

# **ACIDOSIS TUBULAR RENAL TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA ASOCIADA A MUTACIÓN DEL GEN *KARS*: A PROPÓSITO DE UN CASO**

---

***Juliana Silva Gutiérrez***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

ORCID: 0000-0003-2594-684X

***Ángela Daniela Manrique***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

ORCID: 0000-0001-7370-7793

***Natalia Avellaneda***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

***Danny Angelo Rodrigues***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

ORCID: 0000-0001-9043-8353

***María Ximena Arteaga***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

ORCID: 0000-0001-9036-2766

***María Paula Prieto***

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia

ORCID: 0000-0002-4710-9105

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Sharon Lechtig**

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia  
ORCID: 0000-0001-6292-8742

**Carolina Prieto**

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia  
ORCID: 0000-0001-7885-4346

**Amenaida Ferrer**

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia  
ORCID: 0000-0002-8309-0667

**Astrid Salazar**

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Colombia  
ORCID: . 0000-0002-8431-655X

**Gina Nieto**

Nefróloga Pediatra, Kelsey Seybold Clinic.  
Pediatric Department, Houston Texas  
ORCID: 0000-003-0190-2586

**Jimena Adriana Cáceres**

Nefróloga Pediatra, Clínica Infantil Santa María Del Lago-Keralty, Davita Unidad Renal, Clínica El Country, Fundación Universitaria Sanitas  
ORCID: 0000-0002-9813-6189

**Luis Gustavo Celis**

Biólogo especialista en bioética con énfasis en genética humana, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Colombia  
ORCID: 0000-0002-0338-6258

**Resumen:** La acidosis tubular renal es la alteración del metabolismo ácido-base producida por un defecto en la reabsorción del bicarbonato en los túbulos renales proximales, o de la excreción de hidrogeniones en la nefrona distal. Se han descrito cuatro tipos de variantes según localización y disfunción asociada. También está relacionada con genes alterados que codifican cotransportadores participantes en la transferencia de hidrogeniones (*H-ATPasa*), y la excreción de bicarbonato urinario (*NBC-1*). Su presentación clínica abarca desde síntomas gastrointestinales hasta trastornos del crecimiento pondoestatural. Se presenta el caso de una niña de 5 años con historia familiar de consanguinidad y hallazgos paraclínicos e imagenológicos compatibles con acidosis tubular renal distal, y presentando una mutación en el gen *KARS*, una alteración no relacionada previamente al síndrome genético.

**Palabras claves:** Acidosis tubular renal, genética, mutación, insuficiencia ponderal, reabsorción renal.

## INTRODUCCIÓN

Las acidosis tubulares renales (ATR) son un grupo de síndromes caracterizados por una alteración del equilibrio ácido-base dada por acidosis metabólica hiperclorémica ocasionada por un defecto en la reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales proximales, o bien, de la excreción de hidrogeniones en la nefrona distal [1–3].

La ATR se puede clasificar como tipo 1 o distal, cuando el defecto se localiza en los túbulos colectores corticales y medulares que genera incapacidad para la excreción de hidrogeniones en la orina, y por lo tanto, incapacidad para reducir el pH urinario a valores por debajo de 6.0. La ATR tipo 2 o proximal se caracteriza por disminución en la capacidad reabsortiva del bicarbonato en

el túbulo proximal. La ATR tipo 3 o mixta, consiste en la combinación de defectos de reabsorción del bicarbonato tanto en el túbulo proximal como en el distal. Y finalmente, la ATR tipo 4 o hiperkalémica, se presenta debido a deficiencia de aldosterona o resistencia a la misma [1, 4].

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 5 años de edad con antecedente de hipotiroidismo central en suplencia hormonal, que consulta en compañía de sus padres por presentar pobre ganancia de talla y peso desde los 2 meses de edad, asociado a dolor abdominal crónico, ocasional y difuso tipo cólico predominantemente en hemiabdomen inferior sin otros síntomas asociados. En los antecedentes familiares, tiene historia familiar consanguínea entre sus padres y sus abuelos maternos (Figura 1.), su hermana padece de diabetes mellitus tipo 1 desde los 7 años y tiene dos primos hermanos maternos que sufren de una enfermedad conocida como Síndrome de Bardet-Biedl, de etiología genética con patrón autosómico recesivo que se puede manifestar con enfermedad renal, incluida displasia quística y nefronoptosis, encontrando mutaciones en al menos 12 genes diferentes responsables (*BBS1-BBS12*) [5, 6].

Sus padres manifiestan que desde su nacimiento hasta los 8 meses de edad, el consumo de leche materna provocaba episodios eméticos y diarreicos persistentes, y al iniciar su alimentación complementaria debutó con intolerancia a las carnes rojas sin identificarse una causa aparente. Al examen físico se evidencia baja talla para la edad (74.5 cm) según las curvas de crecimiento establecidas por la organización mundial de la salud (OMS) ubicándose por debajo de 2 desviaciones estándar.

Durante el transcurso de sus primeros 3 años de vida, presentó infección de vías

urinarias en varias ocasiones, aislándose *E. coli* multisensible y *Klebsiella oxytoca*, en casos sin complicaciones requiriendo manejo ambulatorio, sin embargo, en sus últimas dos recurrencias presentó picos febriles que requirió manejo intrahospitalario por 5 días.

Dada la persistencia de estos cuadros clínicos se realizaron estudios imagenológicos como ecografía abdominal, tomografía abdominopélvica de contraste, ecografía de vías urinarias, y urografía excretora por tomografía, con hallazgos sugestivos de hidronefrosis derecha grado IV, cálculos renales inferiores, calcificación inferior del riñón izquierdo sugestivo de nefrolitiasis y ureterolitiasis derecha. En estudios de imagen posteriores evidenciaron hallazgos de nefrocalcinosis bilateral con atrofia renal derecha, por lo que se realizó gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) la cual reporta una exclusión funcional del riñón derecho. En consecuencia, se sospechó de un síndrome asociado a un error innato del metabolismo, por lo que se profundizaron paraclínicos, descartando un defecto en la oxidación de ácidos grasos con toma de ácidos orgánicos cuantitativos en sangre, pero se evidenció un patrón cetósico debido a un aumento de ácidos grasos de cadena larga (acilcarnitina c12-c18), y en una secuenciación exómic como parte del estudio, se encontró una mutación del gen *KARS*.

Los paraclínicos de función renal evidenciaron una tasa de filtración glomerular normal calculada para la edad mediante la fórmula de Schwartz [6], con un valor de 90.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> [7]. Sin embargo, dentro de la evaluación de los demás paraclínicos solicitados, se evidencia la elevación persistente de creatinina en orina de 24 horas entre valores de 27-50 mg/dl, acidosis metabólica parcialmente compensada y electrolitos séricos con

una leve hipercloremia de 112 mEq/L sin trastornos en el ion del potasio asociados.

## DISCUSIÓN

La ATR distal o tipo 1 es caracterizada por una acidosis metabólica hiperclorémica e hipocaliémica, con incapacidad para reducir el pH urinario por defecto en transportadores implicados en la excreción de hidrogeniones en la orina ubicados en las células intercaladas alfa del túbulo colector [8]. Las causas incluyen variantes primarias ó esporádicas con mutaciones de patrón autosómico dominante o recesivo, y secundarias a enfermedades relacionadas con hipercalciuria o nefrocalcinosis, alteraciones tubulointersticiales, autoinmunidad, y causas tóxico-farmacológicas, como se evidencia en la tabla 1.

Las variantes hereditarias se presentan predominantemente en la población pediátrica, implicando en el patrón autosómico recesivo la mutación de dos genes: *ATP6V1B1* y *ATP6V0A4*, que codifican las subunidades beta 1 y alfa 4 de la H-ATPasa, ambas involucradas en el paso de hidrogeniones hacia la luz tubular [8, 9]. Estas variantes también se relacionan con manifestaciones severas tales como retraso pondoestatural, hipokalemia severa, nefrocalcinosis con compromiso de la función renal, e hipoacusia neurosensorial [4, 8].

El patrón autosómico dominante se relaciona con un defecto del gen *SLC4A1* que codifica a la proteína intercambiadora de aniones tipo 1 (ACE1) que permite la salida del bicarbonato hacia el torrente sanguíneo, y que se localiza en las células intercaladas alfa y los eritrocitos, produciendo alteraciones hematológicas como la esferocitosis, ovalocitosis y anemia hemolítica [4, 10].

Los síntomas que acompañan a la ATR distal son generalmente alteraciones

gastrointestinales, polidipsia, poliuria, y en algunos casos puede haber compromiso miopático asociado a la hipokalemia subyacente, encontrándose desde parálisis y debilidad muscular hasta rabdomiólisis y raquitismo infantil. Se ha descrito también hipersensibilidad significativa a algunos alérgenos relacionados principalmente con la leche de vaca, el trigo y la clara de huevo [11].

Dentro de los paraclínicos necesarios para el diagnóstico de ATR se incluyen la creatinina plasmática, excreciones fraccionales de sodio, potasio, cloro, calcio y citrato en orina. La gasometría arterial es imprescindible tanto para diagnóstico como para seguimiento, pues en la ATR distal hay acidosis en sangre (pH < 7,35) generalmente con disminución pronunciada de la concentración del bicarbonato (< 15 mEq/l) (1,3).

Otro hallazgo importante para el diagnóstico es el pH urinario que suele ser mayor de 6 en presencia de acidosis metabólica sistémica, recomendando ante dudas diagnósticas la realización de pruebas de acidificación con cloruro de amonio para determinar el pH, la acidez titulable y la excreción urinaria de amonio. Los estudios imagenológicos como la ultrasonografía, pueden evidenciar la presencia de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis [3, 4].

El caso presentado tiene aspectos distintivos parcialmente en concordancia con lo discutido sobre ATR distal. Se trata de una paciente en edad preescolar con presencia de consanguinidad familiar, confiriendo alto riesgo de desarrollo de enfermedades asociadas a mutaciones genéticas, presentando retraso en el crecimiento de larga data, acidosis metabólica hiperclorémica sostenida y disrupciones alérgicas a los lácteos y la carne desde el primer año de vida, manifestaciones clínicas conocidas en

pacientes con ATR. También requiriendo múltiples hospitalizaciones para manejo de infección de vías urinarias recurrentes y dolor abdominal crónico idiopático.

Sus estudios imagenológicos evidenciaron nefrocalcinosis bilateral con posterior exclusión funcional del riñón derecho lo que podría explicar la evolución de una nefrocalcinosis permanente no estudiada que a largo plazo puede manifestarse como una enfermedad renal crónica secundaria, todas estas alteraciones estructurales suficientes para sospechar un síndrome genético relacionado con la incapacidad para excretar hidrogeniones en la orina [4].

Ampliando los paraclínicos del caso, y sospechando un error innato del metabolismo, se realizó una secuenciación exómica reportando únicamente mutación del gen *KARS*. Este último hallazgo, relacionado principalmente con alteraciones neurológicas como leucodistrofias progresivas de inicio temprano y/o hipoacusia neurosensorial [12] manifestaciones ausentes en nuestra paciente. Se ha descrito tan sólo un caso de un paciente con acidosis tubular renal y mutación concomitante del gen *KARS* [12, 13] sin encontrarse en la literatura algún otro patrón para enfermedades metabólicas o variantes específicas de ATR. Podría ser pertinente incluir una secuenciación genómica estudiando etiologías de patrón autosómico dominante (gen *SLC4A1*) o recesivo (genes *ATP6V1B1* y *ATP6V0A4*) que pudiesen explicar la inalteración del potasio sugestiva de ATR distal [1, 3, 4].

Por último, es fundamental resaltar la importancia de un abordaje y estudio multidisciplinarios que abarquen oportunamente las múltiples alteraciones sistémicas de la ATR tipo 1, pues estableciendo un plan de seguimiento clínico y paraclínico periódicos, consejería genética cuando así los resultados lo indiquen, y un óptimo manejo

alcalinizante con normalización del pH y corrección de hipercalciuria, es probable alcanzar un desarrollo y crecimiento corporal adecuados evitando el desarrollo de enfermedad ósea e insuficiencia renal crónica por nefrocalcinosis permanente [14, 15].

## AGRADECIMIENTOS

Este artículo fue desarrollado gracias al apoyo y revisión crítica constante de la Doctora Gina Nieto. Adicionalmente, agradecemos a nuestra paciente por su colaboración y seguimiento en el caso.

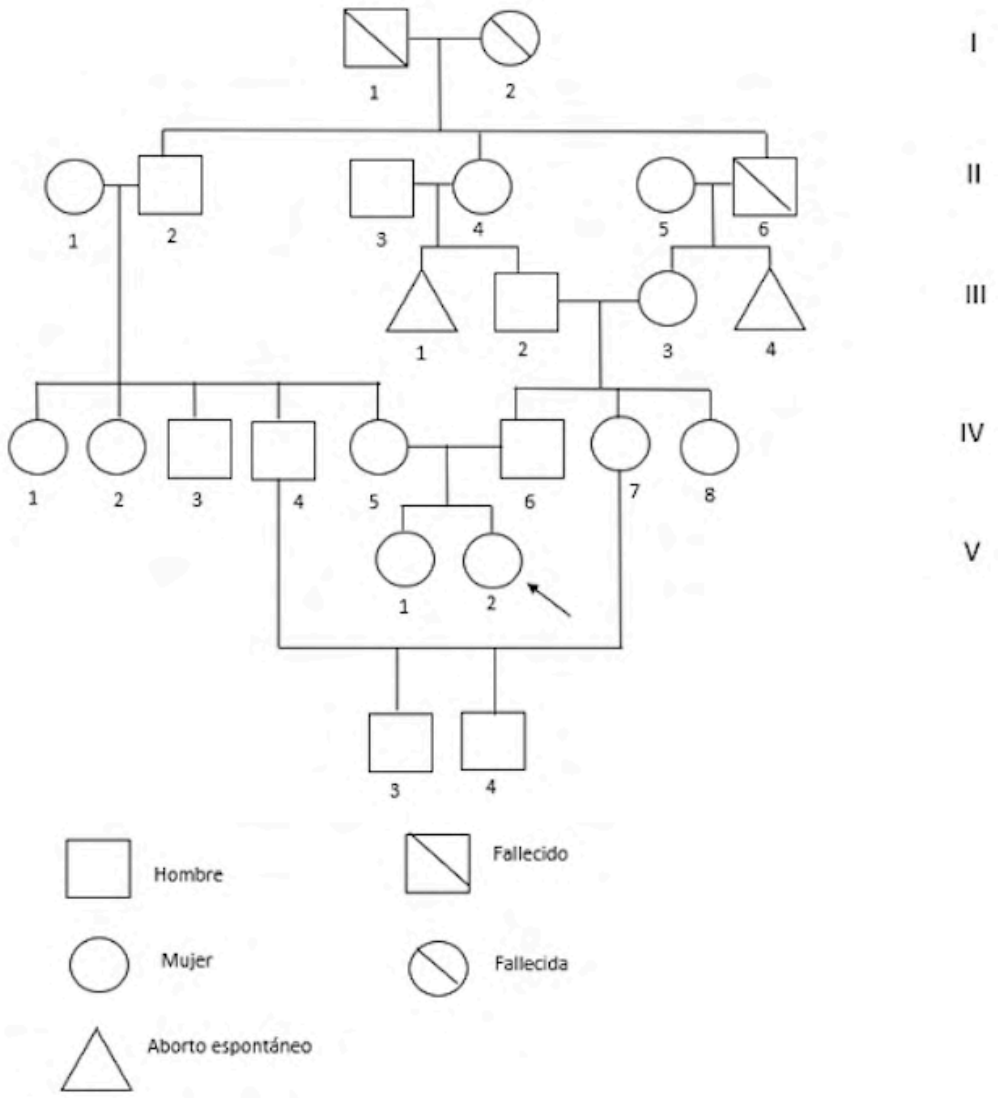
## REFERENCES

1. García de la Puente S (2006) Acidosis tubular renal. *Acta Pediátrica de México* 27:268–278
2. Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M (2013) Acidosis tubular renal en niños: conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* 70:178–194
3. Escobar L, Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F, Santos F (2013) La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrología* 33:289–296
4. Velásquez Jones L (2012) Acidosis tubular renal. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 69:
5. Isabel Acosta-Ochoa M, Ampuero-Anachuri K, Tavarez-Paniagua R, Eugenia Plagaro-Cordero M, Molina-Miguel A (2013) Síndrome de Bardet-Biedl, modelo de ciliopatía e importancia del compromiso renal. *Nefrología (Madrid)* 33:734–735
6. M<sup>a</sup> Fraga Rodríguez G, Huertes Díaz B (2014) EVALUACIÓN BÁSICA DE LA FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA. Asociación Española de Pediatría.
7. Fernández C, Espinosa L (2008) Pruebas de función renal. *Anales de Pediatría Continuada* 6:93–97
8. Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, Herrero M, Gondra L, Castaño L, Madariaga L (2021) Acidosis tubular renal distal hereditaria: correlación genotípica, evolución a largo plazo y nuevas perspectivas terapéuticas. *Nefrología* 41:383–390
9. Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G, Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G (2020) Acidosis tubular renal distal. Serie de casos y revisión narrativa. *Revista Colombiana de Nefrología* 7:97–112
10. Fry AC, Su Y, Yiu V, Cuthbert AW, Trachtman H, Karet Frankl FE (2012) Mutation conferring apical-targeting motif on AE1 exchanger causes autosomal dominant distal RTA. *Journal of the American Society of Nephrology* 23:1238–1249
11. Morfin-Maciél BM, de La Puente SG, Bojórquez-Ochoa A, Huante-Anaya A, Orozco-Martínez S, Zaltzman-Girshevich S, Guzmán-Vázquez E (2017) Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con acidosis tubular renal secundaria que acudieron a un hospital pediátrico de tercer nivel. *Revista Alergia México* 64:133–141
12. Itoh M, Dai H, Horike SI, et al (2019) Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. *Brain: a journal of neurology* 142:560–573
13. Yoshimura M, Hara T, Maegaki Y, Koeda T, Okubo K, Hamasaki N, Sly WS, Takeshita K (1997) A novel neurological disorder with progressive CNS calcification, deafness, renal tubular acidosis, and microcytic anemia. *Developmental medicine and child neurology* 39:198–201
14. Aguirre Meñica M, Yanes IL (2014) Tubulopatías. *Asociación Española de Pediatría* 1:135–53
15. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA (2017) *Clinical pediatric nephrology*, third edit. CRC Press, editor, Boca Ratón

Tipo	Causas	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
Acidosis tubular renal proximal tipo 1	<p><u>Primarias o hereditarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Variante autosómica recesiva:</b> Asociada a los genes <i>ATP6V1B1</i> y <i>ATP6V0A4</i>. [8]</li> <li><b>Variante Autosómica Dominante:</b> asociada a defecto en el gen <i>SLC4A1</i>. [8]</li> </ul> <p><u>Secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asociada a enfermedad auto inmune. (Ej. Lupus eritematoso sistémico lupus eritematoso sistémico, vasculitis, hepatitis crónica activa). [1]</li> <li>Nefrocalcinosis o hipercalcemia. [1]</li> <li>Tubulointersticiales (Ej. nefropatía obstructiva, pielonefritis crónica, rechazo de trasplante renal) [1]</li> <li>Medicamentosa o tóxica. (Ej. anfotericina B) [1]</li> </ul>	<p><u>Manifestaciones Renales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrocalcinosis. [9]</li> <li>Poliuria. [9]</li> </ul> <p><u>Manifestaciones gastrointestinales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Náuseas. [9]</li> <li>Vómito. [9]</li> <li>Diarrea. [9]</li> <li>Estreñimiento. [9]</li> <li>Hiporexia. [9]</li> <li>Polidipsia. [9]</li> </ul> <p><u>Otras manifestaciones clínicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retraso en el crecimiento corporal. [9]</li> <li>Hipopotasemia. [9]</li> <li>Sordera Neurosensorial. [9]</li> </ul>	<p><u>Hallazgos en química sanguínea:</u></p> <p><b>Gasometría Arterial:</b> Acidosis metabólica con HA normal (pH &lt; 7,35) y una disminución de la concentración del bicarbonato (&lt; 15 mEq/l) [1-3]</p> <p><b>Ionograma:</b> Hipopotasemia ([K] &lt; 3,5 mEq/l) [3]</p> <p><u>Hallazgos en pruebas de función renal:</u></p> <p><b>Hipercalemia</b> (EUC &gt; 4 mg/kg/día) [1-3]</p> <p><b>Hipocitraturia</b> (EC &lt; 8 mg/kg/día ó CC &lt; 400 mg/gr)</p> <p><u>Hallazgos imagenológicos:</u></p> <p>US: Presencia de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis. [3] [4]</p>	<p><u>Tratamiento Alcalino:</u></p> <p>Dosis periódicas de bicarbonato de sodio y/o de citrato de potasio durante el día. [1-4]</p> <p><u>Sordera neurosensorial:</u> Implants coclear. [4]</p>
Acidosis tubular renal proximal tipo 2	<p><u>Primarias o hereditarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Variante autosómica recesiva:</b> Defecto en el cotransportador Na/HCO<sub>3</sub> (NBC-1) codificado por el gen <i>SLC4A4</i>. [4]</li> </ul> <p><u>Secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Asociada a enfermedades sistémicas:</b> (Ej. Síndrome de Fanconi, síndrome nefrótico, HPN, Enfermedad de Wilson). [1]</li> <li><b>Medicamentosa o tóxica:</b> (Ej. Acetazolamida, ifosfamida) [1]</li> </ul>	<p><u>Manifestaciones oculares:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glaucoma. [4]</li> <li>Cataratas. [4]</li> <li>Queratopatías. [4]</li> </ul> <p><u>Manifestaciones cerebrales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calcificaciones en ganglios basales. [4]</li> <li>Retardo Mental. [4]</li> </ul> <p><u>Manifestaciones pancreáticas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperamilasemia. [4]</li> </ul> <p><u>Manifestaciones gastrointestinales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vómitos a repetición. [4]</li> <li>Signos y síntomas de deshidratación. [4]</li> <li>Hiporexia. [4]</li> </ul>	<p><u>Hallazgos en química sanguínea:</u></p> <p><b>Gasometría Arterial:</b> Acidosis metabólica hiperclorémica. [3] [4]</p> <p><b>Ionograma:</b> Hipopotasemia ([K] &lt; 3,5 mEq/l). [3]</p> <p>Hipercloremia ([Cl] &gt; Cl &gt;106 mEq/L). [3] [4]</p> <p>FEHC03-: 12-15% [4]</p> <p><u>Hallazgos en pruebas de función renal:</u></p> <p><b>Uroanálisis:</b> pH en orina &lt; 5.5. [4]</p>	<p><u>Soluciones alcalinizantes:</u></p> <p>Solución alcalinizante con bicarbonato y solución alcalinizante con citrato a dosis de 8-15 mEq/kg/día cada 6 horas. [1-4]</p> <p><u>Terapia Diurética adyuvante:</u></p> <p>Diuréticos tiazídicos. [4]</p>
Acidosis tubular renal hipercalemia o proximal tipo 4	<p><u>Relacionada con el déficit de aldosterona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad de Addison. [1] [4]</li> <li>Hiperplasia suprarrenal congénita. [1] [4]</li> <li>Hipoaldosteronismo. [1] [4]</li> <li>Hiperplasia adrenal lipoidea congénita. [1] [4]</li> </ul> <p><u>Relacionada con la resistencia a la aldosterona:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Seudohiperaldosteronismo. [4]</li> <li>Enfermedad túbulo intersticial. [4]</li> <li>Medicamentosa (Ej. Uso de Espironolactona, triamfereno, ciclosporina). [4]</li> </ul>	<p>Las manifestaciones clínicas se relacionarán directamente con la enfermedad de fondo causante de la alteración.</p>	<p><u>Hallazgos en química sanguínea:</u></p> <p><b>Gasometría Arterial:</b> Acidosis metabólica hiperclorémica. [4]</p> <p><b>Ionograma:</b> Hipercalemia ([K] &gt; 5,5 mEq/l). [4]</p> <p>Hipercloremia ([Cl] &gt; Cl &gt;106 mEq/L). [3] [4]</p>	N/A

Abreviaciones: HA, Hiato aniónico; EUC, Excreción urinaria de calcio; EC, Excreción urinaria de citrato; CC: Cociente citrato/creatinina; US, Ultrasonografía renal; HPN, Hemoglobinuria paroxística nocturna; FEHC03-, Fracción excretada de bicarbonato.

Tabla 1. Clasificación Acidosis Tubulares Renales.  
 Unidades de medidas: 28,43cm de alto x 33,9cm de ancho.



V.1 Diabetes Mellitus tipo1

V.3 y V.4 Síndrome de Bardet-Biedl

Figura 1. Genealogía familiar.