

# Tubulopatías renales hereditarias



**LEIRE MADARIAGA  
DOMÍNGUEZ**

Nefrología Pediátrica.  
Hospital Universitario Cruces.  
Departamento de Pediatría.  
Universidad el País Vasco UPV/  
EHU. IIS Biocruces-Bizkaia

## INTRODUCCIÓN

Las *enfermedades tubulares renales* o *tubulopatías* son enfermedades en las que una parte del riñón –el túbulo– no realiza correctamente su función habitual. La unidad funcional en el riñón es la nefrona (figura 1), y cada riñón tiene entre 600.000 a 1.000.000 de estas estructuras. A su vez, se divide en glomérulo y túbulo. El glomérulo es la estructura que a modo de colador filtra la sangre para depurar sustancias tóxicas y eliminar el exceso de líquido y otras moléculas. Todo lo que se filtra por el glomérulo pasa después por el túbulo renal, que es la estructura del riñón que se encarga de forma minuciosa de absorber y/o excretar el agua y las moléculas para mantener el equilibrio corporal. Es decir, el túbulo renal realiza una regulación fina del líquido filtrado por el glomérulo para producir la orina final que se excretará por la vejiga hacia el exterior. Como ejemplo del exquisito trabajo que realiza el túbulo, en un adulto se filtran a través del glomérulo en torno a 180 litros de agua al día y 1,5 kg de sal; sin embargo, en la orina únicamente aparecerán entre 1 y 2 litros de agua al día, y entre 5 a 10 gr de sal.

## CAUSAS Y CLASIFICACIÓN DE LAS TUBULOPATÍAS

La causa más frecuente de tubulopatías en el adulto es secundaria a otras patologías o condiciones: situaciones de daño renal secundario a alguna enfermedad o toma de medicaciones o tóxicos, que dan lugar a una afectación de la estructura del tú-

bulo. Sin embargo, en la infancia las tubulopatías más frecuentemente diagnosticadas son primarias, es decir, no se desarrollan como consecuencia de ninguna patología previa. Estas tubulopatías primarias son de causa genética y se producen por alteraciones en algún gen concreto que codifica una proteína que transporta líquido o alguna molécula específica. Son por lo tanto hereditarias, existen desde que el riñón se desarrolla en el embrión, y pueden dar manifestaciones desde la etapa prenatal, y por ello la mayoría de las veces se diagnostican en los primeros años de la vida.

Las *tubulopatías primarias* se suelen clasificar según la zona del túbulo en las que se localiza el defecto principal, o se pueden clasificar en base a la sustancia o molécula cuyo transporte en el túbulo falla, como consecuencia de una mutación en el gen que codifica ese transportador (tabla 1). Las tubulopatías primarias más frecuentes en población general son las que dan lugar a alteraciones

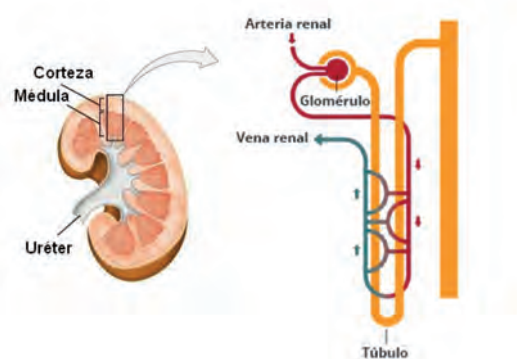


Figura 1: La unidad funcional del riñón es la nefrona, que está compuesta de glomérulo y túbulo.

en diferentes transportadores de sal, y suelen denominarse de forma común “tubulopatías pierde-sal”. Otras tubulopatías dan lugar a pérdidas específicas de magnesio, fósforo, bicarbonato o de agua. Finalmente, algunas tubulopatías tienen un déficit más global que afecta a varias moléculas porque el transportador dañado es un elemento clave en el transporte de diferentes sustancias.

Tabla 1: Clasificación de las principales tubulopatías primarias

**TUBULOPATÍAS POR TRASTORNOS EN EL TRASPORTE TUBULAR DE LA SAL:**

- Síndromes de Bartter
- Síndrome de Gitelman
- Síndrome de Liddle
- Pseudohipoaldosteronismos tipo 1 y 2

**TUBULOPATÍAS POR TRASTORNOS EN EL TRASPORTE TUBULAR DEL MAGNESIO:**

- Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis
- Otras causas de hipomagnesemia hereditaria de origen renal

**TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE TUBULAR DEL AGUA:**

- Diabetes insípida nefrogénica

**TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE TUBULAR DEL FÓSFORO:**

- Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
- Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia
- Otros raquitismos hipofosfatémicos

## TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE TUBULAR DEL AZÚCAR:

- Glucosuria renal

## TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE TUBULAR DE ÁCIDO ÚRICO:

- Hipouricemia renal

## TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE TUBULAR DE AMINOÁCIDOS:

- Cistinuria

## TUBULOPATÍAS POR TRASTORNO EN EL TRASPORTE GLOBAL DE SUSTANCIAS:

- Síndrome de Fanconi
- Enfermedad de Dent
- Síndrome de Lowe
- Cistinosis

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS FUNDAMENTALES

Las tubulopatías primarias dan lugar a síntomas clínicos en base al déficit que se produce, pero la mayoría de ellas se diagnostican con síntomas comunes en la infancia, como a continuación se describe.

El *fallo de medro o retraso del crecimiento* en los primeros años de la vida es el síntoma clásico de inicio de la mayoría de las tubulopatías primarias. Este síntoma es un reflejo de la importancia que tiene el mantenimiento de las concentraciones de determinadas moléculas para el equilibrio fisiológico y cómo el fenómeno del crecimiento se ve alterado cuando se rompe este equilibrio. El retraso del crecimiento puede producirse por un déficit de agua o de sal de forma directa, aunque también en otras tubulopatías con alteraciones diferentes puede verse un fallo de medro por causas indirectas: en las acidosis tubulares, la presencia de un medio interno más ácido de lo necesario impide una correcta osificación de los huesos para crecer, y directamente disminuye la acción de la hormona de crecimiento en el cuerpo; igualmente en el Raquitismo hipofosfatémico, la disminu-

ción marcada de fósforo en la sangre impide el crecimiento longitudinal normal de los huesos, formados principalmente por calcio y fósforo. Por último, muchas tubulopatías producen una cierta anorexia o una apetencia muy selectiva por alimentos que puedan suplir el déficit que existe (agua, sal), y esto impide al niño comer correctamente y, por consiguiente, afecta al crecimiento.

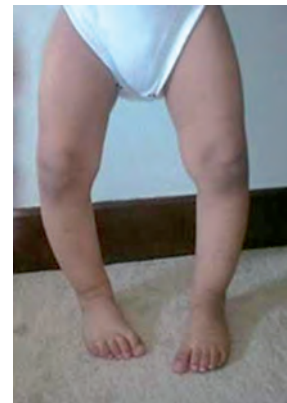
Otro síntoma habitual en las tubulopatías primarias es el *raquitismo o la deformidad de los huesos* por la falta de crecimiento longitudinal correcto de los huesos. Esto se aprecia particularmente en el crecimiento de los huesos de las piernas cuando el niño comienza a caminar y realiza el apoyo de todo su peso en las extremidades inferiores (figura 2). El raquitismo se produce de forma directa cuando hay un déficit de fósforo (Raquitismo hipofosfatémico) pero también es frecuente, especialmente si el diagnóstico es tardío y no reciben tratamiento precoz, en las tubulopatías que alteran el equilibrio ácido-base corporal (Acidosis tubulares) o en las tubulopatías que producen déficits más globales que frecuentemente incluyen el fósforo (Enfermedad de Dent, Cistinosis).

Por último, los pacientes con tubulopatías primarias tienden a sufrir *descompensaciones agudas* que pueden ser severas, cuando un elemento externo altera el ya precario equilibrio corporal. Así, es frecuente que las infecciones virales banales durante la infancia, produzcan en estos pacientes una descompensación aguda porque pueden aumentar las pérdidas de líquidos o de algunos electrolitos por el sudor y la fiebre, o a consecuencia de vómitos o diarrea asociados. En estos casos, los pacientes con tubulopatías primarias pueden sufrir una deshidratación grave con insuficiencia renal aguda asociada. Es frecuente que precisen hospitalización y rehidratación y reposición de sustancias deficitarias a través de la vía intravenosa. Aunque la mayoría de las veces se consigue recuperar bien la función renal tras la resolución del cuadro, la repetición de episodios de insuficiencia renal aguda empeora el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

## DIAGNÓSTICO

Los síntomas clínicos descritos suelen ser los que levantan la sospecha de tubulopatía primaria, especialmente en los pacientes pediátricos. Ante un paciente con estos síntomas, al hacer un análisis básico de laboratorio se hallará un déficit de la molécula cuyo transporte está alterado en el tipo de tubulopatía concreta: sodio, fósforo, magnesio, agua... Además, es frecuente hallar otros déficits asociados que son consecuencia del desarrollo de mecanismos de compensación renal: como órgano efector del equilibrio corporal, el túbulo renal desarrolla mecanismos compensatorios para aumentar el transporte de determinadas sustancias que se captan como deficitarias. Por ejemplo, la falta de sal hace que el riñón active la secreción de una hormona llamada aldosterona

*Figura 2: Raquitismo en extremidades inferiores en un lactante con Raquitismo hipofosfatémico ligado al X.*



que regula el equilibrio salino corporal. Esto mejora la pérdida salina, pero a cambio de perder potasio por la orina. Así, en estos pacientes con “tubulopatías pierde-sal” es frecuente encontrar un déficit de potasio asociado.

Cuando la sospecha clínica orienta a un tipo concreto de tubulopatía, es conveniente realizar un estudio genético que confirme la enfermedad concreta. Este conocimiento permite manejar con más precisión a estos pacientes, anteponiéndose a las potenciales complicaciones, y dando la información sobre la posible afectación de otros miembros familiares y el riesgo en futuros embarazos.

## PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON TUBULOPATÍAS PRIMARIAS

Hoy en día, el mejor conocimiento de estas patologías raras ha producido una mejora clara en el pronóstico de estos pacientes. El diagnóstico en edades tempranas, así como un manejo más adecuado, disminuyen el riesgo de consecuencias a largo plazo.

*La talla baja en la edad adulta*, cuando no hay posibilidad de crecer más, es una de las complicaciones que clásicamente se producían hace varias décadas, cuando los síntomas y el manejo de las tubulopatías eran más desconocidos. Hoy en

día, con un tratamiento adecuado es probable alcanzar una talla normal o casi normal al final del crecimiento.

Por otro lado, el desarrollo de *enfermedad renal crónica y la necesidad de diálisis y trasplante renal* es una complicación habitual en algunas tubulopatías, independientemente del diagnóstico y manejo precoz. Así, la Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis o la Cistinosis son tubulopatías que abocan irremisiblemente a un fallo renal en la mayoría de los casos en las primeras décadas de la vida. La Enfermedad de Dent, aunque no de forma sistemática, también puede dar lugar a un fallo renal en la tercera a quinta década de la vida. Otras tubulopatías pueden dar lugar a una enfermedad renal crónica con el paso de los años, pero de forma mucho menos frecuente. Así, el síndrome de Bartter da lugar a una enfermedad renal crónica en aproximadamente el 25% de los casos a largo plazo; y la Diabetes insípida nefrogénica

en un porcentaje muy variable en los diferentes estudios. Sin embargo, estos pacientes raramente desarrollan un fallo renal completo ni precisan diálisis y trasplante renal.

Por último, una de las complicaciones más temidas y clásicamente descritas en las tubulopatías eran las *alteraciones neurológicas y el desarrollo de retraso mental* asociado. Esto se producía fundamentalmente como consecuencia de la presencia de numerosos episodios de descompensación aguda severa, con deshidratación y alteraciones de electrolitos graves durante los mismos. Hoy en día, con un diagnóstico precoz y un manejo adecuado de las descompensaciones, es muy raro el desarrollo de alteraciones neurológicas en la mayoría de las tubulopatías primarias. Únicamente en algunas de las tubulopatías primarias concretas puede desarrollarse con frecuencia anomalías neurológicas, pero por la afectación cerebral intrínseca a la propia tubulopatía (Síndrome de Lowe).