097/MD.00000000000016504. PMID: 31348261; PMCID: PMC6709018. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016504>
- [13] Urrutikoetxea Airtza M, Rocandio Cilveti B, Múgica Rubio M, Traba Zubiaurre M. Acidosis tubular renal distal (tipo 1) en un lactante. *Bol S Vasco-Nav Pediatr*. 2020; Vol. LII Núm. 1:130-1.
- [14] Parameswaran S, Shankar V, Parameswaran N, Swaminathan RP. Severe skeletal deformities in inappropriately treated distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):1200. doi: 10.1038/ki.2015.43. PMID: 26579690. URL: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.43>