

Hipopotasemia y fallo renal crónico en la primera infancia. ¿En qué pensar?

Cristina Julia Blázquez Gómez¹, Lucas Ramón Díaz Anadón², Flor Ángel Ordóñez Álvarez² y Fernando Santos Rodríguez^{2,3}

1. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España Avd. Meco, 28805 Alcalá de Henares, Madrid.

2. Área de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España Av. Roma, 33011 Oviedo, Asturias.

3. Área de Pediatría. Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España C/ San Francisco, 33003, Oviedo, Asturias.

Abreviaturas:

VN: Valor normalidad

DE: Desviación estándar

RTP: Reabsorción tubular de fosfato

FGe: Filtrado glomerular estimado

EF Na: Excreción fraccional de sodio

EF K: Excreción fraccional de potasio

EF Cl: Excreción fraccional de cloro

rhGH : Hormona de crecimiento recombinante humana

Correspondencia:

Cristina Julia Blázquez Gómez

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Avenida Meco, 28805 Alcalá de Henares, Madrid.

Email:blazquezg1@gmail.com

Número de teléfono: 657 39 36 03

Recibido 5/7/21. Aceptado 13/9/21

Consentimiento:

Se ha solicitado la autorización verbal al paciente para la publicación del caso y sus imágenes en cumplimiento con la normativa legal vigente en materia de confidencialidad y protección de datos.

CASO CLÍNICO

Niño varón de 2 años y 7 meses que acudió a consultas de Pediatría por hipocrecimiento, vómitos recurrentes, poliuria y polidipsia muy llamativa. Procedía de una gestación a término, con estudios ecográficos prenatales normales. No tenía antecedentes familiares patológicos de interés. Somatometría al nacimiento en límites normales. Cribado neonatal de hipotiroidismo negativo. Había sido ingresado en varias ocasiones: dos por episodios de deshidratación y dos por infecciones urinarias

con pruebas de imagen complementarias normales. El paciente no había recibido tratamientos crónicos. La somatometría a los 2 años fue: peso de 9,6 kg (-2,33 DE) y talla de 78,5 cm (-3,46 DE), y En la exploración física destacó una talla baja marcada, sin otros datos patológicos. Se adjunta la gráfica de crecimiento (Figura I). Las pruebas complementarias realizadas mostraron lo siguiente:

- Hemograma: sin alteraciones.
- Bioquímica: urea, 30 mg/dl; creatinina, 0,30 mg/dl; fosfatasa alcalina, 370 U/l; magnesio, 2,1 mg/dl; ácido úrico, 3,2 mg/dl; fósforo, 2,6 g/dl; calcio total, 9,9 mg/dl; cloro, 99 mEq/l; sodio, 131,5 mEq/l; potasio, 2,3 mEq/l; osmolaridad plasmática, 257 mOsm/kg. Resto, sin alteraciones.
- Hormonas: aldosterona: 707 pg/ml (valor normalidad (VN) 12-125); actividad de renina plasmática 38,7 ng/ml/h (VN 0,2-2,3).
- Gasometría venosa: pH 7,37; exceso de base, -4.9 mmol/l; bicarbonato, 18,6 mmol/l; pCO₂ 32 mmHg.
- Sedimento de orina: sin anomalías.
- Urocultivo: negativo.
- Orina 24 horas: diuresis, 189,3 ml/m²/h; aclaramiento de creatinina, 138 ml/min/1,73 m²; calciuria, 7 mg/kg/día; fosfaturia, 15,4 mg/kg/día; RTP, 90,9 %; uricosuria, 5121 mg/24 h/1,73m²; cromatografía de aminoácidos: normal. Glucosuria y proteinuria: negativos.
- Ecografía renal: mínima hidronefrosis bilateral.
- Serie ósea: sin alteraciones.
- Exploración oftalmoscópica: normal.
- Pruebas funcionales: ver tabla I.

A la luz de la sospecha clínica y las pruebas complementarias, se inició tratamiento con indometacina oral y suplementos de bicarbonato sódico, con mejoría del es-

tado general del paciente y disminución de la poliuria y polidipsia. Sin embargo, en los siguientes controles evolutivos persistía el retraso ponderoestatural, sin mejora de la velocidad de crecimiento, y era llamativa la progresiva elevación de la urea y creatinina séricas persistentes durante más de tres meses.

El control analítico un año más tarde mostró los siguientes resultados:

- Hemograma y gasometría capilar: anodino.
- Bioquímica: urea, 69 mg/dl; creatinina, 1,23 mg/dl; FGe (Schwartz), 29,5 ml/min/1,73 m²; fosfatasa alcalina, 266 U/l; ácido úrico, 3,8 mg/dl; fósforo, 3,4 g/dl; calcio total, 10,6 mg/dl; cloro, 89 mEq/l; sodio, 133 mEq/l; potasio, 2,5 mEq/l; osmolaridad plasmática, 257 mOsm/kg; proteínas totales, 8,2 g/dl.
- Orina: sistemático: 1+ proteínas, resto normal. EF Na 4 %, EF Cl 4 %, EF K 63 %. Test de Brand negativo. Aminoácidos normales. Osmolaridad urinaria máxima tras deprivación hídrica, 501 mOsmol/kg.
- Serie ósea: no signos de osteodistrofia renal.
- Ecografía abdominal: normal.

Figura I. Prueba funcional.

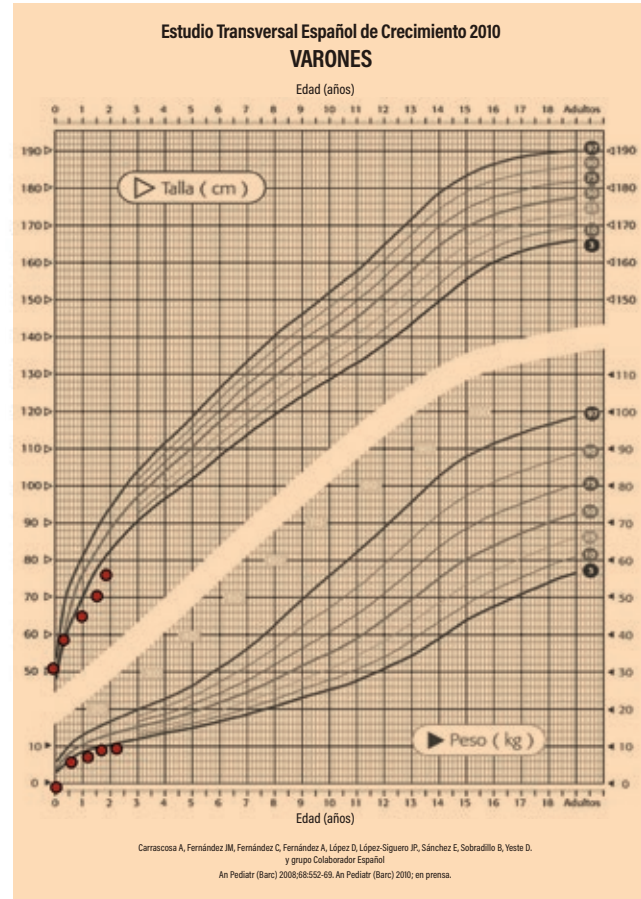


Tabla I. Pruebas funcionales del caso clínico.

RESTRICCIÓN HÍDRICA Y ESTÍMULO CON VASOPRESINA								
Pérdida de peso 3 %		Osm plasmática máxima 294 mOsmol/kg		Osm urinaria tras deprivación hídrica 306 mOsmol/kg		Osm urinaria tras administración vasopresina 330 mOsmol/kg		
Sobrecarga hiposalina								
Osm mínima urinaria 122 mOsmol/kg	CH2O 8,99 ml/dl FG (15,5-21,5)	CNa 5,64 ml/dl FG (1-3)	CK 25,43 ml/dl FG (7-18)	CCl 9,05 ml/dl FG (1,5-4)	CNa +CH2O 14,60 ml/dl FG (17-23)	CCl+CH2O 18,97 ml/dl FG (18-24)	CH2O/(CH2O+CNa) 61,21 % (85-95)	CH2O/(CH2O+CCl) 45,60 % (82-93)
Sobrecarga oral con cloruro de amonio (NH4Cl)								
pH urinario mínimo 4,84 (normal <5,35)				Excreción urinaria de amonio: 56,56 µl/min/1,73 m ² (normal >50)				



Challenge

PREGUNTA 1

¿Cuál sería la causa más probable de la enfermedad renal crónica que padece el paciente y cómo puede realizarse el diagnóstico de confirmación?

PREGUNTA 2

¿Cuál sería el pronóstico de este paciente y las complicaciones tanto renales como extrarrenales que serían probables en este paciente?

Las respuestas se publicarán en el siguiente número.

También puede ver las respuestas en nuestra página web: www.analesnefrologiapediatrica.com

RESPUESTAS

¿Cuál puede ser la etiología del fallo renal crónico que padece este paciente?

En un primer momento, debido a las pruebas de acidificación renal y sobrecarga hiposalina, se diagnosticó un probable síndrome de Bartter, y por ello se comenzó tratamiento con indometacina y bicarbonato. Sin embargo, el fallo renal crónico y la hipopotasemia no encajaban con el diagnóstico de esta tubulopatía. Antes de realizar ninguna prueba invasiva, se decidió realizar una nueva exploración oftalmológica, que confirmó el diagnóstico de cistinosis por la visualización de cristales de cistina en la córnea, a pesar de que previamente esta había sido normal.

A pesar de que las malformaciones congénitas del tracto urinario y las glomerulopatías representan las causas más frecuentes de daño renal crónico, no debemos olvidar que algunas tubulopatías, sobre todo la cistinosis, pueden ser causa de daño renal crónico en la etapa infantil¹.

Debemos resaltar que este paciente tiene un tiempo de evolución de más de cuatro décadas y refleja el enorme cambio que han sufrido las técnicas diagnósticas en la cistinosis. La incorporación de la secuenciación masiva de genes en la patología renal, y más si cabe en las tubulopatías, ha permitido realizar un diagnóstico precoz antes de que el cuadro clínico sea florido, y ha logrado identificar el tipo de desorden tubular ante aquellas que se solapan fenotípicamente². El diagnóstico de cistinosis puede confirmarse, también, mediante la determinación de niveles de cistina. De este modo, una vez que estuvieron disponibles tanto el estudio genético como la determinación de niveles de cistina, se realizó y ratificó el diagnóstico de cistinosis en nuestro paciente.

¿Cuál sería el pronóstico de este paciente y las complicaciones tanto renales como extrarrenales que serían probables en este paciente?

El pronóstico de los pacientes diagnosticados de cistinosis es dependiente de la edad de introducción de la cisteamina, ya que influye en la instauración y progresión del daño renal crónico y de las complicaciones extrarrenales³. Este caso es un claro ejemplo de introducción tardía de la cisteamina con un pronóstico fatal a nivel renal, como puede verse en la Figura II. El hipocrecimiento fue muy marcado en este paciente, a pesar de que recibió hasta en dos ocasiones hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH), y seguramente, debido a la introducción tardía de la cisteamina y al daño renal crónico precoz que sufrió a los 9 años (Figura III). Este paciente, además, desarrolló secuelas del raquitismo óseo, como tórax en quilla, y requirió elongaciones de ambos fémures por disimetría e hipometría. Además, presentó ftofobia y, a partir de la tercera década de vida, padecía cansancio, junto a dolores óseos

y musculares muy marcados. El cumplimiento terapéutico para la cisteamina oral era satisfactorio, pero no así para la presentación oftalmológica.

COMENTARIOS

La cistinosis es una enfermedad metabólica, lisosomal y hereditaria de carácter autosómico recesivo. Se produce por un acúmulo anómalo de cistina debido a una alteración en la cistinosisina, cotransportador lisosomal de cistina-protón, que causa una afectación multisistémica, particularmente en los riñones y en los ojos.^{4,5}

Su incidencia es de 0,5-1 casos/100 000 recién nacidos vivos, y se han descrito tres formas clínicas de cistinosis: infantil, juvenil y del adulto^{5,6}. La enfermedad está causada por más de 100 mutaciones bialélicas con pérdida de función del gen *CTNS*, que codifica la cistinosisina.^{4,5,7}

Las manifestaciones clínicas aparecen en el segundo semestre de vida y consisten en poliuria y polidipsia marcada, junto a un estancamiento ponderoestatural secundario a un síndrome de Fanconi^{5,6,8,9}. Bioquímicamente, cursa con acidosis metabólica con hipopotasemia, hipocalcemia, hipouricemia e hiponatremia, proteinuria tubular, raquitismo vitamínico D resistente e hipercalciuria, que conduce al desarrollo tanto de nefrocalcinosis como de urolitiasis⁷. Se han descrito casos de pacientes con cistinosis que debutaron con cuadros atípicos como diabetes insípida nefrogénica o síndrome de Bartter¹⁰.

En ausencia de tratamiento, el FGe comienza un descenso progresivo hasta llegar a la situación de enfermedad renal crónica terminal hacia los 9 años¹¹, como es el caso del paciente reportado. El ojo suele ser el segundo órgano más afectado tras el riñón. Los depósitos corneales y conjuntivales de cistina aparecen a partir de los 12 meses y siempre están presentes a los 18 meses^{12,13}. Al ser una enfermedad multisistémica, el depósito de cistina en varios órganos puede ocasionar pancitopenia, hipotiroidismo, hipogonadismo hipergonadotrópico, diabetes insulino dependiente y/o azoospermia, entre otras^{5,14}.

La técnica de referencia para confirmar el diagnóstico consiste en la detección de niveles elevados de cistina intraleucocitaria por cromatografía líquida de alto rendimiento o espectrometría de masas en tándem⁸. La visualización de cristales rectangulares o hexagonales de cistina corneales mediante el examen con lámpara de hendidura bajo luz polarizada es un signo patognomónico de la enfermedad¹¹. El estudio molecular confirmatorio se basa en la detección de alteraciones en el gen *CTNS*, con una sensibilidad del 95 %⁵.

La cistinosis es la metabolopatía que más afecta al crecimiento estatural. El acúmulo lisosomal de cistina, la acidosis metabólica crónica, los vómitos recurrentes causantes de desnutrición o el hipotiroidismo pueden

Figura II. Gráfica de evolución de la función renal glomerular del paciente desde el diagnóstico hasta el último seguimiento.

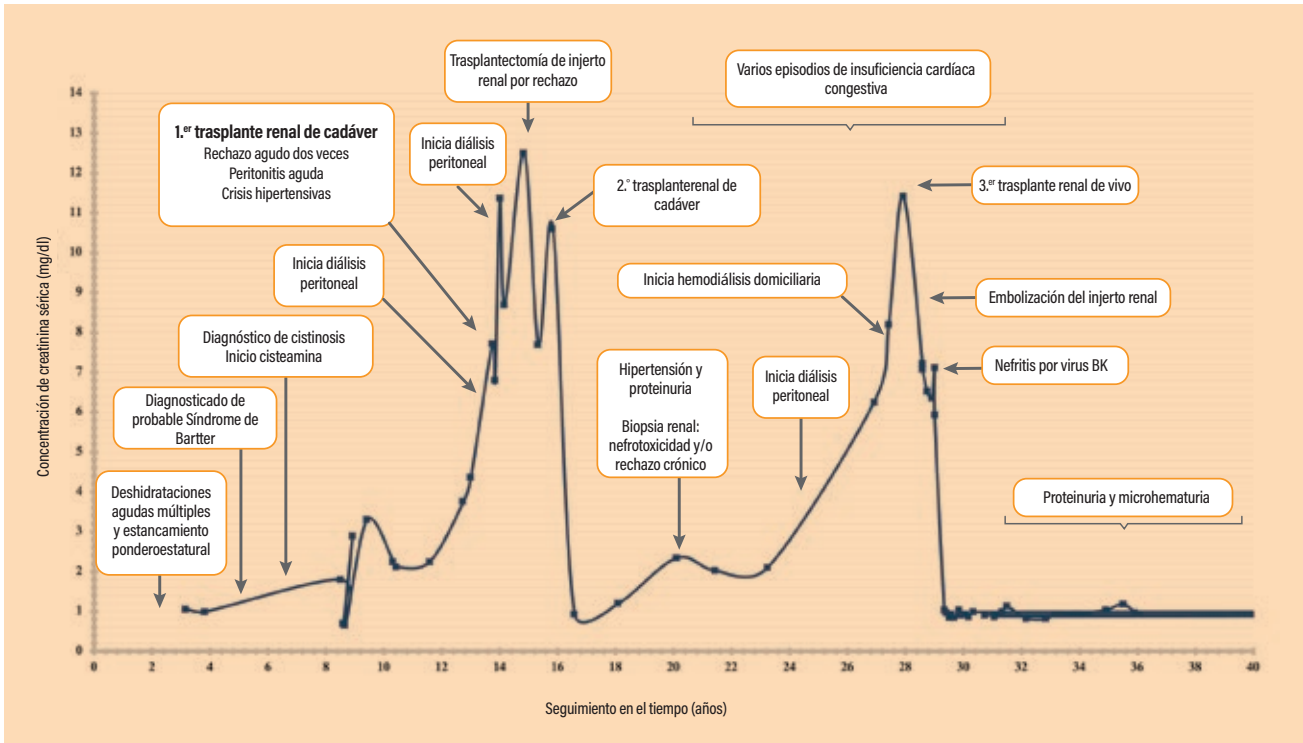
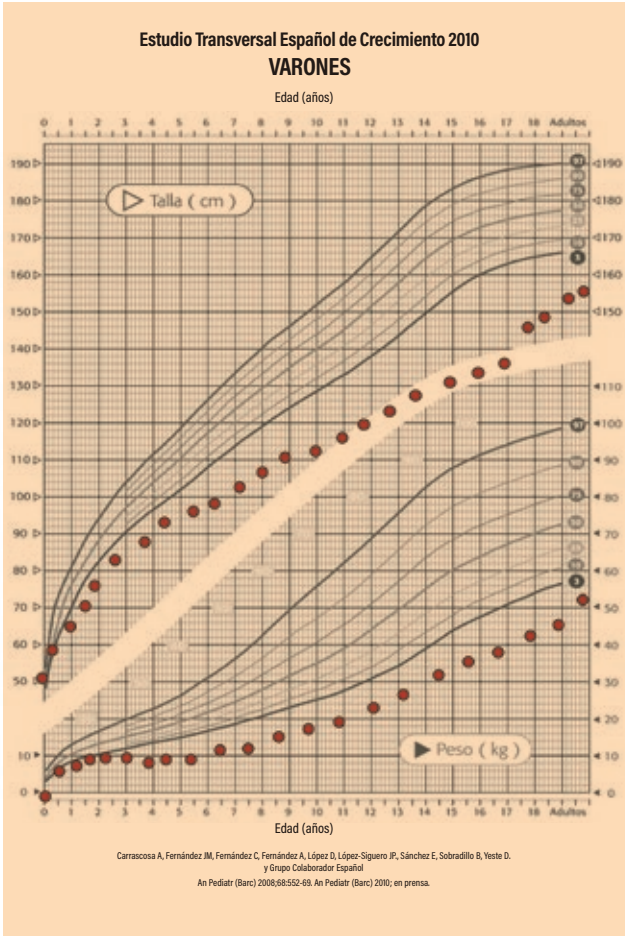


Figura III. Gráfica de evolución de crecimiento del paciente.



contribuir a esta situación. Es muy importante, para garantizar una mejora del crecimiento, optimizar el estado nutricional, al igual que conseguir un control metabólico adecuado del síndrome de Fanconi. La cisteamina ha demostrado prevenir el retraso del crecimiento siempre y cuando sea iniciada de manera precoz, pero, una vez establecido el fallo del crecimiento, es poco probable que induzca una recuperación. Es prudente señalar que, tras la instauración del tratamiento con cisteamina, y con un adecuado control metabólico y adherencia terapéutica, si persiste el hipocrecimiento en la etapa prepuberal, no debe demorarse el tratamiento rhGH⁹. La rhGH puede ser recomendada a pesar de la normalidad del eje hormonal, y su administración ofrece los mejores resultados en etapa prepuberal y previamente a la terapia renal sustitutiva.

El tratamiento específico de la cistinosis está basado en la administración de cisteamina (sistémica y oftálmica para las manifestaciones oculares) con el fin de disminuir el contenido de cistina lisosomal mediante la formación de puentes disulfuro de cistina y cistina-cisteamina, que permite la salida de cistina por vía lisosomal a través del transportador catiónico de aminoácidos PQLC2^{3,15}. Se ha demostrado, con este nuevo tratamiento, una progresión a fallo renal crónico más lenta (retrasando 5 años la necesidad de terapia renal sustitutiva), una menor tasa de hipotiroidismo, de diabetes mellitus, de afectación pulmonar y de daño neuromuscular¹⁶. Sin embargo, no ha permitido revertir el daño tubular renal proximal ni la afectación ocular¹⁷. La adherencia tera-

péutica de la cisteamina oral suele ser limitada debido a los múltiples e indeseables efectos secundarios y su posología múltiple diaria^{18,19}.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con cistinosis, dado que la enfermedad no recurre tras el trasplante y presenta menores tasas de pérdida del injerto renal si se compara con otras nefropatías^{18,20}.

Bibliografía

- Kari J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Nephropathol.* 2012;1(3):162-163. doi:10.5812/nephropathol.8113.
- Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018;93(4):961-967. doi:10.1016/j.kint.2017.10.016.
- Kleta R, Bernardini I, Ueda M, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr.* 2004;145(4):555-560. doi:10.1016/j.jpeds.2004.03.056.
- Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998;18(4):319-324. doi:10.1038/ng0498-319.
- Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, Van Den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47. doi:10.1186/s13023-016-0426-y.
- Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levchenko E. Nephropathic cystinosis: An update. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):168-178. doi:10.1097/MOP.0000000000000462.
- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med.* 2002;347(2):111-121. doi:10.1056/NEJMra020552.
- Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: An international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090.
- Wühl E, Haffner D, Gretz N, et al. Treatment with recombinant human growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: no evidence for increased deterioration rate of renal function. The European Study Group on Growth Hormone Treatment in Short Children with Nephropathic Cystin. *Pediatr Res.* 1998;43(4 Pt 1):484-488. doi:10.1203/00006450-199804000-00008.
- Ariceta G, Antonio J, Fernández-obispo M, et al. Cistinosis. *Nefrología al día.* <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-cistinosis-134>.
- Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2485-2491. doi:10.2215/CJN.02000311.
- Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, et al. Nephropathic Cystinosis. Posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology.* 2006;113(6):1002-1009. doi:10.1016/j.ophtha.2005.12.026.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(5):706-711. doi:10.1001/archophth.1986.01050170096030.
- Besouw MTP, Van Dyck M, Cassiman D, Claes KJ, Levchenko EN. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1349-1360. doi:10.1007/s00467-015-3117-3.
- Ježégou A, Llinares E, Anne C, et al. Heptahelical protein PQLC2 is a lysosomal cationic amino acid exporter underlying the action of cysteamine in cystinosis therapy [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 19;110(8):3197]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(50):E3434-E3443. doi:10.1073/pnas.1211198109.
- Brodin-Sartorius A, Tete M-J, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81(2):179-189. doi:10.1038/ki.2011.277.
- Kaiser-Kupper MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987;316(13):775-779. doi:10.1056/NEJM198703263161304.
- Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levchenko E. Nephropathic cystinosis. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):168-178. doi:10.1097/MOP.0000000000000462.
- Besouw MTP, Bowker R, Dutertre J-P, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2011;159(6):1004-1011. doi:10.1016/j.jpeds.2011.05.057.
- Cohen C, Charbit M, Chadefaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:90. doi:10.1186/s13023-015-0307-9.