



Tubulopatías renales hereditarias: de la clínica a la biología molecular

J. Rodríguez Soriano

Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS TUBULOPATÍAS

Las enfermedades del túbulo renal o *tubulopatías* se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con afectación escasa o nula de la función glomerular. Esta afirmación es válida únicamente en estadios precoces, ya que en el curso evolutivo de una tubulopatía puede también producirse una patología glomerular secundaria. Las disfunciones tubulares pueden ser *simples* o *complejas* según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias, respectivamente. Pueden también representar una anomalía *primaria*, casi siempre hereditaria, del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno *secundario* a otras enfermedades o a administración de medicamentos y tóxicos. En esta breve revisión nos ocuparemos únicamente de las *tubulopatías hereditarias* (tablas I y II).

SÍNDROME DE FANCONI

El síndrome de *DeToni-Debré-Fanconi*, o simplemente síndrome de *Fanconi*, designa un grupo de enfermos que presentan en común una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y con frecuencia también de bicarbonato. Hoy día el término de síndrome de Fanconi se utiliza indiscriminadamente para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, e independientemente de la etiología responsable. Puede aparecer con carácter idiopático, ser secundario a enfermedades genéticas y adquiridas o estar causado por medicamentos y tóxicos.

El *síndrome de Bickel-Fanconi* representa un error congénito del metabolismo que incluye la asociación de una glucogenosis hepatorenal, con hipergalactosemia, hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia postprandial, y una nefropatía tipo Fanconi, con glucosuria de intensidad desproporcionada¹. Hoy día está establecido que se debe a mutaciones del gen GLUT2 que codifica un transportador específico de glucosa². Este gen se expresa en hepatocitos, células pancreáticas β y membranas basolaterales de células epiteliales de intestino y riñón. La pérdida de actividad funcional de este transportador explicaría la presencia de galactosuria y la gran intensidad de la glucosuria.

El *síndrome de Dent*, presente únicamente en varones, asocia durante la infancia nefrolitiasis y una tubulopatía proximal compleja tipo Fanconi con proteinuria tubular e hipercalciuria, mientras que durante la edad adulta se manifiesta mediante litiasis e insuficiencia renal crónica. La enfermedad descrita en 1964 por Dent y Friedman es la misma entidad que las reportadas bajo los nombres de *uro-litiasis familiar con herencia ligada al sexo, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al sexo y proteinuria idiopática de bajo peso molecular* en niños japoneses^{3,4}. Estudios de «linkage» genético han permitido localizar el gen causal en una región precisa del brazo corto del cromosoma X (Xp11.22) e identificar la causa íntima en una mutación del gen que codifica la síntesis de un canal de cloro voltaje-dependiente, el llamado CLCN5. Estudios inmunológicos revelan que el CLCN5 se expresa en numerosas partes de la nefrona, incluyendo el túbulo contorneado proximal y el túbulo colector cortical. Una localización preferente es en endosomas inmediatamente subyacentes al reborde en cepillo de la célula tubular proximal. A este nivel se colocaliza con la H⁺-ATPasa y las proteínas reabsorbidas a nivel tubular proximal, lo que hace suponer que el CLCN5 contribuye a la acidificación intravesicular al proveer con un shunt eléctrico a dicha ATPasa. La pérdida de esta función específica explicaría la proteinuria de bajo peso molecular y la disfunción tubular proximal características del síndrome⁵. La hipercalciuria es de más difícil

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez Soriano
Departamento de Pediatría
Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco
Plaza de Cruces, s/n.
48903 Barakaldo
E-mail: jsoriano@hcru.osakidetza.net

Tabla I. Genética molecular y tubulopatías hereditarias (I)

| Enfermedad | OMIM nº | Tipo de herencia | Localización del gen | Producto del gen |
|---|---------|------------------|----------------------|--|
| Cistinuria tipo I | 220100 | AR | 2p21 | rBAT (proteína de anclaje) |
| Cistinuria tipo no- I | 604144 | AR | 19q13.1 | rBAT (subunidad b ^o + AT) |
| Intolerancia lisinúrica a las proteínas | 222700 | AR | 14q11.2 | γ ⁺ LAT-1 |
| Síndrome de Bickel-Fanconi | 227810 | AR | 3q26 | Glut-2 |
| Síndrome de Dent | 300008 | XR | Xp11.22 | CIC-5 |
| Síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe | 309000 | XR | Xq26 | Fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa |
| Cistinosis | 219800 | AR | 17p13 | Cistinosina |
| Raquitismo hipofosfatémico familiar | 307800 | XD | Xq22.1 | Endopeptidasa |
| ATR proximal con anomalías oculares | 604278 | AR | 4q21 | NBC-1 |
| ATR distal autosómica dominante | 179800 | AD | 17q21-22 | AE1 |
| ATR distal con sordera nerviosa | 267300 | AR | 2p13 | Subunidad B1 de la H ⁺ -ATPasa |
| ATR distal sin sordera nerviosa precoz | 602722 | AR | 7q33-34 | Subunidad a4 de la H ⁺ -ATPasa |
| Osteopetrosis asociada a ATR | 259730 | AR | 8q22 | Anhidrasa carbónica II |

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XD: dominante ligada al sexo; XR: recesiva ligada al sexo; rBAT: transportador de L-cistina y L-aminoácidos dibásicos; γ⁺LAT-1: transportador de L-aminoácidos catiónicos; Glut-2: transportador de glucosa 2; CIC-5: canal de cloro-5 voltaje-dependiente; NBC1: cotransportador Na/HCO₃; AE1: recambiador Cl/HCO₃; ATR: acidosis tubular renal.

explicación pero podría ser el resultado de una endocitosis tubular alterada de las hormonas calcitriónicas.

El *síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe* asocia una tubulopatía proximal compleja con un retraso mental grave y anomalías congénitas oculares y neurológicas. Se hereda con un carácter recesivo ligado al sexo, por lo que se manifiesta clínicamente en varones. El locus causal (OCRL1) ha sido localizado en la región q26 del cromosoma X. Utilizando el punto de rotura de una traslocación como marcador genético ha sido posible el aislamiento del gen implicado, que codifica el *fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa*^{6,7}. Esta proteína parece ser necesaria para un correcto tráfico intracelular por lo que su disfunción da origen a una alteración lisosomal compleja.

Una forma particular de síndrome de Fanconi hereditario se observa en el curso de *mutaciones o deleciones del genoma mitocondrial* que afectan a los genes que controlan el funcionamiento de la cadena respiratoria celular. Este síndrome de Fanconi se observa en el contexto de otras manifestaciones sistémicas y puede revelarse precozmente

por su asociación con miopatía o encefalomiopatía y con acidosis láctica. Las formas más comunes se deben a alteraciones de los genes reguladores del complejo III (*ubiquinol:citocromo-c-oxidoreductasa*) y del complejo IV (*citocromo-c-oxidasa*)^{8,9}.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR

Esta entidad, también llamada *raquitismo vitamino-D resistente hipofosfatémico* o *hipofosfatemia familiar ligada al sexo*, se caracteriza por retraso de crecimiento y lesiones radiológicas de raquitismo con deformidades de las extremidades inferiores. La calcemia es normal pero existe siempre hipofosfatemia y elevación en sangre de la fosfatasa alcalina. La enfermedad se transmite a través de una herencia dominante ligada al sexo, aunque pueden existir también formas aparentemente esporádicas. Existen mutaciones espontáneas que dan un síndrome similar en ratones (la llamada mutación HYP) y que también han sido localizada en

Tabla II. Genética molecular y tubulopatías hereditarias (II)

| Enfermedad | OMIM nº | Tipo de herencia | Localización del gen | Producto del gen |
|---|-----------------|------------------|----------------------|---|
| Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple) | 264350 | AR | 16p12 12p13 | β ENaC y γ ENaC α ENaC |
| Pseudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal) | 177735 | AD | 4q31.1 | Receptor MC |
| Pseudohipoaldosteronismo tipo II (S. de Gordon) | 145260 | AD | 2p13.3 17p11 | Cinasa WNK1 Cinasa WNK4 |
| Síndrome de Liddle | 177200 | AD | 16p12 | β ENaC y γ ENaC |
| Exceso aparente de mineralocorticoides | 218030 | AR | 16q22 | 11 β -HSD2 |
| Síndrome de Bartter neonatal (tipo I) | 241200 | AR | 15q15-21 | NKCC2 |
| Síndrome de Bartter neonatal (tipo II) | 601678 | AR | 11q24-25 | ROMK |
| Síndrome de Bartter neonatal con sordera nerviosa | 606412 | AR | 1p31 | Barttina |
| Síndrome de Bartter típico (tipo III) | 602023 | AR | 1p36 | CIC-Kb |
| Síndrome de Gitelman | 263800 | AR | 16q13 | NCCT |
| Hipomagnesemia aislada de origen renal | 154020 | AD | 11q23 | Subunidad γ de la Na+K+-ATPasa |
| Hipomagnesemia-hipercalciuria familiar | 248250 | AR | 3q | PCLN-1 |
| Diabetes insípida nefrogénica hereditaria | 304800 | XR | Xq28 | Receptor vasopresina-2 |
| Diabetes insípida nefrogénica hereditaria | 222000 / 125800 | AR/AD | 12q13 | Acuoporina-2 |

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XD: dominante ligada al sexo; XR: recesiva ligada al sexo; MC: mineralo-corticoides; β ENaC y γ ENaC: cadenas β y γ del canal epitelial de sodio; 11 β -HSD2: isoenzima 2 de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa; NKCC2: cotransportador Na-K-2Cl bumetanida sensible; TSC: cotransportador Na-Cl tiazida sensible; ROMK: canal epitelial de potasio; CIC-Kb: canal epitelial de cloro; PCLN: paracelulina-1.

el cromosoma X. Recientemente se ha identificado el gen causal en la región Xp22.1¹⁰. Este gen, que ha sido denominado PHEX, forma parte de la familia de genes que controlan la síntesis de *endopeptidasas*, enzimas que intervienen en la degradación de las hormonas peptídicas. Por el momento, se han podido demostrar tanto deleciones como mutaciones puntuales del gen PHEX en enfermos afectados de hipofosfatemia familiar. Esta enfermedad dependería, por lo tanto de un fallo de degradación de una hormona polipeptídica, la llamada *fosfotonina*, secretada en el osteoblasto y que intervendría en la regulación de metabolismo calcio-fosfórico inhibiendo la reabsorción tubular proximal de fosfato inorgánico a través del transportador apical Na-dependiente (NPT2). La función del gen PHEX es esencial para limitar esta inhibición del transporte de fosfato. Alteraciones funcionales

de dicho gen conllevan un exceso de fosfotonia circulante y una mayor inhibición de dicha reabsorción con la consiguiente hiperfosfatemia. La fosfatonina parece ser idéntica al factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), cuyo exceso de secreción de origen genético o adquirido parece explicar tanto el raquitismo hipofosfémico familiar autosómico dominante como la osteomalacia de origen tumoral, respectivamente¹¹ (fig. 1).

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

La patogenia de las acidosis tubulares renales ha sido aclarada recientemente gracias a los estudios de biología molecular¹². En la acidosis tubular renal (ATR) proximal, la acidosis metabólica hiperclorémica es el resultado de un defecto tubular de

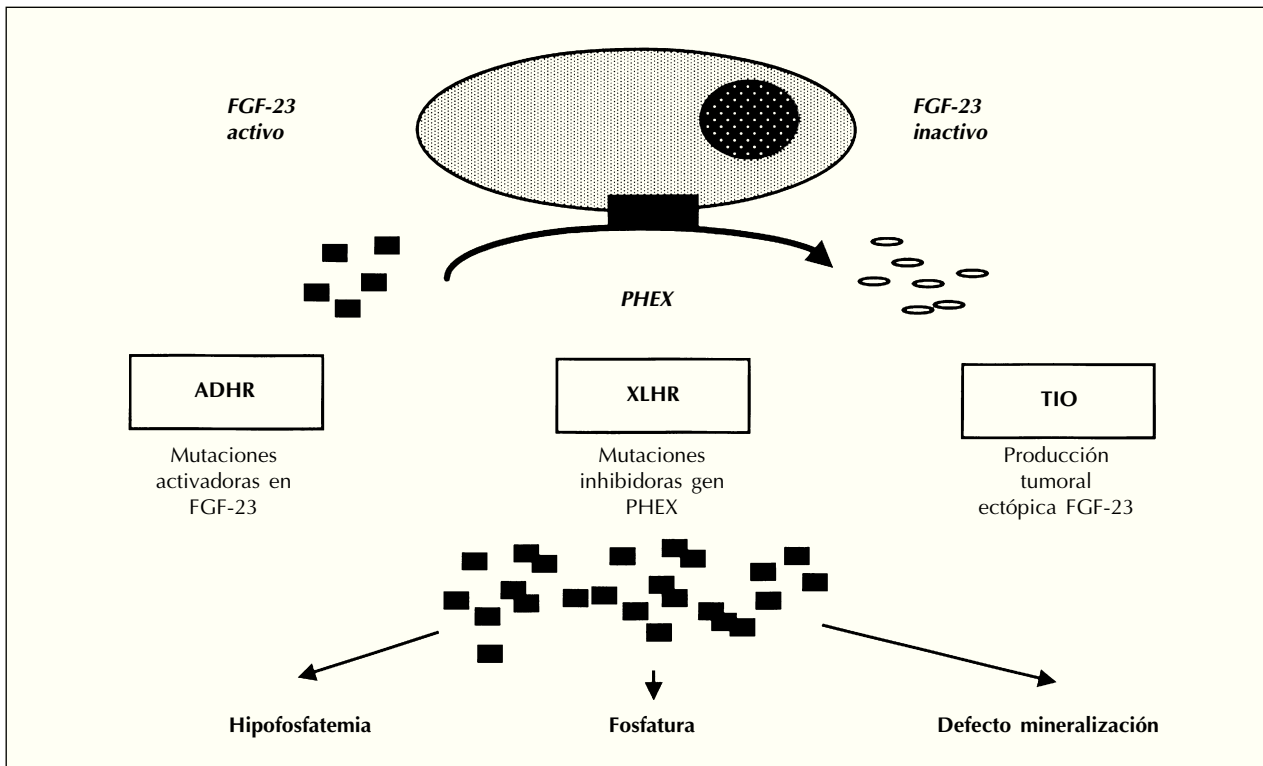


Fig. 1.—Diagrama que muestra los mecanismos por los que se puede producir un aumento de fosfatona circulante (FGF-23). ADHR: raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico dominante; XLHR: raquitismo hipofosfatémico familiar dominante ligado al sexo; TIO: osteomalacia de origen tumoral; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico-23; PHEX: Gen codificador de endopeptidasa.

reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras que son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina. El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente oscila entre 22 mmol/L en el lactante y 26 mmol/L en el adulto. La forma *primaria transitoria* se observa en lactantes y presenta un carácter esporádico, no hereditario. Se manifiesta por un retraso de crecimiento y vómitos persistentes, que responde bien a la terapéutica alcalina y que desaparece espontáneamente a los pocos años de evolución. Las formas *primarias permanentes* suelen tener un carácter familiar y pueden ser heredadas de forma autosómica dominante o autosómica recesiva¹³. La *ATR proximal autosómica dominante* se ha descrito en nueve miembros de una familia de Costa Rica y se manifiesta únicamente por retraso de crecimiento, sin anomalías asociadas¹⁴. En la *ATR proximal autosómica recesiva*, el enanismo se acompaña de retraso mental y anomalías oculares diversas (nistagmo, catarata, glaucoma y queratopatía en banda. En pacientes japoneses con esta entidad han podido identificarse

mutaciones en el gen SLC4A4, que codifica una proteína (*NBC-1*) que permite el cotransporte de Na⁺ y HCO₃⁻ a través de membrana basolateral de la célula tubular proximal¹⁵ (fig. 2). Este transportador también se expresa en la membrana corneal, lo que explicaría la asociación de anomalías oculares. Más frecuentemente la ATR proximal se asocia a otras anomalías tubulares, en el contexto del síndrome de Fanconi, o está causada por la administración de drogas o tóxicos.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

En la ATR distal el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción urinaria de bicarbonato es de escasa magnitud y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada, cuando se analiza dicha excreción a niveles normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/L. Tras una sobrecarga ácida el pH urinario se

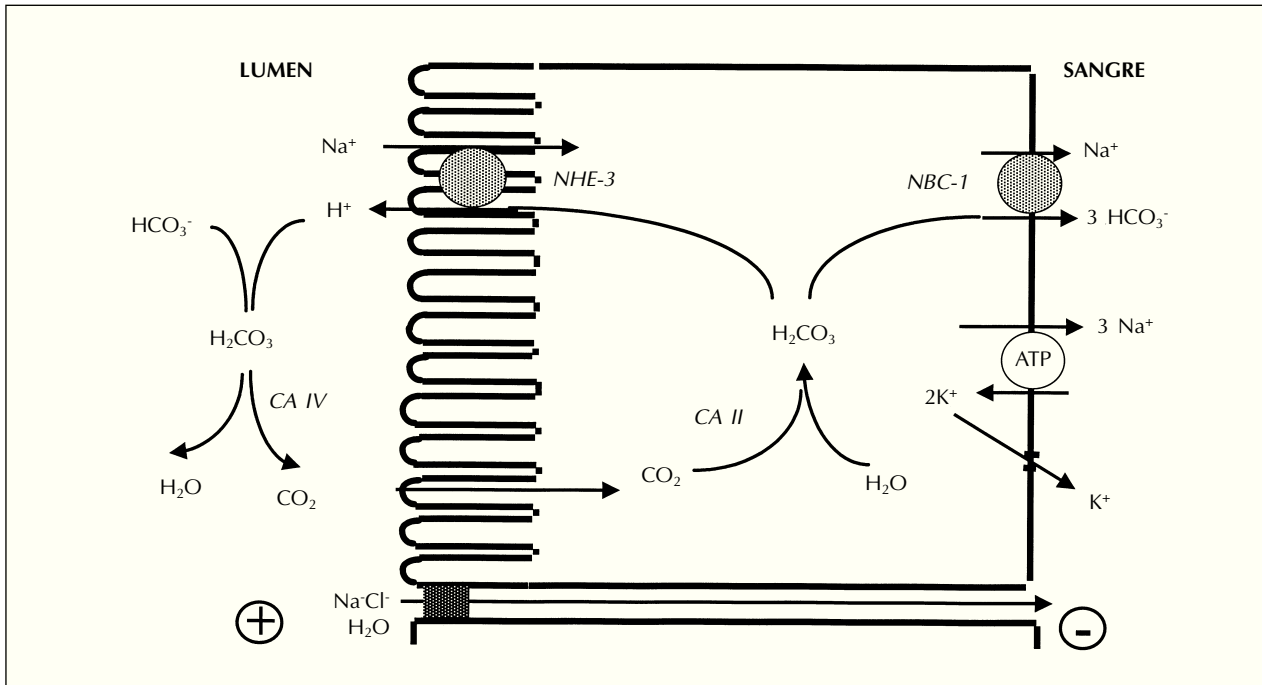


Fig. 2.—Mecanismos de transporte de H^+ y HCO_3^- en el túbulo proximal. CA II y CA IV: anhidrasas carbónicas II y IV, respectivamente; NHE-3: recambiador Na^+/H^+ ; NBC-1: cotransportador Na^+/HCO_3^- .

mantiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y de amonio aparecen disminuidas. El resultado es un balance positivo de radicales ácidos, del que se derivan todas las complicaciones clínicas y biológicas de la enfermedad¹⁶.

En el niño, la ATR distal se comporta casi siempre como una forma *primaria*. La forma aislada es frecuentemente esporádica, dependiendo de una herencia autosómica recesiva, aunque en algunos casos parece responder a una herencia autosómica dominante. Esta forma *autosómica dominante* depende de mutaciones del gen SLC4A1, codificador del recambiador de aniones basolateral de las células intercaladas del túbulo colector cortical, la llamada proteína *banda 3* o *AE1* (fig. 3). El HCO_3^- , formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- que está facilitado por dicho recambiador. Es interesante que estos enfermos no presentan alteraciones morfológicas ni fragilidad aumentada de los eritrocitos, a pesar de que mutaciones de este mismo gen están también implicadas en la patogenia de la esferocitosis hereditaria y de la ovalocitosis sudasiática.

La forma *autosómica recesiva* de ATR distal se puede o no asociar con sordera neurosensorial. Se ha demostrado que la forma con sordera neurosensorial precoz depende de mutaciones del gen ATP6V1B1, situado en 2p13 y que codifica la subunidad B1 de la *H⁺-ATPasa vacuolar*, que está presente en la membrana luminal de las células intercaladas tipo α de la nefrona distal. Es interesante señalar que este gen también se expresa en cóclea y saco endolinfático, por lo que puede deducirse que la homeostasis del pH del líquido endolinfático es muy importante para alcanzar una audición normal.

La ATR distal transmitida por herencia *autosómica recesiva* no asociada a sordera nerviosa o con sordera neurosensorial tardía está causada por mutaciones del ATP6V0A4, situado en 7q33-34 y que codifica la subunidad $\alpha 4$ de la *H⁺-ATPasa vacuolar*. Este gen se expresa en la membrana luminal de las células intercaladas tipo α de la nefrona distal y en el oído interno. Otra asociación interesante es la descrita con la osteopetrosis autosómica recesiva. Estos niños presentan también calcificaciones cerebrales y ocasionalmente retraso mental y el defecto genético se sitúa en el gen codificador de la *anhidrasa carbónica tipo II*, situado en 8q22¹⁷.

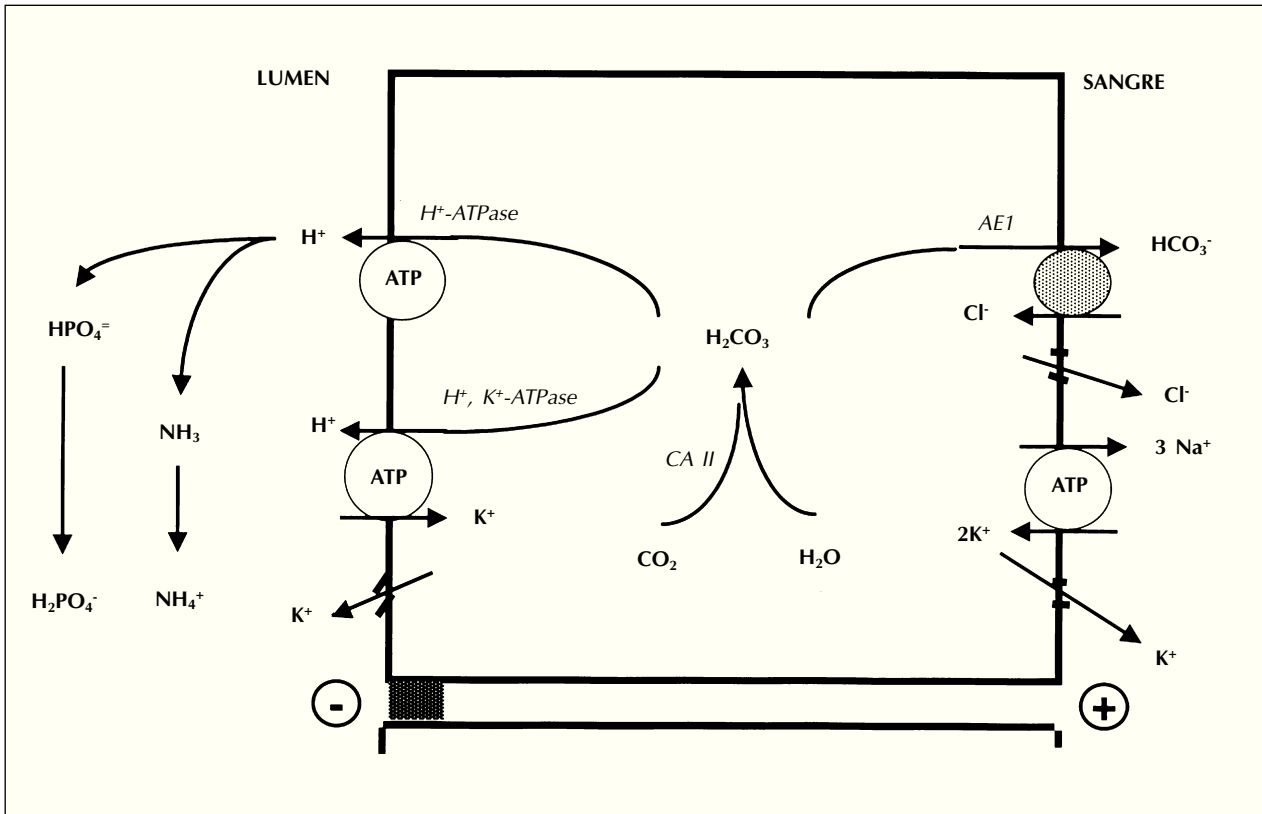


Fig. 3.—Mecanismos de transporte de H^+ y HCO_3^- en los túbulos distal y colector cortical (células intercaladas tipo a). CA II: anhidrasa carbónica II; AE1: recambiador Cl^-/HCO_3^- .

PSEUDOHIPALDOSTERONISMO TIPO 1

Constituye una entidad poco frecuente, de aparición neonatal, y caracterizada por deshidratación, retraso de crecimiento, pérdida salina renal, hiponatremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica. Existe una forma clínica más frecuente, de *herencia autosómica dominante*, en la que la aparente resistencia a la aldosterona está limitada al riñón. Muchos casos son esporádicos, pero el estudio familiar revela niveles elevados de aldosterona en uno de los padres, aparentemente asintomáticos. El cuadro clínico es muy variable, desde casos ya sintomáticos en el período neonatal hasta casos que permanecen sin síntomas durante toda la vida. En la presentación clásica, durante los primeros meses de vida aparece un cuadro de pérdida de peso, vómitos, deshidratación y falta de medro, como consecuencia de un balance hidrosalino negativo. Puede también observarse hipercalcemia y nefrocalcinosis. Si se retrasa el tratamiento pueden hacerse más y más evidente los signos de marasmo. Durante los episodios de pérdida salina, que suelen

desencadenarse coincidiendo con cuadros infecciosos intercurrentes, el paciente puede aparecer colapsado y comatoso. Existen también formas con clínica menos aparente e incluso sin signos de pérdida salina. La concentración de electrolitos en sudor y saliva es normal. Estudios recientes de biología molecular han demostrado que esta forma dominante está causada por mutaciones en el gen MLR, localizado en 4q31 y formado por 9 exones, que codifica la síntesis del *receptor de los mineralocorticoides*¹⁸.

En una segunda forma clínica, más infrecuente y de mayor gravedad, heredada con carácter *autosómico recesivo*, existe una aparente resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivares. Los padres de los enfermos son normales y no presentan elevación de la aldosterona plasmática. El cuadro clínico es mucho más grave que en la forma renal. La sintomatología suele debutar al nacimiento con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte por colapso cardiovascular, y se mantiene a lo largo de la vida del sujeto.

La pérdida salina y la poliuria pueden ya manifestarse en la vida fetal en forma de polihidramnios. Estudios recientes de biología molecular han demostrado que este proceso, igual que el síndrome de Liddle, está causado por mutaciones de uno de los genes codificadores de las subunidades α , β y γ del canal de sodio ENaC^{19,20}.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO II (SÍNDROME DE GORDON)

Un síndrome familiar de hipertensión arterial, hipokaliemia, acidosis metabólica, actividad de renina plasmática disminuida y función renal normal fue caracterizado como una nueva entidad clínica por Gordon y cols. en 1970²¹. La hipertensión es un síntoma característico de adolescentes y adultos pero puede estar ausente en niños. La entidad reportada por Spitzer y cols., que asocia retraso de crecimiento, hiperkaliemia, acidosis y normotensión arterial, corresponde, en realidad, a este mismo síndrome que está causada por una hiperreabsorción de sodio inapropiada en la nefrona distal²².

El tipo de herencia más probable es autosómico dominante ya que se han descrito familias con hijos y un progenitor afectos. Recientemente se han identificado mutaciones con «ganancia de función» en los genes codificantes de las cinasas WNK1 y WNK4 que, por mecanismos aún desconocidos, intervienen en el transporte de ClNa en la nefrona distal²³. Ambas proteínas se localizan en la nefrona distal: WNK1 es citoplásmica mientras que WNK4 se localiza en las uniones estanca («tight junctions»). Probablemente estas cinasas juegan un papel importante en la homeostasis electrolítica aumentando la conductancia transcelular y paracelular del cloro.

SÍNDROME DE LIDDLE

El síndrome de Liddle, transmitido con carácter autosómico dominante, asocia hipertensión arterial con hipokaliemia, alcalosis metabólica y supresión de las secreciones de renina y de aldosterona. El cuadro clínico mejora tras la administración de un antagonista del canal epitelial de sodio como es el triamtereno, pero no tras la administración de espironolactona, un antagonista del receptor a la aldosterona. Estudios recientes de biología molecular han demostrado que el defecto genético se sitúa en uno de los genes codificadores de las subunidades β y γ del canal epitelial de Na sensible al amiloride²⁴. Tanto el gen SNCC1B, que codifica la subu-

nidad β ENaC, como el gen SNCC1G, que codifica la subunidad γ ENaC, están localizados en el cromosoma 16p12. No se han descrito anomalías genéticas en el gen SNCC1A, codificador de la subunidad α ENaC y localizado en el cromosoma 12p13.

Todos los signos clínicos y bioquímicos son la consecuencia de una reabsorción tubular renal excesiva e inapropiada de ClNa. El resultado es expansión del volumen del espacio extrracelular, hipertensión arterial, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona, hipokaliemia y alcalosis metabólica. Hoy día está establecido que mutaciones en uno de los genes que codifican las subunidades β ENaC y γ ENaC truncan las terminales C y previenen la unión de una pro-teína reguladora, denominada Nedd4, a una zona específica rica en prolina localizada en dicha terminal²⁵. Este fallo de unión previene la degradación normal del canal e induce un aumento de su número en las membranas celulares en las que se expresa.

EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES

Esta entidad se caracteriza por un cuadro clínico y bioquímico muy similar al descrito previamente como síndrome de Liddle. Está también caracterizado por poliuria, polidipsia, retraso de crecimiento, hipertensión arterial, hipokaliemia, alcalosis metabólica, hiporreninismo e hipoadosteronismo. Un importante hecho diferencial con el síndrome de Liddle es el bajo peso natal como consecuencia del retraso de crecimiento intrauterino.

Hoy día se sabe que el exceso aparente de mineralocorticoides, presente en este síndrome, se debe a mutaciones del gen que codifica el isoenzima 2 del 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD). Existen dos isoenzimas del 11 β -HSD: el isoenzima 1 se expresa en hígado y en numerosos otros tejidos, mientras que el isoenzima 2 se expresa preferentemente en riñón, glándula suprarrenal y placenta. El gen codificador del isoenzima 1, o isoenzima hepática (HSD11B1), contiene 6 exones y está localizado en el cromosoma 1. El gen que codifica el isoenzima 2, o isoenzima renal (HSD11B2), contiene 5 exones y está localizado en el cromosoma 16q12. Este trastorno se transmite por herencia autosómica recesiva y, por el momento, se han descrito al menos 16 mutaciones diferentes del gen HSD11B2 como causa del mismo²⁶.

El isoenzima 2 del 11 β -HSD juega un papel fundamental en la determinación de la especificidad de los receptores tipo I. En condiciones normales, el cortisol (compuesto F) se convierte en cortisona

(compuesto E) por la acción de dicho enzima, lo que permite que dichos receptores tipo I queden libres y puedan fijar libremente los mineralocorticoides. Cuando existe un déficit de dicho enzima la elevada concentración intrarrenal de cortisol inunda los receptores tipo I e induce un cuadro de hipermineralocorticismo. La falta de crecimiento intrauterino puede guardar relación con el déficit placentario de 11 β -HSD, que puede traducirse en excesivas concentraciones de cortisol en los tejidos fetales.

SÍNDROMES DE BARTTER Y GITELMAN

El *síndrome de Bartter* define una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por alcalosis metabólica, hipokaliemia, hiperaldosteronismo con tensión arterial normal, hiperprostaglandinismo e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Hallazgos recientes han establecido la heterogeneidad genética del síndrome de Bartter permitiendo distinguir entre una forma muy grave de presentación ante- o neonatal (*síndrome de Bartter neonatal*) y una forma de aparición algo más tardía, durante los primeros años de la vida (*síndrome de Bartter típico*)²⁷.

Las manifestaciones clínicas del *síndrome de Bartter neonatal* suelen ya aparecer durante la vida intrauterina o inmediatamente después del nacimiento e incluyen polihidramnios, prematuridad, poliuria masiva, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Esta entidad, heredada con carácter autosómico recesivo, no es genéticamente homogénea.

En el síndrome de Bartter neonatal *tipo I* se ha demostrado la existencia de mutaciones homocigotas en ambos alelos del gen SLC12A1, localizado en 15q15-21²⁸. Este gen, formado por 26 exones, codifica el cotransportador del asa ascendente de Henle Na-2Cl- K (también llamado NKCC2) (fig. 4). En el síndrome de Bartter neonatal *tipo II* se han encontrado mutaciones diversas en el gen KCNJ1, localizado en 11q24-25²⁹. Este gen, formado por sólo 5 exones, codifica un canal de potasio, llamado ROMK, que recicla de nuevo a la luz tubular el K reabsorbido en el asa ascendente de Henle. De esta manera se permite el funcionamiento ininterrumpido del cotransportador Na- 2Cl- K arriba mencionado. Existen tres isoformas de la proteína ROMK que comparten un núcleo común de 372 aminoácidos codificados en el exón 5. La mayoría de la mutaciones causantes de un síndrome de Bartter neonatal están localizadas en dicho exón 5.

Existe un síndrome de Bartter neonatal asociado a sordera neurosensorial e insuficiencia renal precoz

que está causado por mutaciones del gen BSND, localizado en 1p32.3. Este gen está formado por cuatro exones y codifica un nueva proteína que ha sido denominada barttina. Esta proteína se expresa preferentemente en el asa ascendente de Henle y en el oído medio y probablemente actúa como canal o regulador del transporte iónico^{30,31}.

En el *síndrome de Bartter típico* la sintomatología debuta, por lo general, durante los primeros dos años de vida en forma de poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. El retraso de crecimiento puede asociarse a retraso en el desarrollo intelectual. Signos de fatiga y debilidad muscular generalizada, secundarios a la hipokaliemia, no son tampoco infrecuentes. Sin embargo, los episodios recurrentes de tetania son más característicos del síndrome de Gitelman.

Esta forma infantil está causada por deleciones o mutaciones en el gen codificador del canal renal de cloro CIC-Kb (*síndrome de Bartter tipo III*)^{32,33} (fig. 4). En el hombre, existen dos canales de cloro altamente relacionados (CIC-Ka y CIC-Kb) que están codificados por dos genes (CLCNKA y CLCNKB) localizados de manera casi secuencial en el cromosoma 1p36. En España la casi totalidad de los pacientes estudiados se han mostrado homocigotos para una mutación «missense» idéntica en CLCNKB. Esta mutación substituye una alanina por una treonina en el codón 204 (A204T) que normalmente sitúa al aminoácido alanina en el sexto dominio intramembranoso de la proteína. Estos resultados soportan la conclusión de que la mutación A204T parece haberse originado en España ya que, por el momento, no ha sido demostrada en pacientes con síndrome de Bartter tipo III provenientes de otros países.

El hecho de que un cierto número de pacientes con un cuadro clínico similar no presenten anomalías en el gen CLCNKB indica que otros genes están también implicados. Un posible gen candidato es el que codifica el cotransportador basolateral K-Cl.

El síndrome de hipokaliemia-hipomagnesemia familiar (*síndrome de Gitelman*) fue descrito en 1966 por Gitelman, Graham y Welt. Hasta hace poco tiempo no se distinguía en la literatura entre este síndrome y el síndrome de Bartter en general³⁴. En realidad, la mayoría de los pacientes adultos descritos bajo el epónimo de síndrome de Bartter corresponden a casos de síndrome de Gitelman³⁵. Los pacientes están con frecuencia asintomáticos, con la excepción de episodios recurrentes de debilidad muscular y tetania, que se pueden acompañar de dolor abdominal, vómitos

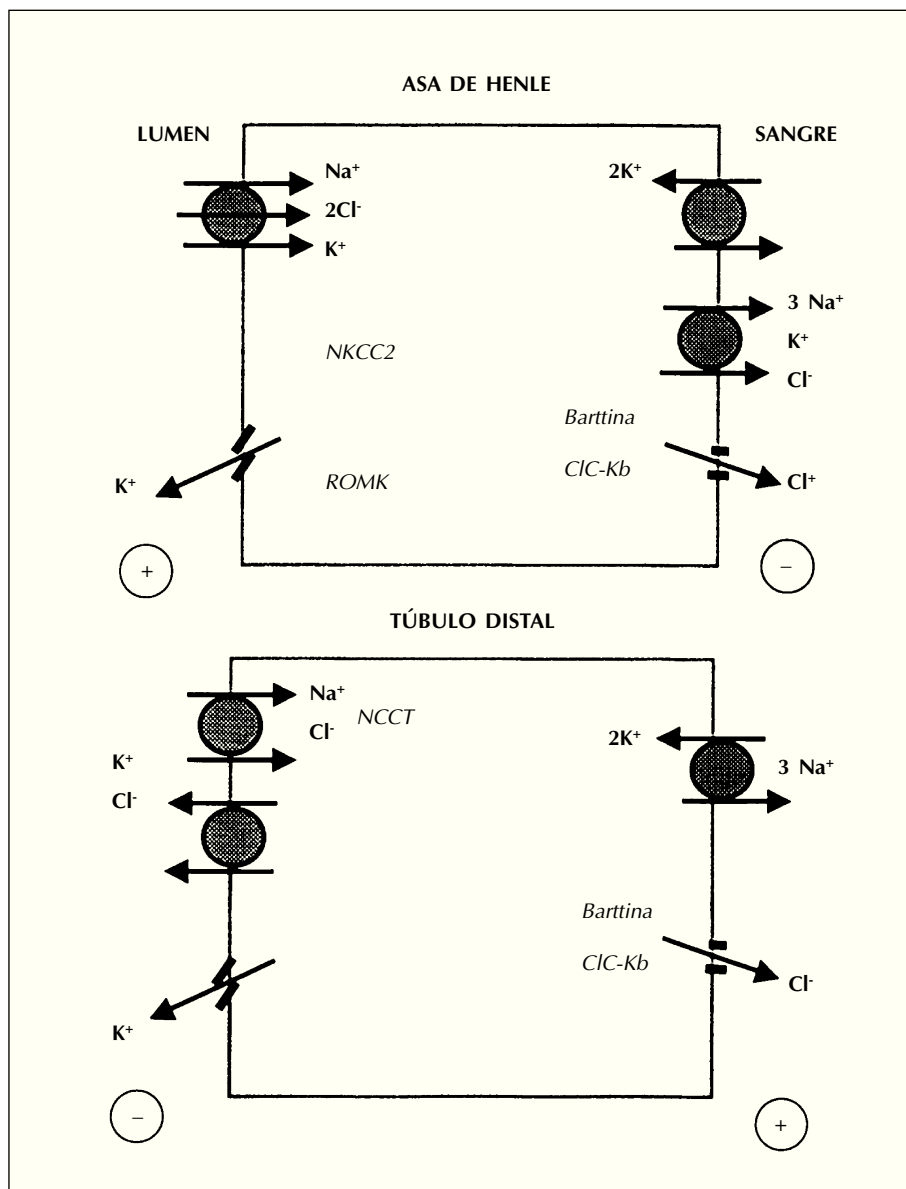


Fig. 4.—Mecanismos de transporte de ClNa en asa ascendente de Henle y túbulo distal (células principales). NKCC2: cotransportador $\text{Na}+2\text{Cl}-\text{K}+$; ROMK: canal de $\text{K}+$; CIC-Kb: canal de Cl^- ; NCCT: cotransportador $\text{Cl}-\text{Na}+$.

y fiebre. Los intervalos de aparente salud pueden ser muy prolongados y el diagnóstico no establecerse hasta la edad adulta. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes presentan síntomas menores tales como apetito por la sal, fatiga, debilidad muscular, dolorimiento general, mareos, nicturia y polidipsia³⁶. El retraso de crecimiento están ausentes o son de grado leve. La condrocalcinosis, debida a depósitos de cristales de pirofosfato cálcico deshidratado, es una complicación relevante en adultos. Los hallazgos bioquímicos más rele-

vantes son hipokaliemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica e hipocalciuria.

Se hereda también de manera autosómica recesiva. Hoy día está demostrado que el síndrome de Gitelman es genéticamente homogéneo dado que la casi totalidad de los casos estudiados son causados por mutaciones diversas del mismo gen³⁷. Este gen, denominado SLC12A3, localizado en 16q13 y formado por 26 exones, codifica el cotransportador del túbulo distal $\text{Na}-\text{Cl}$ sensible a las tiacidas (también llamado TSC o NCCT).

HIPOMAGNESEMIA AISLADA DE ORIGEN RENAL

Se suele asociar con escasa sintomatología, aunque los pacientes pueden ocasionalmente presentar tetania y desarrollar condrocalcinosis. La hipomagnesemia se asocia con hipocalciuria^{38,39}. Está causada por un trastorno aislado de la reabsorción tubular renal de magnesio, secundario a mutaciones del gen *FXRD2*, localizado en 11q23, que codifica la síntesis de la subunidad γ de la Na^+, K^+ -ATPasa⁴⁰. Esta alteración genética causa un trastorno en la inclusión de esta proteína en la membrana tubular (fig. 5). Tanto un estado de depolarización,

como una disminución del potasio y/o aumento del sodio intracelular podrían determinar una entrada alterada de magnesio a través de la membrana luminal determinando así una pérdida renal de este catión.

HIPOMAGNESEMIA-HIPERCALCIURIA FAMILIAR

Este síndrome de disfunción tubular renal, asociando hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis, debe diferenciarse de otras tubulopatías, como el síndrome de Gitelman, que también conducen a

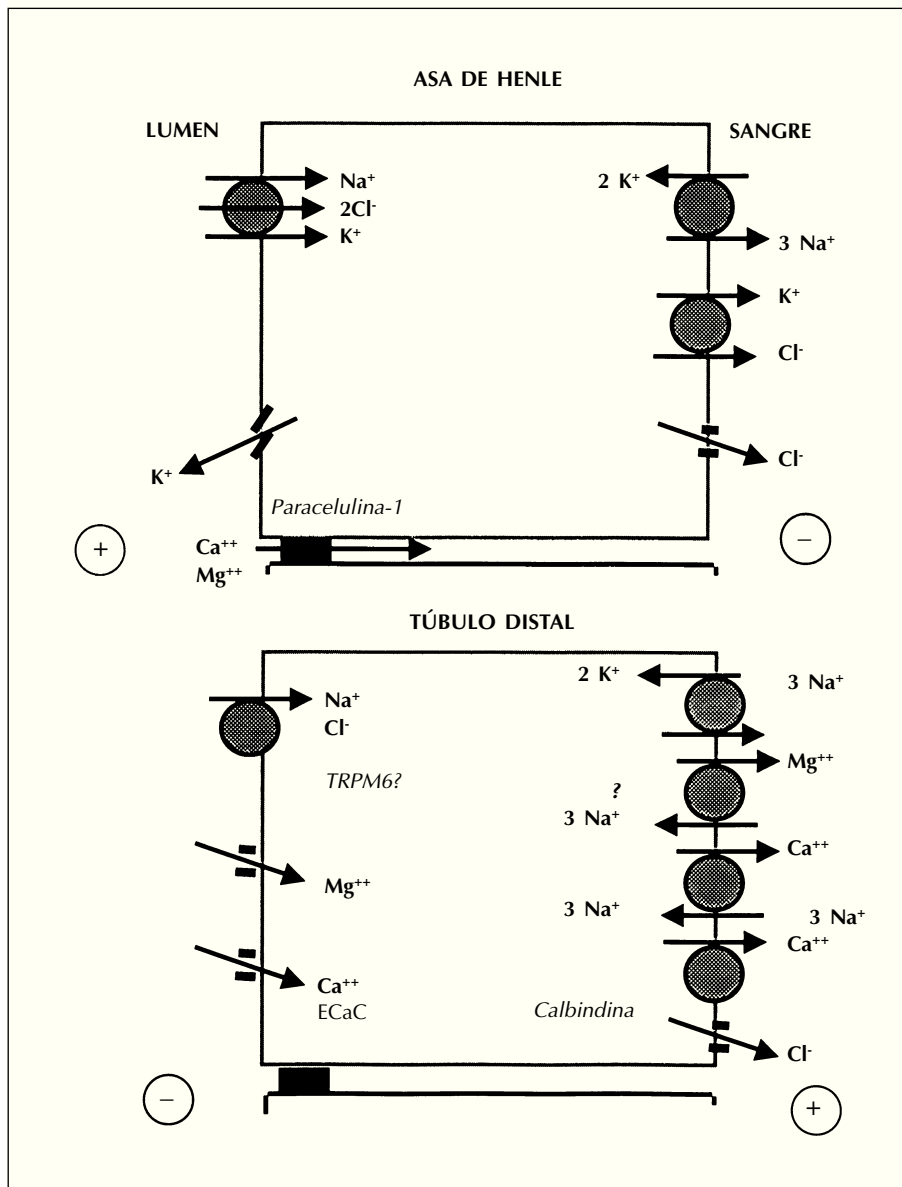


Fig. 5.—Mecanismos de transporte de Ca^{++} y Mg^{++} en asa ascendente de Henle y túbulo distal: ECaC: canal epitelial de Ca^{++} .

un cuadro de hipomagnesemia crónica^{34,41,42}. El principal signo clínico lo constituye la nefrocalcinosis, que puede asociarse a poliuria, infecciones urinarias recurrentes e hipertensión arterial. La hipomagnesemia crónica puede dar origen a tetania, convulsiones y, ocasionalmente, a hipocalcemia y raquitismo vitamino-D resistente. Son características manifestaciones oculares tales como nistagmo horizontal, miopía y coloboma macular.

Bioquímicamente debe destacarse la presencia de hipomagnesemia crónica que, a diferencia de los que ocurre en el síndrome de Gitelman, no se asocia con hipokaliemia importante. La hipomagnesemia suele coexistir con acidosis metabólica hiperclorémica de grado moderado e hiperuricemia. Pueden también existir grados variables de insuficiencia renal como consecuencia de la nefrocalcinosis. El cuadro bioquímico se completa con la demostración de la presencia de hipermagnesiuria e hipercalciuria y defectos de concentración y acidificación urinarias.

Se transmite por herencia autosómica recesiva. Individuos heterocigotos pueden manifestar únicamente hipercalciuria, sin evidencia de hipomagnesemia. La demostración de un defecto importante de reabsorción tubular renal de magnesio, durante estudios de sobrecarga, había ya sugerido la existencia de un trastorno de reabsorción a nivel del asa ascendente de Henle³⁴. Estudios recientes de biología molecular han establecido que esta enfermedad está causada por mutaciones del gen *PCLN* que codifica una proteína, denominada paracelulina-1 (o claudina-16), que facilita el transporte de Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺ en las uniones estanca ("tight-junctions") del asa ascendente de Henle, lo que permite su transporte paracelular pasivo^{43,44} (fig. 5).

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA HEREDITARIA

Este tipo de diabetes insípida se debe a la incapacidad del túbulo renal a responder a la hormona antidiurética y puede ser hereditaria o secundaria a diversas alteraciones renales o administración de medicamentos. La *diabetes insípida nefrogénica hereditaria* es una enfermedad transmitida generalmente por herencia recesiva ligada al sexo, aunque también existen casos, menos frecuentes, transmitidos por herencia autosómica recesiva.

La enfermedad se inicia precozmente después del nacimiento, por lo general en un varón, en forma de polidipsia y poliuria marcadas. La poliuria pasa generalmente inadvertida y el lactante presenta un cuadro poco específico de vómitos, anorexia, cons-

tipación, fiebre inexplicada y recurrente, y episodios de deshidratación de tipo hiper-osmolar. En algunos niños la sed puede estar prácticamente ausente durante los primeros meses o incluso años de la vida («diabetes insípida oculta»). Suele asociarse un grado variable de retraso psicomotor y detectarse excepcionalmente la presencia de calcificaciones cerebrales. Bioquímicamente, es característica, especialmente en lactantes, la hiperelectrolitemia, con elevación de las concentraciones plasmáticas de sodio, cloro y urea. La orina es siempre muy diluida, con densidades entre 1.001-1.005, y osmolalidades entre 40-200 mOsm/kg. La administración de vasopresina no afecta al volumen ni a la concentración urinaria.

La patogenia se centra en una falta de respuesta del túbulo distal y colector a la acción de la hormona antidiurética. Esta insensibilidad está también presente para la hormona endógena, como demuestra la elevación de los niveles plasmáticos de hormona antidiurética. Está bien establecido que el defecto primario en la forma más frecuente, es decir, la transmitida por herencia recesiva ligada al sexo, se sitúa a nivel de los receptores renales V2, que son los que median la acción de la hormona antidiurética⁴⁵. El gen codificador de esta proteína se sitúa en Xq28 y en él se han podido identificar un gran número de defectos moleculares, desde mutaciones «missense» y pequeñas deleciones o inserciones hasta mutaciones «nonsense» o grandes deleciones que dan origen a un polipéptido estructuralmente muy alterado. Las diferentes alteraciones moleculares parecen original al menos tres fenotipos distintos, que afectan la capacidad de ligamiento, el transporte intracelular y la biosíntesis o degradación del receptor V2⁴⁶.

Existen otras dos formas de diabetes insípida nefrogénica mucho menos frecuente, que se heredan de manera autosómica recesiva o autosómica dominante y que dependen de mutaciones del gen codificador de la llamada acuoporina-2, que está localizado en la región 12q13. Estudios funcionales en ovocitos de *Xenopus* han demostrado que las proteínas codificadas por dicho gen defectuoso no pueden funcionar como canales acuosos ya que son incapaces de incorporarse a la membrana celular⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santer R, Schnepfenheim R, Suter D, y cols.: The Fanconi-Bickel syndrome-the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 157: 783-797, 1998.

2. Santer R, Groth S, Kinner M, y cols.: The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene *SLC2A2* (*GLUT2*) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 110: 21-29, 2002.
3. Scheinman SJ: X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 53: 3-17, 1998.
4. Thakker RV: Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 57: 787-793, 2000.
5. Yamamoto K, Cox JPD, Friedrich T, y cols.: Characterization of renal chloride channel (*CLCN5*) mutations in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 11: 1440-1468, 2000.
6. Lin T, Orrison BM, Leahey A-M, y cols.: Spectrum of mutations in the *OCRL1* gene in the Lowe oculocerebrorenal syndrome. *Am J Hum Genet* 60: 13842-1388, 1997.
7. Satre V, Monnier N, Berthoin F y cols.: Characterization of a germline mosaicism in families with Lowe syndrome, and identification of seven novel mutations in the *OCRL1* gene. *Am J Hum Genet* 65: 68-76, 1999.
8. Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 333: 638-644, 1995.
9. Neiberger RE, George JC, Perkins LA, y cols.: Renal manifestations of congenital lactic acidosis. *Am J Kidney Dis* 39: 12-23, 2002.
10. Dixon PH, Christie PT, Wooding C, y cols.: Mutational analysis of *PHEX* gene in X linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3615-3623, 1998.
11. Jan SM, Levine MA: Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2467-2473, 2002.
12. Rodríguez Soriano J: New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 14: 1121-1136, 2000.
13. Rodríguez Soriano J: Renal tubular acidosis-The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 13: 2160-2170, 2002.
14. Brenes LG, Brenes JM, Hernández MM: Familial proximal renal tubular acidosis. A distinct disease entity. *Am J Med* 63: 244-252, 1977.
15. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 13: 2171-2177, 2002.
16. Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 13: 2178-2184, 2002.
17. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, y cols.: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med* 313: 139-145, 1985.
18. Geller DS, Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A, y cols.: Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1. *Nature Genet* 19: 279-281, 1998.
19. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, y cols.: Mutations of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 12: 248-253, 1996.
20. Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E: A novel splice-site mutation in the γ subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. *Nature Genet* 13: 248-250, 1996.
21. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey GK, O'Halloran MW: Hypertension and severe hyperkalaemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Aust Ann Med* 4: 287-294, 1970.
22. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Domínguez MJ: «Chloride-shunt» syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 3: 113-121, 1989.
23. Wilson FH, Disse-Nicomede S, Choate KA, y cols.: Human hypertension caused by mutations in *WNK* kinases. *Science* 293: 1107-1112, 2001.
24. Palmer BF, Alpern RJ: Liddle's syndrome. *Am J Med* 105: 431-442, 1998.
25. Snyder PM, Olson DR, McDonald FJ, Bucher DB: Multiple WW domains, but not the C2 domain, are required for inhibition of the epithelial Na^+ channel by human Nedd. *J Bio Chem* 276: 28321-28326, 2001.
26. Dave-Sharma AS, Wilson RC, Harbison MD, y cols.: Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2244-2254, 1998.
27. Rodríguez Soriano J: Bartter and related syndromes. The puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 12: 315-327, 1998.
28. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, y cols.: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter *NKCC2*. *Nature Genet* 13: 183-188, 1996.
29. Simon DB, Karet FE, Rodríguez-Soriano J, y cols.: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K^+ channel, *ROMK*. *Nature Genet* 14: 152-156, 1996.
30. Jeck N, Reinalter BC, Henne T, y cols.: Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 108: E5, 2001.
31. Birkenhäger R, Otto E, Schürman M, y cols.: Mutation of *BSND* causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nature Genet* 29: 310-314, 2001.
32. Simon DB, Bindra RS, Nelson-Williams C, y cols.: Mutations in the chloride channel *ClC-Kb* cause Bartter's syndrome type III. *Nature Genet* 17: 171-178, 1997.
33. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, y cols.: Mutations in the chloride channel gene *CLCNKB* as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 1449-1459, 2000.
34. Rodríguez Soriano J, Vallo A, García Fuentes M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr. Nephrol* 1: 465-472, 1987.
35. Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH, y cols.: Chronic hypokalaemia in adults: Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transpl* 10: 1607-1613, 1995.
36. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al, for the Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study: Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 59: 710-717, 2001.
37. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, y cols.: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 12: 24-30, 1996.
38. Geven W, Monnens L, Willems H, y cols.: Renal magnesium wasting in two families with autosomal dominant inheritance. *Kidney Int* 31: 1140-1144, 1987.
39. Cole DEC, Quamme A: Inherited disorders of renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 11: 1937-1947, 2000.
40. Meij IC, Koenderink JB, Van Bokhoven H, y cols.: Dominant isolated renal magnesium loss is caused by misrouting of the Na^+, K^+ -ATPase γ -subunit. *Nature Genet* 26: 265-266, 2000.
41. Praga M, Vara J, González-Parra E, y cols.: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 47: 1419-1425, 1995.
42. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, y cols.: Hypomagnesemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transpl* 15: 605-610, 2000.
43. Simon DB, Lu Y, Choate KA, y cols.: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg^{2+} resorption. *Science* 285: 103-106, 1999.

44. Weber S, Schneider L, Peters M, y cols.: Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 1872-1881, 2001.
45. Lolait SJ, O'Carroll AM, McBride OW, y cols.: Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 357: 336-339, 1992.
46. Deen PMT, Marr N, Kamsteeg E-J, Van Balkom BWM: Nephrogenic diabetes insipidus. *Curr Opin Nephrol Transpl* 9: 591-595, 2000.
47. Knoers N, Van Lieburg AF, Monnens LAH, y cols.: Aquaporins: from physiology to nephrogenic diabetes insipidus. *Adv Nephrol* 25: 257-273, 1996.