

Acidosis tubular renal proximal y patología ocular: estudio de tres casos

MJ. Gómez-Maestra¹
 S. Peña¹
 M. Harto²
 Á. Cisneros²
 M. Hurtado²
 I. Serra²
 M. Díaz-Llopis^{1,2,3}

¹Licenciado en Medicina y Cirugía
²Doctor en Medicina y Cirugía
 Institución responsable:
 Hospital Universitario La Fe. Servicio de Oftalmología
 Valencia
³Universidad de Valencia
 Facultad de Medicina

Correspondencia:
 María J. Gómez-Maestra
 Padre Fernando Casanova
 Benlloch, 8, pta 33
 46015. Valencia
 E-Mail: yesigomezmaestra@hotmail.com

Resumen

La acidosis tubular renal proximal está causada por un fallo en la reabsorción de bicarbonato en los túbulos proximales. Un raro síndrome ha sido descrito en pacientes con mutaciones en el gen SLC4A4 (gen que codifica el transportador Na⁺/HCO₃⁻) que se caracteriza por acidosis tubular renal proximal, estatura corta y patología ocular (glaucoma, queratopatía en banda y catarata). Presentamos tres casos clínicos con este raro síndrome.

Resum

L'acidosi tubular renal proximal està causada per una fallada en la reabsorció de bicarbonat en els túbuls proximals. Una estranya síndrome ha estat descrita en pacients amb mutacions en el gen SLC4A4 (gen que codifica el transportador Na⁺/HCO₃⁻) que es caracteritza per acidosi tubular renal proximal, estatura curta i patologia ocular (glaucoma, queratopatia en banda i cataracta). Presentem tres casos clínics amb aquesta estranya síndrome.

Summary

Proximal renal tubular acidosis is caused by impairment of bicarbonate absorption in proximal tubules. A rare syndrome was described in patients with SLC4A4 mutations (the human gene for Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter) that was characterized by proximal renal tubular acidosis, short stature, and ocular pathology (glaucoma, band keratopathy, cataract). We describe three cases with this rare syndrome.

Introducción

La acidosis tubular renal proximal (ATR tipo 2) está causada por una alteración en la reabsorción tubular proximal de bicarbonato. Existe una forma de ATR tipo 2 de herencia autonómica recesiva, que cursa con retardo del crecimiento y desarrollo, retardo mental y anomalías oculares (glaucoma bilateral, cataratas y queratopatía en banda). En esta forma la mutación está en el gen SLC4A4 que encoda el co-transportador Na⁺HCO₃.

Casos clínicos

El primer caso (caso 1) se trata de un varón de 8 años de edad que presenta una queratopatía en

banda en ambos ojos, con un importante deterioro de la agudeza visual.

Como antecedentes familiares presenta dos primos de 14 (caso 2) y 15 (caso 3) años de edad con un cuadro de afectación renal y ocular. Dentro de esta familia existe un fuerte grado de consanguinidad.

La exploración física y las pruebas complementarias de cada caso se muestran a continuación:

Caso 1

El paciente presenta estatura corta y leve retraso cognitivo. La agudeza visual (AV) en el ojo derecho (OD) es de movimiento manos y en el ojo izquierdo (OI) de 0,05. En la exploración biomicroscópica presenta queratopatía en banda avanzada en ambos

ojos (AO), siendo el resto normal. La prueba cistina interleucocitaria fue negativa. El análisis de orina demostró ausencia de glucosuria, hematuria y proteinuria y presentó un pH urinario alcalino por exceso de iones bicarbonato. El estudio metabólico realizado descartó una metabolopatía.

Caso 2

El paciente presenta estatura corta y un retraso del desarrollo tanto físico como mental. En la exploración oftalmológica presenta amaurosis OD, microcórnea, queratopatía en banda avanzada, catarata blanca y presión intraocular (PIO) de 12 mmHg (Figura 1); con el OI percibe movimientos de la mano, presenta queratopatía en banda, catarata incipiente, PIO 33 mmHg. Se ha iniciado tratamiento con brimonidina, timolol y bimatoprost en el OI. Ante la imposibilidad de poder evaluar el fondo de ojo, se realizó una ecografía del polo posterior que fue normal. Se le realizó un trasplante de riñón hace un año por la tubulopatía asociada.

Caso 3

La paciente también presenta estatura corta y un retraso del desarrollo tanto físico como mental. En la exploración oftalmológica presenta una agudeza visual de movimientos de mano, queratopatía en banda avanzada AO, PIO OD (13 mmHg), PIO OI (32 mmHg), catarata en OD y en OI (Figura 2). Se inicia tratamiento con brimonidina, timolol y bimatoprost para el control de la tensión del OI. La ecografía realizada del polo posterior no mostró alteraciones patológicas. También se le realizó un trasplante de riñón hace un año y medio por fracaso renal debido a la tubulopatía.

El diagnóstico de los tres casos es el de una acidosis tubular renal proximal y de queratopatía en banda por depósito de calcio en todos ellos. Los casos 2 y 3 también presentan una catarata bilateral y glaucoma en uno de los ojos.

En el caso 1 se realiza una desepitelización corneal mecánica y se retiran los depósitos de calcio subepitelial mediante la aplicación de ácido tetracético etilendiamina (EDTA) durante un minuto; a continuación se realiza un lavado con abundante suero fisiológico² y se le coloca una lente de contacto terapéutica.

Con este tratamiento se consigue una mayor transparencia corneal, sobre todo en el OI (Figuras 3 y 4). La AV actual en el OD es de 0,01 y en el OI de



Figura 1.
Se aprecia queratopatía en banda y catarata blanca en el OD del caso 2



Figura 2.
Presenta queratopatía en banda y catarata de la sutura anterior en el OI del caso 3

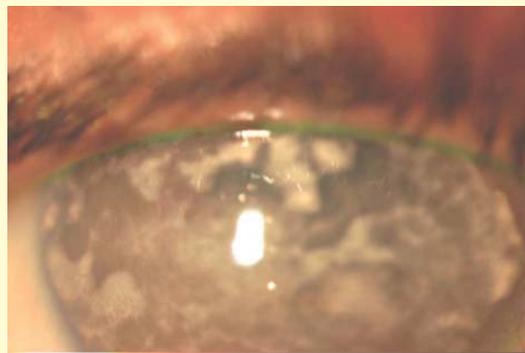


Figura 3.
OI antes del tratamiento quirúrgico con EDTA en el caso 1



Figura 4.
OI tras quelación con EDTA en el caso 1

0,2-0,3. Un año después se mantiene la misma agudeza visual.

Los casos 2 y 3 están siendo valorados para plantear el abordaje quirúrgico de los mismos.

Discusión

Se trata de tres casos clínicos de ATR proximal hereditaria, retardo desarrollo físico y mental y alteraciones oculares bilaterales (queratopatía en banda, glaucoma y catarata). Este cuadro está causada por mutaciones en el gen SLC4A4 que codifica el cotransportador $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ (NBC-1)¹, alterándose la reabsorción tubular de bicarbonato.

Por medio de análisis inmunológico de ojos de rata y humanos, se demostró que tanto los cotransportadores del tipo renal (kNBC-1) y del tipo pancreático (pNBC-1) están presentes en el endotelio corneal, trabeculum, epitelio del cuerpo ciliar y epitelio del cristalino¹.

El endotelio corneal transporta fluidos, Na^+ y HCO_3^- desde el estroma corneal al humor acuoso, siendo este proceso esencial para mantener la transparencia corneal. Por tanto, la inactivación del NBC-1 puede tener un impacto significativo en la homeostasis corneal. La reducción del transporte de HCO_3^- hacia el humor acuoso aumenta el pH en el estroma, lo cual puede favorecer el depósito de Ca^{2+} . La queratopatía en banda está causada por un depósito de Ca^{2+} en la membrana de Bowman¹.

La inactivación del NCB-1 en las células del trabeculum puede aumentar la resistencia a la salida del humor acuoso. El mecanismo exacto por el cual se altera la resistencia del trabeculum está por determinar¹.

El cristalino en un tejido avascular. El epitelio cristalino presenta un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del cristalino. El NCB-1 juega un papel fundamental en el transporte de fluidos por el epitelio cristalino. La inactivación del NCB-1 en el epitelio cristalino puede alterar las propiedades físicas del cristalino y conducir a la formación de una catarata¹.

Estos resultados indican que la normal actividad del transportadores NBC-1 es indispensable no solo para mantener la transparencia corneal y cristaliniana sino también para la regular la salida del humor acuoso a través del trabeculum¹.

El caso 1 no ha manifestado el cuadro ocular completo, pues no ha desarrollado glaucoma ni catarata. Debemos realizar exploraciones frecuentes en este paciente para detectar precozmente un aumento de la PIO o la aparición de catarata. Sus dos primos de mayor edad (casos 2 y 3) sí que presentan el cuadro ocular completo (queratopatía en banda, catarata y glaucoma).

La queratopatía en banda es una complicación frecuente de la superficie ocular secundaria a muchas enfermedades oculares. El tratamiento quirúrgico de la queratopatía en banda consiste en la abrasión del epitelio corneal seguido de la retirada de los depósitos de calcio subepiteliales usando una solución de EDTA². También se obtienen buenos resultados realizando una queratectomía fototerapéutica con láser excimer³.

En los casos 2 y 3 puede que el tratamiento con EDTA no sea suficiente para conseguir una buena transparencia corneal, debiéndose plantear la posibilidad de realizar un trasplante de córnea. También es necesario operar la catarata y valorar una cirugía filtrante para el control de la presión intraocular.

Bibliografía

1. Tomohiko U, Masumi H, Hiroaki S, Nobuo MSA, Tetsuro O, Yasuo I, *et al.* Demirci FY, Chang MH, Mah TS, Romero MF, Gorin MB. Molecular basis of ocular abnormalities associated with tubular acidosis. *J Clin Invest* 2001;108:107-15.
2. Arjamaa O. EDTA chelation for calcific band keratopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:216.
3. Management of band keratopathy with excimer phototherapeutic keratectomy. *Eye* 2006;20:252.
4. Demirci FY, Chang MH, Mah TS, Romero MF, Gorin MB. Proximal renal tubular acidosis and ocular pathology: a novel missense mutation in the gene (SLC4A4) for sodium bicarbonate cotransporter protein (NBCe1). *Mol Vis* 2006;12:324-30.