

Opinioni & Commenti

“Le acidosi tubulari renali: una sfida diagnostica e terapeutica per il Pediatra”

“Renal tubular acidosis: a diagnostic and therapeutic challenge for the Pediatrician

Giuseppina Marra, Paolo Gilles Vercelloni

Key words: renal tubular acidosis; anion gap; renal failure

Il caso descritto nell'articolo dal titolo: “A distal renal tubular acidosis showing hyperammoniemia and hyperlactacidemia” ci fornisce l'opportunità di fare alcune considerazioni sulle tubulopatie e le malattie metaboliche. Queste due entità nosologiche hanno molti aspetti in comune: sono malattie rare, per formulare una diagnosi è necessario un alto indice di sospetto, in alcuni casi le manifestazioni cliniche si sovrappongono. Si tratta inoltre di patologie che possono portare gravi conseguenze “quoad vitam” e “quoad valetudinem” ai soggetti affetti se non diagnosticate e adeguatamente trattate. Essendo patologie congenite rappresentano una vera e propria sfida per il Pediatra. Le acidosi tubulari renali sono caratterizzate da alterazioni specifiche di canali o pompe di trasporto situate nel tubulo.

A differenza della forma prossimale (acidosi tubulare di tipo II), che spesso si associa a patologie sistemiche e che è caratterizzata dal mancato riassorbimento prossimale di bicarbonato per difetti di soglia, l'acidosi di tipo I è riconducibile ad un'alterata funzione delle pompe a scambio cationico Na^+/H^+ nel tubulo distale, che implica una mancata escrezione di idrogenioni nelle urine e quindi un mancato raggiungimento del gradiente di pH. Per questo motivo nei pazienti le urine avranno $\text{pH} > 5.5$ anche in condizione di grave acidosi. Il pH urinario in corso di acidosi metabolica risulta cruciale nella diagnosi differenziale con le forme di acidosi secondarie, tutte tipicamente ipokaliemiche (diarrea profusa, disidratazione). Alcune di queste pompe coinvolte sono presenti anche nel-

l'apparato uditivo (coclea) e questo giustifica in alcuni casi la sordità. Tali forme si differenziano dall'acidosi tubulare distale di tipo IV, caratterizzata da iperkalemiaⁱ, riconducibile ad una alterazione delle pompe di trasporto di sodio- idrogenioni /potassio regolate dall'aldosterone .

Nel caso descritto, come avviene in tutte queste patologie, i sintomi erano altamente aspecifici: ritardo di crescita, inappetenza, vomito, disidratazione, ipotonia muscolare; in questi casi è sempre opportuno valutare l'equilibrio idroelettrolitico ed acido-base. Nel paziente descritto il quadro ecografico renale può avere indirizzato gli Autori. La presenza di un' acidosi metabolica piuttosto severa comporta un inquadramento fisiopatologico per definire la natura cronica o acuta, primitiva o secondaria dell'acidosi. Le forme **acute** possono essere secondarie a quadri di grave disidratazione, oppure all'accumulo di acidi di origine endogena come l'acetone (situazione frequente nel bambino) o l'acido lattico, che si verifica a seguito di shock ipossico, oppure di origine esogena come si verifica nell'intossicazione da salicilati o nell'ingestione accidentale di glicole etilenico o etanolo. Il trattamento delle forme acute non può prescindere dalla risoluzione della causa scatenante. Nel percorso diagnostico delle forme **crniche** il primo step è la distinzione tra le acidosi ipercloremiche e normocloremiche attraverso il calcolo dell'anion gap. Nel primo caso infatti la patologia è dovuta ad un aumento di acido cloridrico per alterazioni della secrezione di idrogenioni o per perdita di bicarbonato a livello tubulare renale. Nel secondo caso si ha accumulo cronico di acidi organici di origine endogena per alterazioni congenite del metabolismo (malattie metaboliche)ⁱⁱ. Nel caso descritto tuttavia la presentazione è stata ingannevole in quanto l'acidosi poteva essere erroneamente interpretata come espressione di malattia metabolica, in relazione all'accumulo di acido lattico. Ciò era presumibilmente secondario alla gravità della condizione clinica del bambino, alla disidratazione presente e allo stato generale di sofferenza cellulare che spesso si associa ad una acidosi grave.

Una volta sospettata un'acidosi di origine renale è sempre necessario distinguere tra le forme secondarie ad altre patologie renali (insufficienza renale cronica, nefrite interstiziale, cistinosi) e quelle primitive

ⁱ U.O.C. Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):
Giuseppina Marra

U.O.C. Nefrologia e Dialisi Pediatrica,
Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Via Commenda, 9 - 20122 Milano
Telefono: +390255032466
E-mail: gimarra@hotmail.com

di cui si sono occupati gli Autori e su cui è ancora in sospenso la conferma genetica. Si tratta infatti di forme geneticamente determinate che se non riconosciute e trattate possono avere una prognosi renale sfavorevole fino alla insufficienza renale terminale.

Come riportato nell'articolo, la diagnosi di acidosi tubulare distale può essere raggiunta attraverso diversi "steps" successivi: ai normali esami di laboratorio urinari e plasmatici atti ad inquadrare la situazione metabolica del soggetto, si aggiunge l'acidificazione urinaria con carico di cloruro d'ammonio, mezzo validissimo per capire ed individuare il difetto di acidificazione tubulare distinguendo tra le diverse forme. Questi test sono affidabili ed economici, ma sfortunatamente bisogna registrare una crescente difficoltà nella loro esecuzione, in parte per scarsa tollerabilità da parte dei pazienti al test, in parte per i pochi laboratori attrezzati per la loro effettuazione. I test genetici specifici, di più recente acquisizione, vengono incontro agli operatori per la conferma della diagnosi di acidosi tubulare, qualora ci si trovi di fronte alle mutazioni note (in Italia il centro di riferimento è l'ospedale Meyer di Firenze). Tale possibilità ha quasi sostituito i tradizionali test da carico poc'anzi citati. In realtà noi pensiamo che la comparazione dei risultati derivanti dai test clinici e genetici permetterebbe una migliore conoscenza della relazione tra genotipo e fenotipo, e forse la identificazione di ulteriori mutazioni. Un'ultima considerazione sull'importanza della terapia. Nel corso di un' acidosi tubulare renale si assiste ad una mobilitazione del calcio dall'osso, sistema tampone più efficace dell'organismo. Il calcio così liberato in eccesso precipita a livello renale provocando una nefrocalcinosi ben evidenziabile attraverso l'ecografia (ipercogenicità). Le conseguenze di tali processi sono rappresentate da rachitismo, che si può manifestare fin dai primi anni di vita e da insufficienza renale progressiva. La terapia con bicarbonati e citrati da eseguirsi almeno ogni 6 ore è in grado di arrestare questa escalation ristabilendo il normale pH ematico e l'aspetto ecografico fisiologi-

co. Gli indicatori più immediati di efficacia di tali misure sono rappresentati dal pH plasmatico verificabile tramite emogasanalisi venosa, dal rapporto calciuria/creatininuria. La diminuzione del fabbisogno di potassio citrato e sodio bicarbonato con il passare dei mesi riportato dagli Autori sono una costante nei pazienti affetti da queste patologie; ciò può essere spiegato sia con l'instaurarsi di meccanismi di compensazione che contribuiscono a ristabilire un pH più simile al fisiologico sia con un miglioramento dello stato generale di idratazioneⁱⁱⁱ.

Possiamo dunque concludere dicendo che le acidosi tubulari renali rappresentano una sfida sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, in quanto una condizione anche grave può celarsi dietro sintomi e segni aspecifici; proprio per questo è cruciale conoscere questa patologia per poterla sospettare ed indagare. Le nuove conoscenze genetiche potranno sicuramente dare un contributo importante nella definizione di ciascuna malattia con coinvolgimento tubulare, ma allo stato attuale la semeiotica e la capacità di interpretare correttamente i sintomi e gli esami di laboratorio, anche quando si presentano in maniera atipica, rimangono elementi imprescindibili del percorso diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

- 1 Alper SL: "Familial renal tubular acidosis". J Nephrol. 2010 Nov-Dec;23 Suppl 16:S57-76
- 2 Liccioli G, Provenzano A, Giglio S, Pela I: "Aspetti clinici inusuali e ingannevoli dell'acidosi tubulare renale distale all'esordio, utilità della diagnosi molecolare". Medico e Bambino, Vol 30 Num 5, pp 329-330
- 3 Tsai HI, Lin SH, Lin CC, Huang FY, Lee MD, Tsai JD: "Why is hypercalciuria absent at diagnosis in some children with ATP6V1B1 mutation?". Pediatr Nephrol. 2011 May 26.