

Coordinamento scientifico: Irene Bruno, Jenny Bua, Federico Marchetti, Daniele Radzik, Gianluca Tornese

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in estenso sono pubblicati on line.

ASPETTI CLINICI INUSUALI E INGANNEVOLI DELL'ACIDOSI TUBULARE RENALE DISTALE ALL'ESORDIO

Utilità della diagnosi molecolare

G. Liccioli¹, A. Provenzano², S. Giglio², I. Pela¹
¹Sezione di Nefrologia Pediatrica; ²UO di Genetica
 Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Indirizzo per corrispondenza: ivana.pela@unifi.it

UNUSUAL AND MISLEADING CLINICAL FEATURES OF DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS AT THE ONSET The utility of molecular diagnosis

Key words Distal renal tubular acidosis, Urine, Biochemical alterations, Genetic defect

Summary Primary distal renal tubular acidosis (dRTA) is a genetic disease in which the α -intercalated cells of the collecting duct are unable to secrete H^+ and to acidify urine, resulting in hyperchloremic metabolic acidosis. Other biochemical alterations are hypokalemia, hypercalciuria and hypocitraturia. Clinical features include growth retardation, hypotonia, vomiting, polyuria and dehydration. Classification of dRTA is based on genetic defect and three different forms, one autosomal dominant and two autosomal recessive, can be recognized. Our Department of Sciences for Woman and Child's Health at Meyer Children's Hospital in Florence (Italy) started a programme of clinical and molecular study of dRTA, with genetic screening of mutations responsible for the disease. Some particular cases in which clinical presentation and biochemical parameters at the onset were unusual and made differential diagnosis difficult, while molecular study was very useful to define dRTA, are reported.

L'acidosi tubulare renale distale (o ATRd), detta anche "classica" o tipo 1, è una malattia appartenente al gruppo delle acidosi tubulari renali, disordini clinici causati da alcuni difetti di trasporto ionico a livello del tubulo renale, da cui risulta un eccessivo accumulo ematico di acidi, responsabile dell'acidosi metabolica cronica tipica di queste patologie.

Le acidosi tubulari renali si classificano in:

- a) acidosi tubulare renale prossimale (ATR_p) o tipo 2;
- b) acidosi tubulare renale distale (ATR_d) o classica o tipo 1;
- c) acidosi tubulare "combinata" prossimale e distale o tipo 3;
- d) acidosi tubulare iperkaliemica o tipo 4.

L'ATR distale è caratterizzata dall'incapacità delle cellule α -intercalate del tubulo distale e del dotto collettore a secernere H^+ e ad acidificare le urine al di sotto di un pH di 5,5 in seguito a uno stimolo di acidemia sistemica. Si tratta di una malattia genetica rara, la cui distribuzione geografica riguarda soprattutto il bacino del Mediterraneo e il Medio Oriente, in particolare le zone di endogamia in cui unioni tra consanguinei hanno favorito il manifestarsi delle forme a ereditarietà autosomica recessiva. Alla base del malfunzionamento dei trasportatori di membrana implicati nella genesi dell'ATR_d ci sono difetti a carico di tre geni, la cui identificazione è avvenuta nel corso dell'ultimo decen-

nio, permettendo di iniziare, solo in alcuni centri specializzati, una diagnostica genetico-molecolare della malattia.

L'ATR_d viene classificata in tre forme, a seconda del gene interessato dalla mutazione:

1. ATR_d a ereditarietà autosomica dominante, causata da mutazioni che colpiscono il gene *SLC4A1*, che codifica per lo scambiatore cloro/bicarbonato Cl^-/HCO_3^- basolaterale AE1;
2. ATR_d a ereditarietà autosomica recessiva con compromissione dell'udito, causata da mutazioni che colpiscono il gene *ATP6V1B1*, che codifica per la isoforma della subunità B1 della pompa H^+ -ATPasi vacuolare;
3. ATR_d a ereditarietà autosomica recessiva senza compromissione dell'udito, causata da mutazioni che colpiscono il gene *ATP6VOA4* che codifica per la isoforma della subunità A4 dell'ATPasi vacuolare.

Caratteristica comune di tutte le ATR_d è l'acidosi metabolica la cui gravità è variabile, ma per lo più importante per le forme recessive (fino a valori di pH ematico < 7), accompagnata da alterazioni elettrolitiche quali l'iperchloremia e l'ipokaliemia. Reperti tipici sono anche l'iperchloremia, dovuta a un'eccessiva mobilizzazione di fosfato di calcio dall'osso quale tentativo di compensare l'acidosi sistemica, e l'ipocitraturia. Questi fattori, insieme all'elevato pH urinario, favoriscono un'eccessiva deposizione di Ca^{++} a livello del parenchima renale, che causa nefrocalcinosi, talvolta accompagnata da urolitiasi, condizioni che a lungo termine possono condurre a insufficienza renale cronica.

Lo spettro clinico comprende una sintomatologia non specifica con ritardo di crescita staturale-ponderale, poliuria, anoressia, vomito, disidratazione, causa di stipsi cronica e talvolta febbre, e ipotonia muscolare. In assenza di terapia, col tempo, si sviluppano nei bambini alterazioni ossee che possono condurre a rachitismo e osteomalacia. Infine, in un'elevata percentuale di casi si osserva una sordità neurosensoriale progressiva e profonda che, nonostante nelle prime descrizioni fosse ascritta soltanto all'ATR_d dovuta a mutazioni del gene *ATP6V1B1*, può essere riscontrata anche nell'ATR_d per mutazioni del gene *ATP6VOA4*.

Da due anni, a cura della Sezione di Nefrologia Pediatrica e dell'UO di Genetica Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze, è stato avviato un programma di studio dell'ATR_d sotto il profilo clinico e molecolare, volto a definire l'eterogeneità genetica e la variabilità fenotipica della malattia. Nel periodo considerato sono stati studiati 22 soggetti: la maggior parte di essi aveva già un forte sospetto diagnostico di ATR_d basato sulla sintomatologia clinica e sui reperti di laboratorio, per cui in questi bambini l'analisi molecolare è servita a confermare la diagnosi di ATR_d su base genetica. In tre bambini, invece, la malattia si è manifestata con aspetti inusuali, per cui la ricerca delle mutazioni sui geni coinvolti è stata fondamentale per definirne la diagnosi. Riportiamo due casi clinici con le stesse caratteristiche (gli altri sono riportati nella versione on-line).

Caso clinico - ATR_d o ipercalcemia idiopatica con nefrocalcinosi?

Due bambine, entrambe di 5 mesi di vita, sono giunte all'osservazione con una sintomatologia caratterizzata da poliuria, poli-dipsia, acidosi metabolica iperchloremica, lieve insufficienza renale, ipercalcemia, ipercalciuria e nefrocalcinosi. In un caso la

PRINCIPALI CAUSE DI ACIDOSI METABOLICA

ACIDOSI METABOLICHE IPERCLOREMICHE	ACIDOSI METABOLICHE NORMOCLOREMICHE
<p>Malattie renali primitive: acidosi tubulari renali (ATR distale, prossimale e iperkaliemica)</p> <p>Patologie renali secondarie: disordini del metabolismo del calcio, sindromi disprotidemiche, malattie autoimmuni, sindrome nefrosica</p> <p>Anomalie del tratto urinario</p> <p>Post-ipocapnia</p> <p>Ingestione di cloruro di ammonio</p> <p>Perdite gastrointestinali di bicarbonato: diarrea, fistole pancreatiche ecc.</p>	<p>Acidosi lattica: ipossia, shock, insufficienza epatica acuta</p> <p>Chetoacidosi: diabete, digiuno protratto, alcol</p> <p>Acidurie organiche: propionica, glutarica, metilmalonica ecc.</p> <p>Intossicazioni: salicilati, metanolo, glicole etilenico</p>

calcemia era 14,7 mg/dl e il rapporto calciuria/creatinuria di 0,91; nell'altro i valori erano rispettivamente di 13,2 mg/dl e di 1,2. Tra le ipotesi diagnostiche erano contemplate l'ipercalcemia idiopatica e l'intossicazione da vitamina D.

In realtà una delle cause di ipercalcemia può essere l'ATRd, probabilmente a causa sia di una liberazione di calcio dall'osso secondaria all'acidosi, sia di un'incompleta escrezione del calcio endogeno per la ridotta filtrazione glomerulare legata alla disidratazione propria dello scompenso metabolico della malattia. In epoca neonatale questo fenomeno è ancora più accentuato. In entrambe le bambine le indagini genetiche hanno evidenziato una mutazione patogenetica dell'ATRd, in una sul gene *ATP6V1B1* e nell'altra sul gene *ATP6VOA4*. Come ulteriore conferma che non esistevano altre anomalie metaboliche oltre alla diagnosi di ATRd primitiva, la terapia con alcali ha condotto alla normalizzazione del pH ematico e dell'escrezione urinaria di calcio.

Il sospetto clinico e la diagnosi - Di fronte a un bambino che giunga all'osservazione con una sintomatologia caratterizzata da ridotto accrescimento staturponderale, dispepsia, anoressia, vomito frequente, disidratazione, ipotonia muscolare, è opportuno valutare l'equilibrio idroelettrolitico e acido-base. Nel caso in cui si riscontrino acidosi metabolica sono possibili diagnosi molto diverse. Fondamentale è il *calcolo del gap anionico plasmatico* [$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$] (valori normali 12 ± 4 mEq/l), che permette di distinguere le forme con gap invariato o acidosi ipercloremiche, di origine renale, da quelle con gap aumentato o acidosi normocloremiche, da cause extrarenali, come ad esempio le acidurie organiche. Le principali cause di acidosi metabolica sono riassunte nella *Tabella*.

Qualora venga accertata l'origine renale dell'acidosi metabolica, occorre individuare il tipo di ATR, sulla base del quadro clinico e dei dati di laboratorio del paziente.

Nell'ATRd la nefrocalcinosi è quasi sempre presente fin dalle prime epoche della vita, perciò l'ecografia renale deve essere eseguita in tutti i soggetti in cui esista il sospetto clinico di ATRd. Inol-

tre è importante monitorare il dosaggio della calciuria, con la modalità più adeguata in base all'età del soggetto. Nei bambini che non hanno raggiunto il controllo sfinterico, si calcola il rapporto calciuria/creatinuria, mmol/mmol, in un singolo campione di urine (il cui valore normale deve rimanere $< 0,80 - 0,20$ a seconda dell'età); negli altri soggetti si determina la calciuria nelle urine delle 24 ore (il valore normale è inferiore a 4 mg/kg/die).

In coloro nei quali la malattia si manifesta in modo incompleto, è utile effettuare il test di Wrong e Davies: la somministrazione di un carico di cloruro di ammonio (100 mg/kg per os) non comporta la riduzione del pH urinario al di sotto di 5,5.

La terapia - Consiste nel somministrare supplementi di alcali sotto forma di bicarbonato di sodio e citrato di potassio. Il bicarbonato di sodio normalizza il pH e riduce in tal modo la calciuria; il citrato di potassio reintegra il K^+ ed è anche utile per aumentare la citraturia e ridurre la tendenza alla precipitazione dei sali di calcio nelle urine. Nei bambini fino a 4-5 anni si somministrano da 5 a 8 mmol/kg/24 h di citrato o bicarbonato, successivamente sono sufficienti 3-4 mmol/kg. È importante che la terapia sia distribuita in non meno di 4-5 somministrazioni al giorno.

In conclusione, i pazienti giunti alla nostra osservazione hanno mostrato uno spettro clinico all'esordio dell'ATRd piuttosto omogeneo nella sintomatologia ma variabile in alcuni parametri biochimici. Tutti i bambini, infatti, hanno manifestato ritardo di crescita, anoressia, vomito e disidratazione, talvolta rachitismo, associati ad acidosi metabolica ipercloremica, ipercalcemia e ipocitraturia. Nei casi illustrati in dettaglio, all'esordio dell'ATRd sono emersi particolari dati biochimici, che indirizzavano verso una diagnosi alternativa. È dunque importante tenere in considerazione, nell'iter diagnostico differenziale, la possibilità che l'ipercalcemia, l'iperammoniemia e l'iperossaluria possano far parte del quadro dell'ATRd all'esordio. Tuttavia oggi disponiamo di una preziosa risorsa in più, la possibilità di eseguire la ricerca genetica delle mutazioni specifiche di questa patologia nei casi di più difficile interpretazione.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 277. La **Ricerca** affronta il problema della efficacia dell'intervento precoce riabilitativo psicomotorio nelle situazioni di neurodanno pre-perinatale, intervento molto discusso in letteratura e da alcuni messo in dubbio. Il **Caso contributivo** discute di quelle che sono le cause e i segni clinici dirimenti per formalizzare la diagnosi in presenza di un linfedema primario, evenienza non rarissima in età pediatrica e in particolare adolescenziale. Il problema su cosa fare o non fare di fronte a una dilatazione calico-pielica, magari diagnosticata in utero, è riportato in uno dei due **Casi indimenticabili**. Sempre nell'ambito della diagnostica dei problemi uronefrologici, il **Power Point** di questo mese ci indirizza verso una diagnostica spesso essenziale. Il titolo è eloquente: ecografia e poco di più? L'altro **Caso indimenticabile** ci descrive la storia di un bambino di 10 anni con dolori alle ossa, spia iniziale di un disturbo somatoforme. La rubrica **Il punto su...** riporta in formato esteso la rivisitazione puntuale dell'acidosi tubulare renale: da come diagnosticarla (rispetto ad esempio ad altre cause di acidosi metabolica) a come seguirla in modo professionale ed essenziale.