



UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Investigación en Enfermedades Pediátricas

TESIS DOCTORAL
Estudio evolutivo de los pacientes
diagnosticados de tubulopatías primarias
en la infancia

CRISTINA JULIA BLÁZQUEZ GÓMEZ

2020

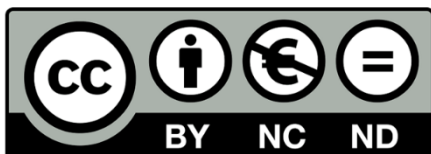


UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Investigación en Enfermedades Pediátricas

TESIS DOCTORAL
Estudio evolutivo de los pacientes
diagnosticados de tubulopatías primarias
en la infancia

CRISTINA JULIA BLÁZQUEZ GÓMEZ
Directores: Prof. FERNANDO SANTOS RODRÍGUEZ
Dra. HELENA GIL PEÑA

Oviedo, Septiembre 2020



Reconocimiento , no comercial, sin obra derivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral es el final de un trabajo de satisfacción en la que han intervenido multitud de personas a los que les debo mi gratitud. Mi más sincero reconocimiento al Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias y al Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo que me han brindado la oportunidad de realizar el doctorado que ahora culmino.

Agradezco al Profesor Fernando Santos y la Doctora Helena Gil-Peña la dirección de esta Tesis Doctoral. En primer lugar, por la confianza ciega depositada en mí para la realización de este proyecto. Y, en segundo lugar, por su impulso motivacional continuo y su ayuda inestimable. Me gustaría mostrar mi agradecimiento a la sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias, y en especial a mis mentores el Profesor Fernando Santos y el Doctor Flor Ángel Ordóñez, y a todo su equipo asociado. Sus enseñanzas tanto profesionales como personales durante mi periodo formativo me convirtieron en una alumna afortunada.

Tengo mucho que agradecer a los médicos responsables de los pacientes incluidos en el estudio, así como a sus unidades. Su amable disponibilidad y su paciencia han sido fundamentales para el desarrollo del estudio. Necesito expresar mi más profunda gratitud a los pacientes que han colaborado en el estudio y a sus familiares; por querer dedicarme una pequeña parte de su vida. Su disposición ha sido ejemplar y extraordinaria.

A todas esas personas que me han facilitado la realización de este proyecto y aquellos que de alguna manera me han ayudado, tal vez sin yo ser consciente de ello, gracias. A mi familia, a mis amigos, y en especial, a mi compañero de vida, debo agradecerles su apoyo incondicional, su ayuda inestimable, y su crítica minuciosa y, debo pedirles disculpas por el todo tiempo que esta tesis me ha robado.

ABREVIATURAS

AD: autosómico dominante

ADH: hormona antidiurética

AE1: intercambiador cloruro / bicarbonato

AR: autosómico recesivo

AX: recesivo ligado al cromosoma X

ATRD: acidosis tubular renal distal

Ca⁺⁺: calcio

Ca/Cr: índice calcio/creatinina urinaria

Cl⁻: cloro

CLCNKB/A: canal de cloro de la membrana basolateral del asa ascendente

CT: cumplimiento terapéutico

D.E.: desviación estándar de la media

DIN : diabetes insípida nefrogénica

EF Cl: excreción fraccional de cloro

EF K: excreción fraccional de potasio

EF Mg: excreción fraccional de magnesio

EF AC: excreción fraccional de ácido úrico

ENaC: transportador epitelial dependiente de Na⁺/Ca²⁺ en el túbulo distal

F: femenino

FCE: factor de crecimiento epidérmico

FGe: filtrado glomerular estimado

GLUT: glucotransportadores

HCO_3^- : bicarbonato

HHNC: hipomagnesemia primaria familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

H^+ - K^+ -ATPasa: bomba hidrogenión-potasio ATPasa

HNC2: canal trasportador de amonio regulador por nucleótidos

ID: número de identificación asignado a cada paciente

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

K^+ : potasio

KCC4: cotransportador de potasio/cloruro

M : masculino

Mg^{++} : magnesio

Na^+ : sodio

NH_3 : amonio

NH_4^+ : amoniaco

NaPI-IIa/IIc/ PIT2: cotransportadores de sodio/fosfato

NCC: cotransportador Na^+ - Cl^- sensible a tiazidas

NCX1: intercambiador Na^+ / Ca^{++}

NBC-1: cotrasportador de sodio/bicarbonato.

NHE3: transportador de sodio en el túbulo proximal

NKCC2 : cotransportador Na^+ - K^+ - 2Cl^- de la membrana apical del asa ascendente

Nº.: número de casos

OMIM: "Online Mendelian Inheritance in Man"

PTH: hormona paratiroidea

rBAT/b: transportador de aminoácidos

Rhcg: canales de amoniaco

rhGH: hormona de crecimiento recombinante humana

RHHC: raquitismo hipofosfatémico hipercalcúrico

RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X

ROMK: canal de potasio medular externo renal

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TCD: túbulo contorneado distal

TCP: túbulo contorneado proximal

TRPM6: canal receptor transitorio de magnesio en el túbulo distal

\bar{X} : media

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS

ÍNDICE

| | | |
|------------|--|----------|
| 1 | INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 | ENFERMEDADES RARAS..... | 2 |
| 1.1.1 | Definición y epidemiología | 2 |
| 1.1.2 | Problemática y situación actual | 3 |
| 1.2 | TUBULOPATÍAS RENALES: VISIÓN GENERAL..... | 4 |
| 1.2.1 | Clasificación de las tubulopatías..... | 6 |
| 1.3 | TUBULOPATÍAS RENALES: VISIÓN ESPECÍFICA | 9 |
| 1.3.1 | TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL | 9 |
| 1.3.1.1 | Fisiología del túbulo contorneado proximal | 9 |
| 1.3.1.2 | Tubulopatías del túbulo contorneado proximal | 11 |
| 1.3.1.2.1 | Glucosuria renal | 12 |
| 1.3.1.2.2 | Cistinuria..... | 13 |
| 1.3.1.2.3 | Hipouricemia familiar renal..... | 14 |
| 1.3.1.2.4 | Raquitismo hipofosfatémico..... | 15 |
| 1.3.1.2.5 | Acidosis tubular renal proximal o tipo II | 17 |
| 1.3.1.2.6 | Síndrome de Fanconi..... | 18 |
| 1.3.1.2.7 | Enfermedad de Dent..... | 21 |
| 1.3.1.2.8 | Síndrome de Lowe..... | 23 |
| 1.3.1.2.9 | Cistinosis | 24 |
| 1.3.2 | ASA DE HENLE..... | 27 |
| 1.3.2.1 | Fisiología del asa de Henle..... | 27 |
| 1.3.2.2 | Tubulopatías del asa de Henle..... | 29 |
| 1.3.2.2.1 | Síndrome de Bartter..... | 29 |
| 1.3.2.2.2 | Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis | 32 |
| 1.3.3 | TÚBULO CONTORNEADO DISTAL..... | 33 |
| 1.3.3.1 | Fisiología del túbulo contorneado distal..... | 33 |
| 1.3.3.2 | Tubulopatías del túbulo contorneado distal..... | 34 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1.3.3.2.1 | Síndrome de Gitelman | 35 |
| 1.3.3.2.2 | Síndrome de Gordon..... | 37 |
| 1.3.4 | TÚBULO COLECTOR CORTICAL | 38 |
| 1.3.4.1 | Fisiología del túbulo colector cortical | 38 |
| 1.3.4.2 | Tubulopatías del túbulo colector cortical | 40 |
| 1.3.4.2.1 | Acidosis tubular renal distal o tipo I..... | 41 |
| 1.3.4.2.2 | Pseudohipoaldosteronismo | 43 |
| 1.3.4.2.3 | Diabetes insípida nefrogénica..... | 44 |
| 2 | HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 46 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 48 |
| 4 | PACIENTES Y MÉTODOS..... | 50 |
| 4.1 | DISEÑO | 51 |
| 4.2 | SELECCIÓN DE PACIENTES | 51 |
| 4.3 | MÉTODOS | 56 |
| 4.4 | INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS..... | 60 |
| 4.5 | ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 60 |
| 4.6 | CONFLICTO DE INTERESES | 61 |
| 4.7 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 61 |
| 5 | RESULTADOS..... | 63 |
| 5.1 | DESCRIPCIÓN DEL GRUPO..... | 64 |
| 5.1.1 | Árboles genealógicos..... | 66 |
| 5.2 | PRESENTACIÓN DE LAS TUBULOPATÍAS..... | 72 |
| 5.2.1 | Datos epidemiológicos y clínicos al diagnóstico | 72 |
| 5.2.2 | Datos bioquímicos al diagnóstico | 75 |
| 5.2.3 | Caracterización genética de la serie..... | 76 |
| 5.2.4 | Tratamiento al diagnóstico | 77 |
| 5.3 | SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN..... | 79 |
| 5.3.1 | Datos epidemiológicos y clínicos evolutivos..... | 79 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.3.2 | Datos bioquímicos en el último control | 82 |
| 5.3.3 | Hallazgos radiológicos detallados evolutivos | 83 |
| 5.3.4 | Tratamientos y cumplimiento terapéutico en el último control | 84 |
| 5.3.5 | Datos somatométricos desde el diagnóstico hasta el último control | 86 |
| 5.3.6 | Evolución de la función renal glomerular de las tubulopatías | 95 |
| 5.3.7 | Impacto social y calidad de vida de los pacientes..... | 106 |
| 6 | DISCUSIÓN..... | 109 |
| 6.1 | EPIDEMIOLOGÍA..... | 112 |
| 6.2 | PRESENTACIÓN CLÍNICA AL DEBUT | 114 |
| 6.3 | EL ESTUDIO MOLECULAR | 125 |
| 6.4 | SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO..... | 130 |
| 6.4.1 | Complicaciones extrarrenales asociadas..... | 131 |
| 6.4.2 | Tratamiento y adherencia terapéutica | 144 |
| 6.4.3 | Crecimiento | 150 |
| 6.4.4 | Función renal glomerular..... | 155 |
| 6.4.5 | Impacto social y calidad de vida..... | 160 |
| 6.5 | LIMITACIONES | 168 |
| 6.6 | APORTACIONES | 168 |
| 7 | CONCLUSIONES | 170 |
| 8 | BIBLIOGRAFÍA..... | 172 |
| 9 | ANEXOS | 198 |
| 9.1 | ANEXO I: CONSENTIMIENTO MÉDICO | 199 |
| 9.2 | ANEXO II: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE | 201 |
| 9.3 | ANEXO III: VARIABLES | 205 |
| 9.4 | ANEXO IV: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS | 206 |
| 9.5 | ANEXO V: CUESTIONARIO DE SALUD SF-36..... | 211 |
| 9.6 | ANEXO VI: INFORME CLÍNICO PARA PACIENTE | 218 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 9.7 | ANEXO VII: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA | 219 |
| 9.8 | ANEXO VIII: NOMENCLATURA ÁRBOL GENEALÓGICO | 220 |
| 9.9 | ANEXO IX: HOJA DE DATOS AL DIAGNÓSTICO DE LA SERIE | 221 |
| 9.10 | ANEXO X: HOJA DE DATOS EVOLUTIVOS DE LA SERIE..... | 229 |
| 9.11 | ANEXO XI: HOJA DE DATOS ANALÍTICOS EVOLUTIVOS | 239 |
| 9.12 | ANEXO XII: HOJA DE DATOS DE LA ENCUESTA SF36..... | 247 |
| 9.13 | ANEXO XIV: DIFUSIÓN CIENTÍFICA | 248 |

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDADES RARAS

1.1.1 Definición y epidemiología

El primer inconveniente de las enfermedades raras surge en la ausencia de una definición universal¹ ya que la descripción creciente de entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras en el mundo exige una actualización médica avanzada en su abordaje². La incidencia y prevalencia real de estas enfermedades es muy difícil de estimar porque carecemos de información epidemiológicas disponible y actualizada^{2,3}. Datos recientes, sugieren la existencia de 30 millones de europeos y 25 millones de norteamericanos afectados de una enfermedad rara, por lo que aparte de suponer un reto médico por su heterogeneidad y desconocimiento, implica a su vez, un importante problema de salud pública³.

Algunos expertos abogan por un concepto de enfermedad rara en términos epidemiológicos basado en la prevalencia menor de la enfermedad respecto a la población general¹. Sin embargo, la ausencia de una cifra preestablecida internacionalmente para su definición favorece la existencia de diferentes proporciones numéricas, como los europeos de 1 caso por cada 2000 personas y las americanas de 1 caso por cada 1250 individuos³. Otros expertos manifiestan la necesidad de incluir en su definición descriptores clasificadores de la gravedad y del pronóstico y, de su probable origen genético^{1,4,5}. Así, la Unión Europea adopta ambas características definiendo a la enfermedad rara como aquella, de origen genético o adquirido, con peligro de muerte o invalidez crónica y cuya prevalencia en la población general sea inferior a 1 en 2.000 individuos⁶. Sin embargo, algunos expertos defienden que los adjetivos definatorios para el término de enfermedad rara son subjetivos y desconocidos en el momento del diagnóstico, dado que el 75% de los diagnósticos se realizan en la etapa pediátrica con

incertidumbre en relación a su futuro pronóstico^{1,2}. Por todo ello, parece prudente afirmar que la definición debiera limitarse únicamente a términos de prevalencia establecidos previamente^{1,7}.

1.1.2 Problemática y situación actual

A pesar del gran impacto que generan las enfermedades raras en los propios pacientes y su entorno, en los profesionales sanitarios y en los servicios de salud existe escasa bibliografía publicada al respecto³. La dificultad en su investigación reside en la compleja y ardua tarea de recopilación de la muestra, que debe ser lo suficientemente amplia para que disminuya el número de sesgos asociados y permita tener validez científica⁸.

Las enfermedades raras impactan fuertemente en el bienestar físico, mental y social de las personas⁷. Las familias en las que uno de sus miembros padece una enfermedad rara suelen sufrir una atención y tratamiento inadecuados, suelen demandar una constante atención médica ante la incertidumbre y el desconocimiento lo que se traduce en un uso abusivo e inadecuado del servicio de urgencias y, normalmente desarrollan sentimientos de aislamiento, desesperación y soledad, sin mencionar el alto coste económico que conlleva convivir con un familiar diagnosticado de este tipo de enfermedades^{2,7,9}. La complejidad y rareza de estas entidades dificulta la labor del profesional médico, hecho reflejado en un tiempo medio hasta el diagnóstico definitivo de la enfermedad de entre cinco y treinta años⁵.

El desarrollo de programas y proyectos de investigación multicéntricos que proporcionen el máximo número de avances posibles tanto diagnósticos como terapéuticos al mayor número de pacientes afectados es indispensable para mejorar su atención³. Un ejemplo de ello es EURORDIS-Rare Diseases Europa, un conjunto de 837

organizaciones de pacientes con enfermedades raras de 70 países⁵. Por otro lado, la baja rentabilidad económica de la investigación e inversión farmacéutica en este tipo de enfermedades raras favorece la inaccesibilidad y la escasez de tratamientos para estos pacientes, aun siendo extremadamente necesarios^{4,10}.

En un futuro próximo, las tecnologías revolucionarán las enfermedades raras. Dispositivos portátiles electrónicos, sensores remotos y el desarrollo de aplicaciones de dispositivos móviles ayudarán en la agrupación y monitorización de estos pacientes para facilitar su seguimiento médico y terapéutico acortando distancias entre el profesional médico y el paciente¹¹.

1.2 TUBULOPATÍAS RENALES: VISIÓN GENERAL

Las tubulopatías renales comprenden un grupo de enfermedades heterogéneas que afectan a la función renal tubular y producen una alteración del equilibrio hidroelectrolítico y/o mineral óseo con escasa o nula afectación en la función glomerular^{12,13}. Hay que puntualizar que, la función glomerular puede afectarse e incluso puede ser necesaria la terapia de reemplazo renal sustitutiva en algunas tubulopatías a lo largo de su evolución¹³. Las tubulopatías denominadas primarias suelen tener un origen genético y son consideradas enfermedades raras refiriéndonos tanto al concepto epidemiológico como a las características clínicas previamente comentadas.

Los casos de tubulopatías primarias suelen debutar de manera marcada en la edad pediátrica y no es infrecuente que presenten un solapamiento fenotípico entre ellas^{14,15}. La variabilidad y la gravedad clínica en la presentación de los trastornos tubulares renales en los pacientes pediátricos suponen un gran reto diagnóstico. Algunos de ellos se encuentran asintomáticos o se diagnostican por una alteración bioquímica en extracciones

sanguíneas o urinarias rutinarias como en el síndrome de Gitelman¹⁶; muchos de ellos presentan hipocrecimiento al diagnóstico motivado por las recurrentes deshidrataciones crónicas, pérdidas iónicas excesivas urinarias y/o por acidosis metabólicas persistentes que modifican la placa de crecimiento; no pocos presentan una fosfaturia exagerada dando lugar a lesiones óseas de raquitismo y deformidades; otros presentan urolitiasis y/o nefrocalcinosis secundarias a alteraciones metabólicas^{12,16}.

Algunas tubulopatías se presentan con afecciones extrarrenales que pueden aproximarnos al diagnóstico definitivo, como es el caso de los depósitos corneales de cistina en la cistinosis o las cataratas congénitas asociadas a hipotonía neonatal en el síndrome de Lowe^{12,15}. Esta heterogeneidad clínica y su baja frecuencia dificultan aún más su diagnóstico siendo presumible un posible infra diagnóstico en la población general. Los avances recientes en biología molecular en términos de la secuenciación masiva de múltiples genes frente al estudio clásico del gen único adaptados a las tubulopatías renales han logrado optimizar y rentabilizar su estudio genético permitiendo avanzar en la comprensión del gen subyacente y en el conocimiento sobre su seguimiento a largo plazo^{14,17-19}.

Las tubulopatías representan un ínfimo porcentaje de las causas etiológicas de enfermedad renal crónica terminal²⁰, que suele desarrollarse tras superar la etapa pediátrica. Los cambios metabólicos producidos por la situación de daño renal terminal junto a la falta de conocimiento de los médicos especialistas e internistas de adultos sobre estas patologías congénitas pueden enmascarar, aún más si cabe, estas enfermedades. Por todo ello, resulta complicado estimar datos epidemiológicos fidedignos de estos desórdenes tubulares renales, aunque debido al interés creciente en la investigación de estas patologías y a la creación de bases de datos colaborativas, el conocimiento sobre las

tubulopatías renales primarias entre los profesionales médicos está aumentado considerablemente.

La reducción de la morbilidad y la mortalidad en la edad pediátrica de las tubulopatías renales en los últimos años, debido a la introducción precoz y disponibilidad de terapias dirigidas, ha modificado la historia natural de estas enfermedades. Las alteraciones crónicas del equilibrio ácido-base y electrolítico producen cambios en el funcionamiento óseo y endocrino entre otros sistemas, comprometiendo el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y requiriendo, de este modo, la necesidad inmediata de un correcto seguimiento médico coordinado e integrado²¹. La transferencia del paciente pediátrico a unidades adultas conlleva una alta tasa de fracaso terapéutico favorecido por múltiples causas como la sensación de ausencia de riesgo percibida por el adolescente y/o la falta de supervisión paterna^{22,23}. Consecuentemente, un porcentaje mayor de pacientes afectados de tubulopatías renales han alcanzado la edad adulta requiriendo atención médica por parte de internistas y especialistas médicos de adultos, con la limitación de la escasa información conocida sobre las complicaciones a largo plazo. Por todo ello, se requieren indudablemente la existencia de protocolos y guías en continua actualización basadas en la experiencia clínica de equipos multidisciplinarios para garantizar un seguimiento adaptado a las últimas y novedosas recomendaciones médicas.

1.2.1 Clasificación de las tubulopatías

Las tubulopatías renales pueden clasificarse según diferentes criterios. En función del número de transportadores y/o canales iónicos involucrados, en simples y complejas; en relación a su origen etiológico, en primarias o congénitas y secundarias; y según el fragmento tubular renal afectado como puede verse en la Tabla I.

Las tubulopatías primarias o hereditarias tienen un origen congénito y suelen debutar en la infancia. Las secundarias o adquiridas pueden ser consecuencia de una enfermedad sistémica o autoinmune o secundarias a la ingesta de tóxicos o fármacos y pueden aparecer en cualquier momento de la vida¹².

La Tabla I muestra una clasificación de las tubulopatías más importantes y prevalentes en función del segmento tubular afectado asociado a su gen causal y su código de enfermedad mendeliana monogénica, OMIM.

Tabla I: Clasificación de las tubulopatías agrupado por afectación del segmento del túbulo renal.

OMIM: "Online Mendelian Inheritance in Man".

Modificado de referencias ^{12,24-26}

| TUBULOPATÍA RENAL | GEN | OMIM |
|--|-----------------|-------------|
| Túbulo contorneado proximal | | |
| Acidosis tubular renal proximal o tipo II | <i>SLC4A4</i> | #604278 |
| | <i>SLC9A3</i> | #267300 |
| Acidosis tubular renal mixta o tipo III | <i>CA2</i> | #602722 |
| Cistinuria A | <i>SLC3A1</i> | #220100 |
| Cistinuria B | <i>SLC7A9</i> | #220100 |
| Glucosuria renal | <i>SLC5A2</i> | #233100 |
| Hipouricemia renal | <i>SLC22A12</i> | #220150 |
| | | #612076 |
| Cistinosis | <i>CTNS</i> | #219900 |
| | | #219750 |
| | | #219800 |
| Enfermedad de Dent de tipo 1 | <i>CLCN5</i> | #300009 |
| Enfermedad de Dent de tipo 2 | <i>OCRL1</i> | #300555 |
| Síndrome de Lowe | <i>OCRL1</i> | #309000 |
| Raquitismo hipofosfatémico ligado al X | <i>PHEX</i> | #307800 |
| Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante | <i>FGF23</i> | #193100 |
| Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo | <i>DMP1</i> | #241520 |
| Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria | <i>SLC34A3</i> | #241530 |
| Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria X recesivo | <i>CLCN5</i> | #300554 |
| Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo con calcificaciones arteriales | <i>ENPP1</i> | #613312 |

| Síndrome de Fanconi o De Toni-Debré-Fanconi | Ver Tabla III | |
|--|-----------------|---------|
| Hipofosfatemia-nefrocalcinosis osteoporosis | <i>SLC34A1</i> | #612286 |
| | <i>SLC9A3R1</i> | #612287 |
| Asa de Hendle | | |
| Síndrome de Bartter prenatal tipo 1 | <i>SLC12A1</i> | #601678 |
| Síndrome de Bartter prenatal tipo 2 | <i>KCNJ1</i> | #241200 |
| Síndrome de Bartter prenatal tipo 3 | <i>CLCNKB</i> | #607364 |
| Síndrome de Bartter con hipoacusia tipo 4 a | <i>BSND</i> | #602522 |
| Síndrome de Bartter con hipoacusia tipo 4b | <i>CLCNKA</i> | #613090 |
| | <i>CLCNKB</i> | |
| Síndrome de Bartter con hipocalcemia tipo 5 | <i>MAGED2</i> | #300971 |
| Hipocalcemia autosómico dominante | <i>CaSR</i> | #145980 |
| Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis | <i>CLDN16</i> | #248250 |
| | <i>CLDN19</i> | #248190 |
| Túbulo contorneado distal | | |
| Síndrome de Gitelman | <i>SLC12A3</i> | #263800 |
| Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria | <i>TRPM6</i> | #602014 |
| Hipomagnesemia dominante | <i>FXD2</i> | #154020 |
| | <i>KCNA1</i> | |
| Pseudohipoaldosteronismo renal tipo IIB | <i>WNK4</i> | #614491 |
| Pseudohipoaldosteronismo renal tipo IIC | <i>WNK1</i> | #614492 |
| Pseudohipoaldosteronismo renal tipo IID | <i>KLHL3</i> | #614495 |
| Pseudohipoaldosteronismo renal tipo IIE | <i>CUL3</i> | #614496 |
| Túbulo colector cortical | | |
| Acidosis tubular renal distal o tipo I | <i>SLC4A1</i> | #179800 |
| | <i>ATP6V1B1</i> | |
| | <i>ATP6V0A4</i> | |
| Acidosis tubular renal hiperpotasémica o tipo IV | <i>CA2</i> | #611590 |
| Pseudohipoaldosteronismo renal tipo 1 | <i>NR3C2</i> | #177735 |
| | <i>SCNN1A</i> | |
| | <i>SCNN1B1</i> | #264350 |
| | <i>SCNN1G</i> | |
| Diabetes insípida nefrogénica | <i>AVPR2</i> | #304800 |
| | <i>AQP2</i> | #125800 |
| Secreción inadecuada de la hormona antidiurética | <i>AVPR2</i> | #300539 |
| Enfermedad de Liddle | <i>SCNN1B</i> | #177200 |
| | <i>SCNN1G</i> | |

1.3 TUBULOPATÍAS RENALES: VISIÓN ESPECÍFICA

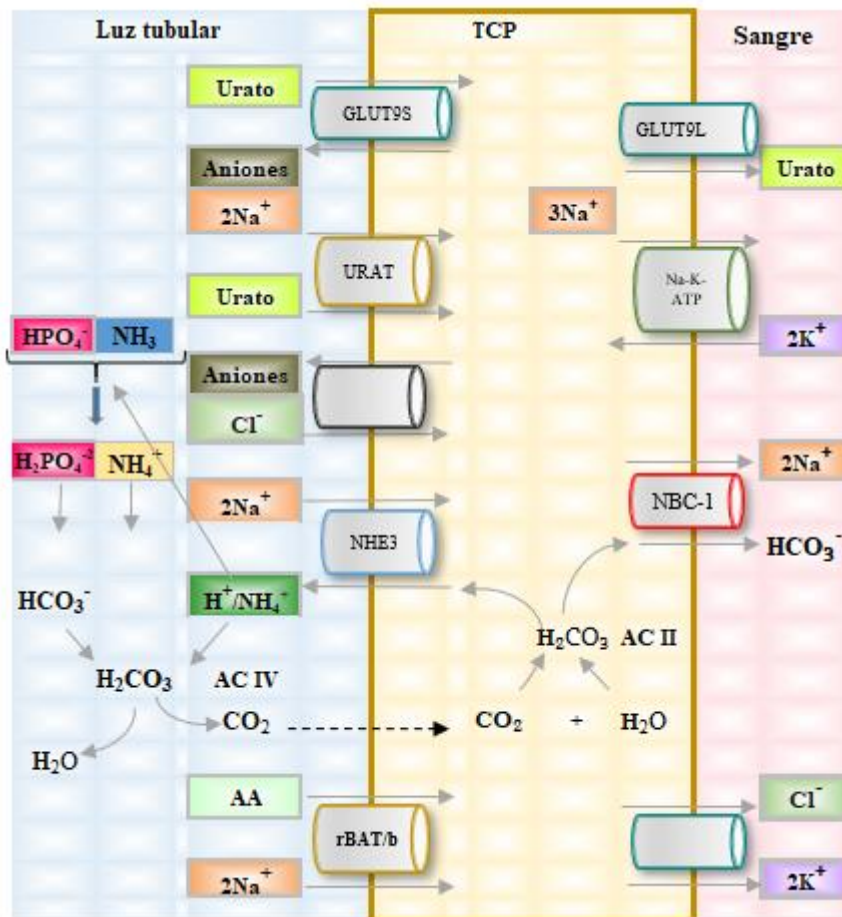
1.3.1 TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

1.3.1.1 Fisiología del túbulo contorneado proximal

El túbulo proximal está localizado en la corteza renal cercano al glomérulo. Las células de este segmento, con una gran cantidad de mitocondrias, están diseñadas para reabsorber una alta cantidad de agua y de solutos. La membrana apical tiene grandes microvellosidades que forman el borde en cepillo y la membrana basolateral presenta grandes invaginaciones que incrementan la superficie celular para favorecer el transporte entre solutos.

Figura 1: Esquema de reabsorción del túbulo contorneado proximal (TCP) I.

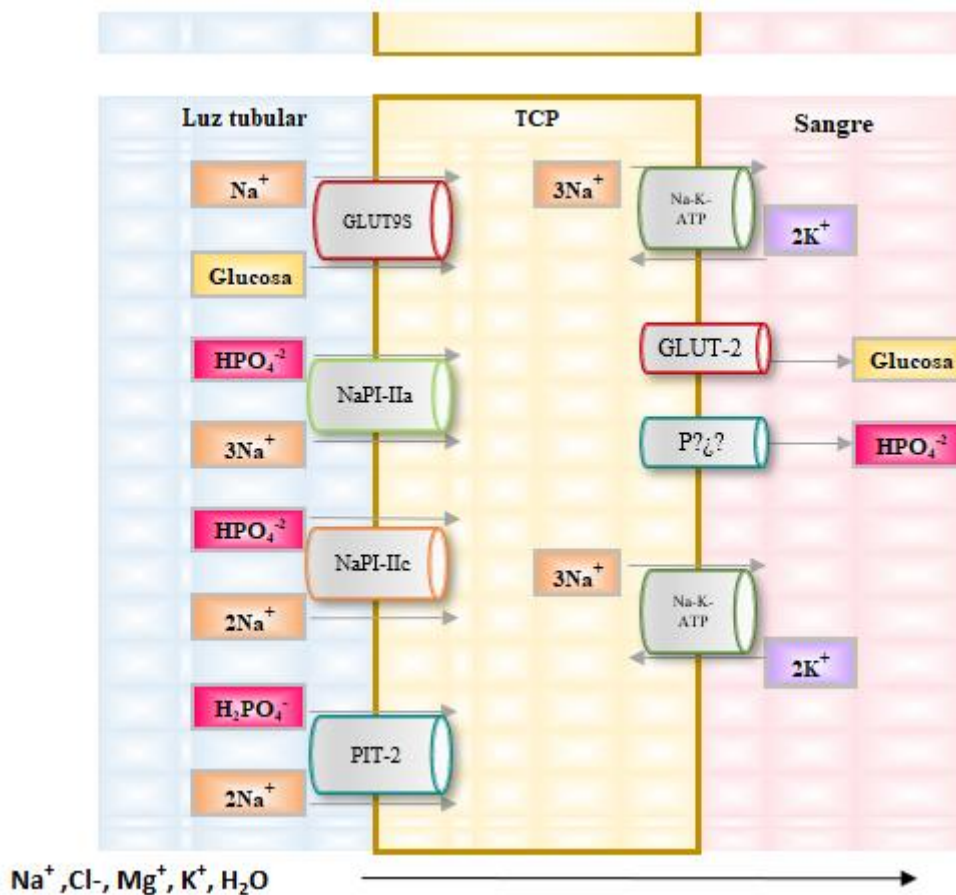
Modificado de referencias ^{12,24-26}



Un 80% del bicarbonato del ultrafiltrado se reabsorbe en este fragmento. A nivel apical, el transportador de sodio en el túbulo proximal (NHE3) es el encargado de intercambiar los hidrogeniones que salen a la luz tubular por el sodio. En la luz tubular, los hidrogeniones se combinan con el bicarbonato en presencia de la anhidrasa carbónica, formándose dióxido de carbono y agua que se reabsorben. Estos últimos, dentro de la célula gracias a una segunda anhidrasa carbónica se regeneran en hidrogeniones y bicarbonato, el primero abandona la célula a nivel apical y el segundo se reabsorbe pasando al intersticio con cloro o sodio mediante el transportador de sodio/bicarbonato (NBC-1)²⁴ (Figura 1).

Figura 2: Esquema de reabsorción del túbulo contorneado proximal (TCP) II.

Modificado de referencias ^{12,24-26}



Un 80% del fósforo del ultrafiltrado se reabsorbe en el túbulo proximal gracias al cotransportador de sodio y fósforo, (NaPi-IIa y NaPi-IIc) que actúan en paralelo con una

bomba de Na-K-ATPasa. Un 90% del ácido úrico filtrado se excreta mediante dos transportadores el URAT1 y el GLUT9. Un 100% de la glucosa se reabsorbe en el túbulo proximal a través de la membrana apical gracias al cotransporte activo secundario con sodio mediante el SGLT y el GLUT (Figura 2). Éstos últimos son saturables y tienen una capacidad máxima de transporte tubular. Los aminoácidos se reabsorben completamente por cotransporte activo secundario con sodio mediante los siguientes transportadores. El primero, el B0AT1 que transporta aminoácidos neutros y ácidos (aspartato y glutamato) y está acoplado al sodio y ; el segundo, el de los básicos (lisina, arginina, ornitina y cistina) que está formado por dos proteínas, la rBAT y la bo+AT. Por otro lado, el agua filtrada se reabsorbe por la fuerza osmótica debida a la absorción de sodio y el 50-60% del potasio se absorbe de forma pasiva paracelular siguiendo la reabsorción de agua y sodio. Todo esto genera un potencial negativo intraluminal (-0,4mV) que favorece la reabsorción de cloro por gradiente eléctrico²⁵.

1.3.1.2 Tubulopatías del túbulo contorneado proximal

Las tubulopatías derivadas de la afectación del túbulo contorneado proximal son muy heterogéneas debido a los múltiples transportadores que pueden estar afectados. A continuación, en la Tabla II se listan las tubulopatías más importantes de este segmento.

Tabla II : Principales tubulopatías del túbulo contorneado proximal

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XR: recesivo ligado al X;

Modificado de referencias ^{12,24-26}

| TUBULOPATÍA RENAL | GEN | LOCUS | PROTEÍNA | HERENCIA | OMIM |
|---|----------|----------|--|----------|---------|
| Acidosis tubular renal proximal tipo II | SLC4A4 | 4q13.3 | Cotransportador Na/HCO ₃ , NBC1 | AR | #604278 |
| Acidosis tubular renal mixta o tipo III | ATP6V0A4 | 7q34 | Anhidrasa carbónica tipo II | AR | #602722 |
| Cistinuria A | SLC3A1 | 2p21 | rBAT | AD,AR | #220100 |
| Cistinuria B | SLC7A9 | 19q13.11 | bo+AT | AD,AR | #220100 |

| | | | | | |
|---|----------------------|----------|---|-------|---------|
| Glucosuria renal | SLC5A2 | 16p11.2 | Transportador SGLT2 | AD,AR | #233100 |
| Hipouricemia renal | SLC22A12 | 11q13.1 | Transportador URAT1 | AD,AR | #220150 |
| | SLC2A9 | 4p16.1 | | | #612076 |
| Cistinosis | CTNS | 17p13.2 | Cistinosina, transporte lisosómico de cistina | AR | #219900 |
| | | | | | #219750 |
| | | | | | #219800 |
| Enfermedad de Dent de tipo 1 | CLCN5 | Xp11.23 | Canal de cloro dependiente de voltaje | XR | #300009 |
| Enfermedad de Dent de tipo 2 | OCRL1 | Xq26.1 | Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa | XR | #300555 |
| Síndrome de Lowe | OCRL1 | Xq26.1 | Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa | XR | #309000 |
| Raquitismo hipofosfático ligado al X | PHEX | Xp22.11 | Inhibición de los cotransportadores Na/P | AD | #307800 |
| Raquitismo hipofosfático AD | FGF23 | 12p13.32 | Endopeptidasa transmembrana, regulación de FGF23 | XD | #193100 |
| Raquitismo hipofosfático autosómico recesivo | DMP1 | 4q22.1 | SIBLINGs (pequeña glucoproteína ligada a N-ligando de la unión a integrina) | AR | #241520 |
| Raquitismo hipofosfático con hipercalcemia | SLC34A3 | 9q34.3 | Cotransportador Na/P: NaPi-IIc | AR | #241530 |
| Raquitismo hipofosfático con hipercalcemia X recesivo | CLCN5 | Xp11.23 | Intercambiador electrogénico Cl-/H+ | XR | #300554 |
| Raquitismo hipofosfático autosómico recesivo con calcificaciones arteriales | ENPP1 | 6q23.2 | Ectonucleótido pirofosfatasa/ fosfodiesterasa 1 | AR | #613312 |
| Hipofosfatemia-nefrocalcinosis osteoporosis | SLC34A1 | 5q35.3 | Cotransportador Na/P: NaPi2a | AD | #612286 |
| Hipofosfatemia-nefrocalcinosis osteoporosis | SLC9A3R1 | 17q25.1 | Cotransportador de sodio-hidrógeno | AD | #612287 |
| Síndrome de Fanconi o de De Toni-Debré-Fanconi | Ver tabla III | | | | |

1.3.1.2.1 Glucosuria renal

La glucosuria renal es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *SLC5A2*, que codifica el transportador SGLT2, responsable del transporte tubular activo de glucosa en el riñón sin tener ninguna implicación el epitelio intestinal²⁷⁻²⁹. Se caracteriza por una excreción urinaria de glucosa excesiva, un metabolismo glucémico estrictamente normal y la ausencia de pérdidas urinarias tubulares de otros elementos³⁰. Tiene una prevalencia de 0,29% en la población

caucásica³⁰. Suele ser asintomática y no asocia anomalías renales ni tampoco induce hipovolemia secundaria a poliuria, salvo en situaciones de inanición prolongada. Debido a su benignidad, no requiere ningún tratamiento. Los inhibidores de SGLT2 pueden ser una diana terapéutica interesante para la diabetes mellitus y para detener la progresión de la enfermedad renal ya que tienen efectos glucosúricos, antioxidantes, anti fibróticos, natriuréticos y de reducción de la hipoxia cortical^{31,32}.

1.3.1.2.2 Cistinuria

La cistinuria es una enfermedad de carácter autosómico recesivo y parcialmente dominante caracterizada por un defecto de reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos (arginina, lisina y ornitina) a nivel del borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal y de las células epiteliales del tracto gastrointestinal^{33,34}. Tiene una prevalencia estimada de 1 caso por cada 7000 nacimientos^{33,35} y presenta una gran variabilidad geográfica^{34,35}.

El defecto molecular reside en el transportador transepitelial b0+, formado por dos subunidades proteicas denominadas rBAT y b0,+AT unidas por un puente disulfuro, y responsables del transporte de los aminoácidos previamente mencionados³⁵. La cistinuria se clasifica recientemente según criterios genéticos. Así, se define la cistinuria tipo A, como aquella debida a mutaciones en el gen *SLC3A1* y, la tipo B cuando éstas ocurren en el *SLC7A9*³³⁻³⁵.

La manifestación clínica más frecuente es el desarrollo de litiasis renales que suelen ocurrir en la segunda década de la vida y siempre antes de la cuarta, siendo más grave, precoz y recurrente en el género masculino^{34,35}. El exceso de cistina urinaria junto a su gran insolubilidad a pH ácido favorece la formación de litiasis urinarias de cistina³³. Tres cuartas partes de los pacientes desarrollan litiasis renales bilaterales además, se han

reportado diferencias de género inesperadas en hijos de enfermos que heredan las mismas mutaciones predisponiendo a hipotetizar que existan otros factores de riesgo de desarrollo de cálculo renal como y la genética³⁶.

La presencia de un cálculo renal junto a la identificación de cristales hexagonales, planos y transparentes en el examen microscópico de la primera orina de la mañana es un signo patognomónico de esta tubulopatía³⁶. El diagnóstico se confirma con la detección de niveles elevados de cistina y aminoácidos básicos en orina de 24 horas mediante cromatografía de intercambio iónico y/o espectrometría de masas³⁶. El test de cianiduro de nitroprusiato se encuentra obsoleto por su baja reproductividad y sensibilidad^{34,36}. El estudio genético no está justificado para el diagnóstico de la enfermedad debido a sus escasas repercusiones terapéuticas y la ausencia de correlación genotipo-fenotipo³⁴⁻³⁸.

El tratamiento de esta enfermedad busca reducir la concentración urinaria de cistina, evitar la formación de cálculos, así como minimizar la lesión renal y la progresión a fallo renal terminal. La concentración de cistina en orina de 24 horas debe ser menor de 250mg/L y el pH urinario debiera de encontrarse entre 7-7,5 gracias a una ingesta elevada de líquidos y/o una alcalinización de la orina mediante citrato potásico³³⁻³⁵. Algunos pacientes debido a que son formadores recurrentes de litiasis requieren fármacos que reduzcan los puentes disulfuros de la cistina como son la tiopronina y la D-penicilamina^{33,39}.

Los pacientes con cistinuria tienen mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica que la población no litiásica, y este riesgo es mayor que en los pacientes litiásicos que padecen otras enfermedades diferentes a la cistinuria^{36,37,40}.

1.3.1.2.3 Hipouricemia familiar renal

La hipouricemia familiar renal es una enfermedad de carácter autosómico recesivo caracterizada por una alteración aislada en la reabsorción renal de ácido úrico en la membrana de las células del túbulo proximal produciendo uricosuria e hipouricemia⁴¹. Aunque su prevalencia mundial es desconocida, ésta se encuentra aumentada en los judíos no procedentes de Azerbaiyán y en los japoneses⁴¹.

Suele ser una enfermedad asintomática descubierta por hallazgo casual⁴¹. Las manifestaciones clínicas son inusuales, aunque la nefrolitiasis es de tres a cuatro veces más frecuente que en la población general, y se han descrito algunos casos de daño renal agudo inducido por el ejercicio.

El defecto genético subyace mayoritariamente en el gen *SLC22A12* que codifica el URAT1⁴¹, responsable de una gran parte de la reabsorción de urato⁴². Se caracteriza bioquímicamente por una concentración sérica de urato por debajo de 1,0 mg /dL y una excreción fraccional urinaria de urato entre 40% y 90%^{42,43}. El segundo gen involucrado es el *SLC2A9*, que codifica el GLUT9, y causa una hipouricemia más grave asociada a una alta incidencia de cálculos y daño renal agudo inducida por el ejercicio.

El tratamiento está basado en la ingesta de abundantes líquidos y/o la alcalinización de la orina mediante sales de citrato potásico para disminuir la concentración y la hipersaturación de la uricosuria⁴¹.

1.3.1.2.4 Raquitismo hipofosfatémico

Los raquitismos hipofosfatémicos o diabetes fosfatadas engloban a un grupo de enfermedades hereditarias con un escenario genético descrito recientemente. El raquitismo hipofosfatémico ligado al X es la forma más prevalente, sin embargo existen otros raquitismos menos frecuentes con hallazgos clínicos específicos como son la

hipercalciuria o las calcificaciones arteriales que pueden ayudarnos en el diagnóstico diferencial de estas tubulopatías^{44,45}.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X es la forma más común de raquitismo hereditario con una prevalencia aproximada de un 1 caso por cada 20.000 nacidos vivos^{44,46}. El defecto molecular se localiza en el gen *PHEX* (Xp22) del que se han descrito muchas mutaciones sin encontrar una correlación fenotipo-genotipo clara^{44,45,47,48}. La mayoría de las mutaciones son hereditarias aunque hasta en un 30% pueden ocurrir espontáneamente o de novo^{47,49}. La elevación del FGF23 es responsable de las afecciones fenotípicas renales mediante la supresión de la expresión y de la actividad de los cotransportadores sodio-fosfato del túbulo proximal y la supresión de la expresión de 1 alfa hidroxilada inhibiendo a la enzima CYP27B1 y estimulando la 24 hidroxilasa^{50,51}.

El diagnóstico de sospecha suele realizarse en etapa preescolar. Los pacientes presentan deformidades óseas en las extremidades inferiores que producen marchas anómalas, retraso del crecimiento junto a signos clínicos y radiológicos de raquitismo siendo más severo en el género masculino aunque, se han descritos individuos con escasa afectación clínica^{44,50,52}. Estos pacientes en la etapa adulta suelen padecer osteomalacia, entesopatías, enfermedades óseas degenerativas y/o problemas dentales^{45,53}. Esta enfermedad se caracteriza bioquímicamente por una hipofosfatemia con hiperfosfaturia, elevación de fosfatasa alcalina, normocalcemia, 1,25 dihidroxi-vitamina D normales o sólo ligeramente disminuidas, y una hormona paratiroidea (PTH) normal o baja^{45,54}.

El objetivo del tratamiento consiste en mejorar los signos radiológicos de raquitismo, las deformidades óseas, el crecimiento y en alcanzar una talla final acorde a la talla genética esperada⁵⁰. El tratamiento se basa en la reposición de sales de fosfato oral y alfa-calcidiol o calcitriol que debe ser iniciado precozmente para optimizar los objetivos deseados^{49,55,56}. Dada la ausencia de una actividad fisiopatológicamente dirigida realizada

por este tratamiento, es de suma importancia realizar una monitorización estrecha del tratamiento para evitar los efectos secundarios e indeseables descritos como son el hiperparatiroidismo, la hipercalciuria y la nefrocalcinosis^{49,52}. Las osteotomías correctoras y/o fijaciones óseas intramedulares son técnicas quirúrgicas utilizadas frecuentemente en estos pacientes⁵². Afortunadamente en el 2018, las autoridades sanitarias aprobaron en Estados Unidos y en Europa el Burosumab, anticuerpo monoclonal humano anti-FGF-23, como tratamiento dirigido que mejora la absorción tubular de fósforo restaurando a la normalidad sus valores séricos e incrementa la 1,25 dihidroxivitamina D^{49,57,58}. A pesar de que los estudios a largo plazo por su reciente incorporación al mercado farmacéutico son escasos, el Burosumab promete transformar la historia natural del raquitismo hipofosfatémico ligado al X comparado con el tratamiento tradicional^{59,60}.

1.3.1.2.5 Acidosis tubular renal proximal o tipo II

La acidosis tubular renal proximal es una enfermedad con una herencia autosómica recesiva o dominante cuyo defecto principal se encuentra en la reabsorción de bicarbonato por el canal NBC-1 del túbulo proximal⁶¹. Se han descrito muy pocos casos en la literatura⁶².

La acidosis tubular renal proximal con herencia autosómica recesiva está causada por una mutación en el gen *SLC4A4* y la de herencia autosómica dominante se desconoce. La acidosis tubular renal proximal con herencia autosómica recesiva suele debutar en la primera infancia con retraso de medro, vómitos, baja ingesta calórica glaucoma, cataratas, queratopatía en banda y/o debilidad muscular. La acidosis tubular renal proximal con herencia autosómica dominante suele presentarse con hipocrecimiento y disminución de la densidad ósea, no siendo tan intensa clínicamente como en el otro tipo referido^{61,63}.

Esta enfermedad se presenta bioquímicamente con una acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica secundaria a la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) motivada por la hipovolemia crónica, una excreción urinaria de bicarbonato elevada y un anión gap urinario negativo. Los mecanismos de acidificación distal se encuentran indemnes a diferencia de la acidosis tubular renal distal⁶¹. La ausencia de hipocitraturia hace poco probable el desarrollo de enfermedad ósea, nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis^{62,64}.

El tratamiento está basando en grandes cantidades de bicarbonato de manera crónica para normalizar sus valores séricos^{61,64}.

1.3.1.2.6 Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi se define como cualquier disfunción tubular proximal que puede producir fosfaturia, glucosuria, aminoaciduria, proteinuria tubular y/o acidosis tubular renal proximal⁶⁵. El síndrome de Fanconi es un proceso multifactorial, probablemente causado por daño enzimático no específico de la función de los transportadores sodio dependientes y responsables de reabsorber los componentes del ultrafiltrado como son el sodio, el potasio, el cloro y el calcio, así como también la glucosa, los aminoácidos y el agua.

Se puede clasificar en función del número de canales iónicos y/o transportadores afectados; si el defecto es generalizado se denomina síndrome de Fanconi completo y si es parcheado incompleto o parcial¹². El síndrome de Fanconi tiene un origen genético pudiendo ser idiopático o secundario a errores congénitos del metabolismo (cistinosis, síndrome de Lowe, enfermedad de Dent, tirosinemia tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia...), a medicamentos (antibióticos, antivirales, quimioterápicos, antiproteinúricos, antiepilépticos entre otros...), a tóxicos (metales pesados, hierbas

medicinales chinas, ácido maleico, lisol, tolueno...), a enfermedades adquiridas (mieloma múltiple, síndrome nefrótico idiopático, nefritis intersticial aguda con anticuerpos anti membrana basal tubular, cirrosis biliar primaria entre otras...) , o a enfermedades genéticas (Tabla III)^{12,66,67}. Las causas más frecuentes de síndrome de Fanconi son la cistinosis en el paciente pediátrico y el mieloma latente en el adulto²⁵.

La edad al debut puede orientar al diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi secundario; así los neonatos con galactosemia, tirosinemia tipo I ó enfermedades mitocondriales; los lactantes con cistinosis infantil, fructosemia, síndrome de Bickel-Fanconi o síndrome de Lowe; o los escolares con galactosemia, enfermedad de Dent o de Wilson.

El tratamiento dependerá de la etiología responsable del síndrome de Fanconi, aunque en la mayoría de las ocasiones es de soporte⁶⁵.

Tabla III: Clasificación según diagnóstico molecular de las entidades más prevalentes responsables del Síndrome de Fanconi de causa genética*^{25,68}.

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XR: recesivo ligado al X; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Modificado de referencias^{12,24-26}

*Nota: el resto de las enfermedades responsables están explicadas a continuación de manera individualizada.

| Enfermedad | GEN | LOCUS | Proteína | Herencia | OMIM | Clínica o afectación bioquímica |
|----------------------------|---------------|----------|---------------------------------------|----------|---------|---|
| Síndrome de Fanconi tipo 1 | <i>GATM</i> | 15q21.1 | L-Arginina: glicina amino transferasa | AD | #134600 | Polidipsia y poliuria con fosfatúria, glucosuria y aminoaciduria y a veces raquitismo hipofosfatémico u osteomalacia, acidosis renal y tendencia a la deshidratación. Progresivo y eventualmente desarrollarán insuficiencia renal. |
| Síndrome de Fanconi tipo 2 | <i>SLC34I</i> | 5q35.3 | NaPi-IIa | AR | #613388 | Raquitismo y osteopenia graves, hipercalcúria marcada sin acidosis tubular renal y niveles séricos elevados de 1,25 dihidroxivitamina D |
| Síndrome de Fanconi tipo 3 | <i>EHHADH</i> | 3q27.2 | Hidratasa Enoil-CoA | AD | #615605 | Raquitismo con afectación del crecimiento, glucosuria, fosfatúria, acidosis metabólica y proteinuria de bajo peso molecular. |
| Síndrome de Fanconi tipo 4 | <i>HNF4A</i> | 20q13.12 | Factor 4 alfa hepatocito nuclear | AD | 616026 | Síndrome de Fanconi renotubular con diabetes de inicio en la juventud. |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|---------|---|----|---------|---|
| Intolerancia a la fructosa | <i>ALDOB</i> | 9q31.1 | Aldolasa B | AR | #229600 | Vómitos recurrentes, dolor abdominal e hipoglucemia que pueden ser fatales. La exposición prolongada a la fructosa puede provocar insuficiencia hepática, tubulopatía renal y retraso del crecimiento. |
| Galactosemia | <i>GALT</i> | 9p13.3 | Galactosa-1-fosfato transferasa | AR | #230400 | En el período neonatal, después de la ingestión de galactosa, se puede desarrollar ictericia, hepatoesplenomegalia, insuficiencia hepatocelular, hipoglucemia, disfunción tubular renal, hipotonía muscular, sepsis y cataratas. Complicaciones a largo plazo: retraso mental, dispraxia verbal, anomalías motoras e hipogonadismo hipergonotrópico |
| Tiroseemia | <i>FAH</i> | 15q25.1 | Fumaril aceto acetasa | AR | #276700 | Enfermedad hepática progresiva y disfunción tubular renal secundaria que conduce a raquitismo hipofosfatémico. En la forma más aguda, los pacientes presentan insuficiencia hepática grave pocas semanas después del nacimiento, mientras que el raquitismo puede ser el síntoma principal de la tirosinemia crónica. |
| Enfermedad de Wilson | <i>ATP7B</i> | 13q14.3 | Polipéptido beta de la ATPasa transportadora de cobre | AR | #277900 | Acumulación grave de cobre hepático intracelular con anomalías hepáticas y neurológicas subsiguientes |
| Síndrome de Fanconi-Bickel | <i>SLC2A2</i> | 3q26.2 | GLUT2 | AR | #227810 | Acumulación de glucógeno hepatorenal, disfunción del túbulo renal proximal y utilización deficiente de glucosa y galactosa |

1.3.1.2.7 Enfermedad de Dent

La enfermedad de Dent presenta una herencia recesiva ligada al X que se caracteriza por alteraciones propias de la disfunción del túbulo proximal como proteinuria de bajo peso molecular asociada a hipercalciuria y nefrocalcinosis⁶⁹⁻⁷². Al ser una enfermedad ligada al X, las mujeres portadoras suelen presentar síntomas intermedios y/o leves debido a una inactivación de uno de los dos cromosomas X^{73,74}; de este modo esta enfermedad queda limitada casi exclusivamente a los hombres^{69,75-78}. La prevalencia en la actualidad es desconocida y se han reportado varias familias afectas de esta entidad sin existir poblaciones de alto riesgo^{69,75}.

Su defecto reside en una inactivación del cotransportador de alto voltaje de cloro intercambiador de protones expresado en las endosomas subapicales de las células tubulares proximales, en la rama ascendente del asa de Henle y en las células intercaladas alfa del túbulo colector y, también recientemente en algunas células a nivel podocitario⁷⁹.

La enfermedad es causada mayoritariamente por mutaciones en el gen *CLCN5* (enfermedad de Dent tipo 1) que codifica el intercambiador de Cl/H o en el gen *ORLC1* (enfermedad de Dent tipo 2) que codifica una fosfatidilinositol bifosfato 5-fosfatasa^{75,80,81}.

Los pacientes suelen debutar clínicamente en la primera infancia con poliuria, polidipsia, retraso en el crecimiento, y osteomalacia, raquitismo que puede presentarse hasta un cuarto de los pacientes como síntoma único como una deformidad ósea grave⁶⁹. Existe una gran variabilidad clínica inter e intrafamiliar de la enfermedad⁶⁹, y no se ha descrito una correlación fenotipo-genotipo⁷². Suelen presentar defectos tubulares proximales severos que pueden resultar en un síndrome de Fanconi completo^{72,75}.

El diagnóstico está basado en la presencia de proteinuria de bajo peso molecular, hipercalcemia y al menos una de las siguientes características: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hematuria, hipofosfatemia o daño renal^{75,82}. El estudio molecular permite confirmar el diagnóstico, sin embargo la ausencia de mutaciones en el estudio genético no lo rechaza⁶⁹.

Tanto la enfermedad de Dent tipo 2 como el síndrome de Lowe presentación mutaciones en el mismo gen aunque la menor intensidad clínica mental y ocular en la enfermedad de Dent puede diferenciarlo del síndrome de Lowe^{69,83}.

Los objetivos del tratamiento son disminuir la hipercalcemia, evitar la aparición de nefrocalcinosis y/o urolitiasis y ralentizar la progresión del daño renal⁶⁹. Una dieta baja en sal y una ingesta abundante de agua puede recomendarse para el control de la hipercalcemia⁷⁸. Ni las tiazidas ni los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) son recomendados para su tratamiento debido a hipovolemia y a la hipokaliemia que pueden inducir las primeras y a la falta de eficacia en la reducción de la proteinuria tubular las segundas^{69,71}. La suplementación con fósforo y vitamina D orales se han sugerido para el control del metabolismo óseo⁶⁹.

Dos tercios de los pacientes con enfermedad de Dent desarrollan enfermedad renal crónica entre la tercera y quinta década de vida debido a un descenso lento y paulatino del filtrado glomerular estimado(FGe)^{69,71,72,75,84}. La biopsia renal muestra glomeroesclerosis focal y segmentaria junto a fibrosis tubulointesticiales sugiriendo una probable y no reconocida disfunción glomerular en la enfermedad de Dent^{71,85-87}. Los pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a esta a tubulopatía son excelentes candidatos para la terapia renal sustitutiva porque la enfermedad no recurre tras el trasplante.

1.3.1.2.8 Síndrome de Lowe

El síndrome de Lowe o óculo-cerebral-renal es una enfermedad rara multisistémica, caracterizada por la triada de afectación neurológica, oftalmológica y disfunción tubular renal proximal que produce fallo renal lento y progresivo^{88,89}. La prevalencia estimada es de 1 caso en 500.000 habitantes⁸⁸.

Está causada por mutaciones en el gen *OCRL1*, localizado en la región Xq26.1, que codifica la enzima inositol polifosfatasa 5-fosfatasa⁸⁴. Esta proteína está presente en el aparato de Golgi y en los primeros endosomas⁹⁰ y ejerce un papel esencial en los procesos celulares de señalización intracelular, tráfico de proteínas y polimerización del citoesqueleto⁹¹. Curiosamente, mutaciones en este mismo gen han sido descritas en pacientes con enfermedad de Dent tipo 2, cuya clínica se solapa con el síndrome de Lowe^{80,81}.

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos al nacimiento aunque las cataratas congénitas bilaterales densas son un signo inequívoco de esta tubulopatía^{88,92}. La hipotonía neonatal severa de origen central con ausencia de reflejos tendinosos profundos es otra de las manifestaciones clínicas neonatales precoces que se manifiestan bioquímicamente con elevación de la lactato deshidrogenasa y creatina quinasa⁸⁹ y pueden producir complicaciones musculoesqueléticas como escoliosis, contracturas, tenosinovitis, artritis, osteopenia y artropatía debilitante⁸⁹. La mayoría suelen tener una afectación grave mental con un coeficiente intelectual medio bajo⁸⁹ y alteraciones de comportamiento como agresiones, irritabilidad, movimientos inapropiados, daños propios repetitivos y/o comportamientos impulsivos. Las imágenes neurológicas son variadas e inespecíficas mostrando ventriculomegalia, atrofia cerebral, hipoplasia cerebelosa, migración neuronal alterada, quistes subepindimales y/o en sustancia blanca⁸⁸.

La proteinuria de bajo peso molecular es un signo cardinal de esta tubulopatía de modo similar a la aminoaciduria y la hipercalciuria^{89,93} mientras que, la mitad de los casos pueden tener nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis^{83,89,94}; y sólo una minoría acidosis metabólica hiperclorémica y la fosfaturia^{89,91}.

El retraso de crecimiento postnatal es muy evidente e independiente del daño renal y óseo^{89,95}. Se han reportado alteraciones dentales como hipoplasia del esmalte, alteraciones en la formación de la dentina, erupción dentaria tardía, maloclusión dental, dientes impactados permanentes, desarrollo deficiente de los huesos mandibulares⁸⁹. A pesar de que la pubertad y los niveles de testosterona suele ser normales, pueden presentar criptorquidia y ser infértiles por azoospermia y por fibrosis peritubular⁸⁹.

La calidad de vida de estos pacientes depende de su situación mental y las manifestaciones renales asociadas aunque es ésta última la que determina su pronóstico^{88,94}. Los pacientes suelen desarrollar enfermedad renal terminal en torno a la segunda y tercera década de vida con una gran variabilidad individual^{89,94}.

El único tratamiento que existe es el sintomático-sustitutivo. La causa más frecuente de muerte son las enfermedades respiratorias, las crisis epilépticas y/o las muertes súbitas durante el sueño normalmente en la segunda década de vida o al principio de la cuarta^{88,89}.

1.3.1.2.9 Cistinosis

La cistinosis es una enfermedad metabólica, lisosomal y hereditaria de carácter autosómico recesivo caracterizado por un acúmulo intralisosomal de cistina por una alteración en la cistinosina, cotransportador lisosomal de cistina-protón, produciendo su depósito en diferentes órganos y tejidos, particularmente en los riñones y en los ojos^{96,97}
⁹⁸.

La cistinosis conduce a fallo renal terminal en la primera década de la vida pero la introducción de un tratamiento dirigido como la cisteamina y el desarrollo de las técnicas de remplazo renal pediátrica ha permitido realizar un cambio en la historia natural de esta enfermedad^{99,100}.

La cifra de incidencia aproximada es de 0,5-1 casos por cada 100.000 recién nacidos vivos^{98,101-105}. Se han descrito tres formas clínicas de cistinosis con adecuada correlación fenotipo-genotipo: cistinosis nefropática infantil que desarrollaremos a continuación dado que representa al 95% de las cistinosis; cistinosis nefropática juvenil de debut juvenil o tardío, y de severidad intermedia; y la cistinosis no-nefropática o del adulto, con afectación ocular exclusiva^{97,98,100,106}.

La cistinosis se produce por un transporte anómalo de la cistina desde el interior del lisosoma al citoplasma celular debido a un defecto en la proteína de transporte transmembrana llamada cistinosina¹⁰⁰. De este modo, la cistina precipita dentro del lisosoma favoreciendo la apoptosis celular y el estrés oxidativo de las células.

La enfermedad está causada por más de 100 mutaciones bialélicas con pérdida de función del gen *CTNS* que codifica la cistinosina^{96,98,107}. La mutación más frecuente es una deleción de 57kb^{104,108}.

Las manifestaciones clínicas aparecen en el segundo semestre de vida y consisten en poliuria y polidipsia marcada junto a un estancamiento pondero-estatural secundario a un defecto generalizado y progresivo de reabsorción anómala en el túbulo proximal^{98,104,105,109}. Esta enfermedad se caracteriza bioquímicamente por la aparición de un síndrome de Fanconi severo que suele presentar acidosis metabólica con hipopotasemia, hipocalcemia, hipouricemia e hiponatremia, bajos niveles de carnitina, raquitismo vitamina D resistente e hipercalciuria que puede conllevar al desarrollo tanto de

nefrocalcinosis como de urolitiasis y de proteinuria glomerular y tubular¹⁰⁷. Se han descrito casos de pacientes con cistinosis que debutaron con cuadros atípicos no sugerentes de síndrome de Fanconi si no de tubulopatía distal, tales como diabetes insípida nefrogénica o síndrome de Bartter⁹⁷. A partir de los dos años de edad en pacientes no tratados, el FGe comienza un descenso progresivo hasta llegar a la situación de enfermedad renal crónica terminal hacia los nueve años de vida. La introducción de la cisteamina ha permitido retrasar la terapia renal sustitutivo hasta cinco años más tarde¹¹⁰.

El sistema ocular suele ser el segundo órgano afecto tras el riñón. Los depósitos córneos y conjuntivales de cistina ausentes al nacimiento, aparecen a partir de los doce meses y siempre están presentes a los dieciocho meses^{98,111,112}.

Fenotípicamente, suelen presentar hipopigmentación congénita, envejecimiento prematuro de la piel, sudoración y salivación deteriorada y características faciales gruesas progresivas debido al acúmulo de cistina y a su afectación en la melanogénesis¹¹³. Al ser una enfermedad multisistémica, el depósito de cistina en varios órganos ocasiona pancitopenia, hipotiroidismo, hipogonadismo hipergonotrópico, diabetes insulínica y azoospermia entre otras^{98,114}.

La técnica de referencia para confirmar el diagnóstico consiste en la detección de elevados niveles de cistina en los leucocitos polimorfonucleares por cromatografía líquida de alto rendimiento o espectrometría de masas en tándem^{98,105}. 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 enfermedad, pero puede estar ausente hasta los dos años de vida^{100,115}. El estudio molecular confirmatorio de la cistinosis se realiza mediante el gen *CTNS* con una efectividad del 95% al ser una enfermedad monogénica^{98,100}.

El tratamiento dirigido de esta enfermedad está basado en la administración de cisteamina para 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 PQLC2¹¹⁶⁻¹¹⁸. Se ha demostrado con este nuevo tratamiento una progresión a fallo renal crónico más lenta, una menor tasa de hipotiroidismo, de diabetes mellitus, de afectación pulmonar y de daño neuromuscular sin embargo no ha permitido revertir el daño tubular renal proximal ni la afectación ocular¹¹⁷. Es necesaria la administración de cisteamina tópica oftálmica para prevenir el depósito corneal y la fotofobia¹¹⁹ pero su posología diaria múltiple y la sensación de quemazón ocular, dificultan su cumplimiento terapéutico¹⁰⁰. La adherencia terapéutica de la cisteamina oral suele ser también limitada debido a los múltiples e indeseables efectos secundarios^{120,121}.

La terapia sustitutiva con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) puede ser recomendada a pesar de la normalidad del eje hormonal, y no debe demorarse su administración ya que es en etapa prepuberal y previa a la terapia de reemplazo renal cuando ofrece los mejores resultados^{105,122,123}.

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes diagnosticados con cistinosis dado que la enfermedad no recurre tras el trasplante y presenta menores tasas de pérdida del injerto renal comparado otras enfermedades renales^{97,98,100,104,124}.

1.3.2 ASA DE HENLE

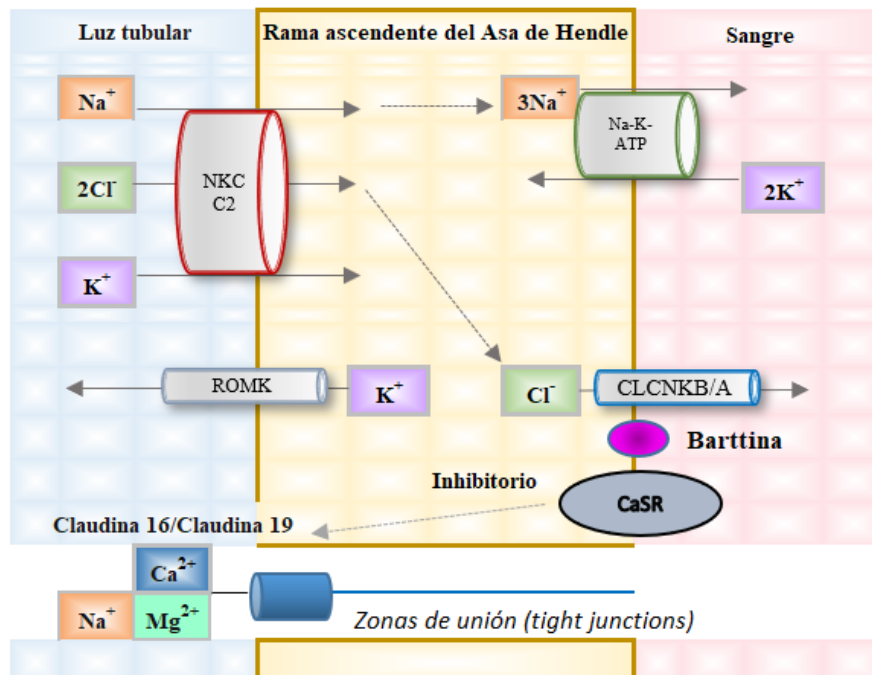
1.3.2.1 Fisiología del asa de Henle

El asa de Henle es responsable del funcionamiento del mecanismo conocido como “contracorriente” gracias a sus características fisiológicas y estructurales. Está compuesta

por tres segmentos: la rama delgada descendente, rama delgada ascendente y una rama gruesa ascendente. La rama descendente es permeable al agua, poco permeable a la urea e impermeable al sodio. La rama ascendente es permeable al sodio, moderadamente permeable a la urea e impermeable al agua. De este modo, los solutos vuelven al intersticio desde el asa ascendente uniéndose a los procedentes del túbulo proximal y vuelven a entrar en el asa ascendente repitiéndose el proceso. La hipertonicidad va en aumento y el líquido tubular al final del segmento es hipertónico respecto al plasma (Figura 3).

Figura 3: Esquema de reabsorción de la rama ascendente del Asa de Henle.

Modificado de referencias ^{12,24-26}



En la membrana basolateral, una bomba Na-K-ATPasa introduce potasio a la célula y extrae sodio y los canales de cloro CLC-Ka y CLC-Kb permiten que el cloro salga de la célula en la membrana basolateral. Mientras que en la membrana apical, el cotransportador iónico Na-K-2Cl (NKCC2) introduce un sodio, un potasio y dos cloros a la célula pero requiere del canal de potasio medular externo renal (ROMK) que permite

que el potasio salga de la célula^{12,25}. Se produce una pérdida relativa de iones positivos hacia la luz tubular que facilita la reabsorción paracelular de calcio gracias a la acción conjunta de las claudinas 15 y 17.

1.3.2.2 Tubulopatías del asa de Henle

Las tubulopatías derivadas de la afectación del asa de Henle están derivadas del manejo anómalo del sodio, calcio y magnesio. A continuación, en la Tabla IV se listan las tubulopatías de este segmento.

Tabla IV: Principales tubulopatías con afectación del asa de Henle

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; XR: recesivo ligado al X; DR: digenética recesiva;

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

Modificado de referencias^{12,24-26}

| TUBULOPATÍA RENAL | GEN | LOCUS | PROTEÍNA | HERENCIA | OMIM |
|---|----------------|--------------|---|----------|---------|
| Síndrome Bartter prenatal tipo I | <i>SLC12A1</i> | 15q21.1 | Cotransportador Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ | AR | #601678 |
| Síndrome Bartter prenatal tipo II | <i>KCNJ1</i> | 11q24.3 | Canal K ⁺ , ROMK | AR | #241200 |
| Síndrome Bartter prenatal tipo III | <i>CLCNKB</i> | 1p36.13 | Canal Cl ⁻ , ClC-Kb | AR | #607364 |
| Síndrome Bartter con hipoacusia tipo IVa | <i>BSND</i> | 1p32.3 | Barttina, subunidad de ClC-Ka/ClC-Kb | AR | #602522 |
| Síndrome Bartter con hipoacusia tipo IVb | <i>CLCNKA</i> | 1p36.13 | Canal Cl ⁻ , ClC-Kb | DR | #613090 |
| | <i>CLCNKB</i> | | | | |
| Síndrome Bartter con hipocalcemia tipo V | <i>MAGED2</i> | Xp11.21 | | XR | #300971 |
| Hipocalcemia autosómico dominante | <i>CASR</i> | 3q13.3-q21.1 | Receptor sensible al calcio | AD | #145980 |
| Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis | <i>CLDN16</i> | 3q28 | Claudina 16 | AR | #248250 |
| | <i>CLDN19</i> | 1p34.2 | Claudina 19 | AR | #248190 |

1.3.2.2.1 Síndrome de Bartter

El síndrome de Bartter es una enfermedad caracterizada por un defecto en la reabsorción de sodio, potasio y cloro en el asa de Henle que produce una alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica¹²⁴. Tiene una prevalencia de uno entre 1.000.000 de casos en la población.

Esta enfermedad se clasifica en función de los hallazgos genéticos en cinco tipos aunque según la etapa típica de debut pueden agruparse en antenatales (síndrome de Bartter tipo I,II, IVa, IVb y V) y en postnatales (síndrome de Bartter tipo III)¹²⁶. La caracterización genotípica-fenotípica establecida¹²⁶.

- El síndrome de Bartter tipo I está producido por mutaciones en el gen *SLC12A1* que codifica el cotransportador luminal NKCC2. Suele debutar en el periodo perinatal de manera severa¹²⁷ y prenatalmente se suele constatar polihidramnios y crecimiento intrauterino retrasado¹²⁹. Fenotípicamente, presentan facies triangular con frente prominente, ojos grandes, boca caída y flácida y orejas desprendidas debido a la debilidad facial muscular secundaria a la hipokaliemia¹²⁸. Suelen desarrollar hipercalciuria, que produce osteopenia o nefrocalcinosis que en pocas ocasiones lleva a una enfermedad renal crónica¹²⁸.

-El síndrome de Bartter tipo II producido por mutaciones en el gen *KCNJ1* que codifica la síntesis del canal ROMK^{126,127}. Fenotípicamente es similar al tipo I¹³⁰.

-El síndrome de Bartter tipo III producido por mutaciones en el gen *CLCNKB* que codifica el canal renal de cloro ClC-Kb que consecuentemente conlleva un transporte alterado de ClNa. Es el más prevalente de todos los síndromes de Bartter¹²⁵ que debido a que comienza teóricamente en la primera infancia puede confundirse con el síndrome de Gitelman¹³¹⁻¹³⁴. Clínicamente se presenta en torno a los dos años de edad en forma de

poliuria, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación crónica, retraso estatural incluso retraso intelectual, fatiga muscular y debilidad¹³⁵. La concentración renal suele estar conservada^{131,136} al igual que la presión arterial, la nefrocalcinosis está ausente aunque se destacan quistes medulares secundarias a la hipopotasemia¹³⁵. Esta enfermedad en términos bioquímicos es muy similar al síndrome de Gitelman. La hiperuricemia suele ser secundaria a la contracción del espacio extracelular¹³¹, la calciuria suele ser normal o levemente alta y la actividad renina angiotensina suele estar constante elevadas¹³⁵. En ocasiones, el diagnóstico es tardío porque pueden coexistir actividades atenuantes del CIC-Ka, sobreponiéndose las características de síndrome de Gitelman a la respuesta de los diuréticos y de los valores de magnesio¹³⁷.

- El síndrome de Bartter tipo IVa se debe a una mutación del gen *BSND*, que codifica la proteína Barttina y el tipo IVb a una mutación digénica de *CLCNKA* y *CLCNKB*, que codifican los canales de cloro CIC-Ka y CIC-Kb. Estos dos canales son importantes para el transporte del cloro en la estría vascular del oído y son esenciales para establecer los potenciales endococleares diferenciales^{126,128,138}. Ambos presentan fenotipos muy severos con retraso del crecimiento, hipoacusia de percepción y daño renal crónico en ausencia de nefrocalcinosis¹²⁷. Las biopsias renales presentan glomeruloesclerosis, atrofia tubular e infiltración mononuclear^{132,139}.

- El síndrome de Bartter tipo V corresponde a una mutación A843E con «ganancia de función» del gen *CASR*, codificante del canal receptor sensor de calcio de la membrana basolateral del asa ascendente, lo que provoca una hipocalcemia e hiper calciuria asociada con PTH baja y una hiperaldosteronismo secundario e hipokaliemia^{127,140}.

Los objetivos de su tratamiento son corregir la hipokaliemia, la alcalosis metabólica y la deshidratación, minimizar los incrementos de aldosterona y de prostaglandinas y mejorar el crecimiento y el desarrollo intelectual¹²⁷. En niños puede ser necesario administrar de manera extraordinaria cloruro sódico, aunque el incremento salino en la dieta puede ser suficiente¹³⁶. La terapia clásica incluye suplementos de cloruro potásico, inhibidores de la prostaglandinas y antagonista de la aldosterona¹²⁶. Los ahorradores de potasio sólo están indicados para el Bartter tipo 3. La rhGH puede ser administrada en niños con talla baja, siempre y cuando no exista una hipokaliemia grave¹⁴¹.

El pronóstico a largo plazo en la infancia suele ser bueno excepto en aquellos que desarrollan proteinuria o afectación de la función renal^{125,127,142}. El descenso progresivo del FGe podría deberse más a un estadio de hiperactivación crónica del SRAA que a la propia hipopotasemia¹⁴³.

1.3.2.2 Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

La hipomagnesemia primaria familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por las mutaciones de los genes *CLDN16* y *CLDN19* que codifican unas proteínas que se encuentran en las uniones estrechas denominadas claudinas 16 y 19 y que regulan el transporte paracelular de calcio y magnesio en la rama ascendente del asa ascendente de Henle¹⁴⁴. Es una tubulopatía rara y recientemente descrita^{84,144}.

Se caracteriza por una excesiva excreción renal de magnesio y calcio que produce hipomagnesemia, hipercalciuria y como consecuencia nefrocalcinosis bilateral medular¹⁴⁴. Los pacientes suelen presentar infecciones urinarias, nefrolitiasis, poliuria, polidipsia y/o fallo para crecer más que sintomatología consecuente de la hipomagnesemia^{145,146}.

La normomagnesemia no excluye por si misma el diagnóstico ¹⁴⁷ y la mayoría de ellos presentan un descenso del FGe ya en el diagnóstico.

Las mutaciones del gen *CLDN19* predominan en Francia y en España, no presentan fallo renal en las etapas iniciales y suelen presentar anomalías oculares mientras que las del gen *CLDN16* suelen presentar fallo renal en la segunda década de vida ^{84,144,148}.

No existe un tratamiento eficaz para frenar la progresión del fallo renal más que el tratamiento conservador ¹⁴⁷. La administración de sales de magnesio en forma de citrato potásico o carbonato cálcico y el uso de tiazidas para disminuir la hipercalcemia y para prevenir el desarrollo de la nefrocalcinosis y la urolitiasis es controvertido ^{144,146,149}. El trasplante es el único tratamiento alternativo y definitivo no teniendo ni una alta tasa de recurrencia ni de mortalidad asociada y permitiendo una normalización de las excreciones tanto de calcio como de magnesio ¹⁴⁴.

1.3.3 TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

1.3.3.1 Fisiología del túbulo contorneado distal

El túbulo contorneado distal es el encargado de regular la reabsorción de cloro, sodio, magnesio y calcio siendo éste impermeable al agua. Además, este segmento contiene unas células especializadas de la mácula densa que forman parte del aparato yuxtglomerular y son sensibles al contenido iónico y al volumen del líquido que fluye por el túbulo regulando la secreción de renina y en consecuencia la presión arterial y volumen circulatorio.

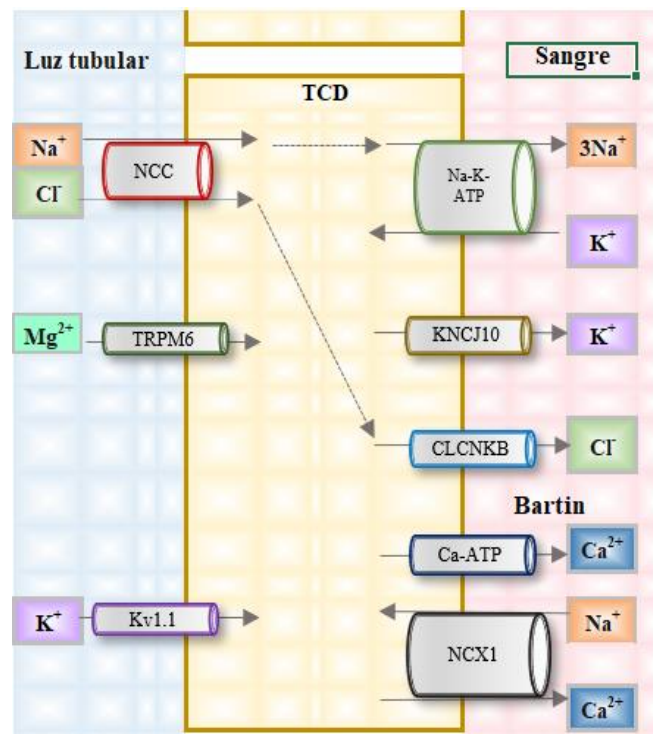
La reabsorción de sodio y cloro está mediada por el cotransportador NCC de la membrana apical que es el que regula la reabsorción de sodio y cloro gracias a la suministración de energía por la bomba Na-K-ATPasa de la membrana basolateral que

permite el movimiento de solutos. La calciuria final logra ajustarse en función de la cantidad de cloruro sódico que alcance este segmento. El calcio abandona la célula a través del Ca^{2+} ATP-asa y del Na-Ca transportador (NCX1) de la membrana basolateral.

La regulación de la reabsorción tubular de magnesio es responsabilidad de este segmento mediante la expresión del canal de magnesio en la cara luminal (TRPM6) que está modulado por un sistema complejo que al que incluye el factor de crecimiento epitelial (FCE) y el movimiento transcelular de potasio y de cloro (Figura 4).

Figura 4: Esquema de reabsorción del túbulo contorneado distal.

Modificado de referencias ^{12,24-26}



1.3.3.2 Tubulopatías del túbulo contorneado distal

Las tubulopatías derivadas de la afectación del túbulo contorneado distal pueden solaparse fenotípica y bioquímicamente con las derivadas del asa de Henle. A continuación, en la Tabla V se listan las tubulopatías de este segmento.

Tabla V: Principales tubulopatías con afectación del túbulo contorneado distal

Autosómico dominante: AD; Autosómico recesivo: AR. OMIM: "Online Mendelian Inheritance in Man"

Modificado de referencias ^{12,24-26}

| TUBULOPATÍA RENAL | GEN | LOCUS | PROTEÍNA | TRANSMISIÓN | OMIM |
|--|----------------|----------|---|-------------|---------|
| Síndrome de Gitelman | <i>SLC12A3</i> | 16q13 | Cotransportador Na ⁺ /Cl ⁻ | AR | #263800 |
| Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria | <i>TRPM6</i> | 9q21.13 | TRPM6 | AR | #602014 |
| Hipomagnesemia dominante | <i>FXRD2</i> | 11q23.3 | Subunidad de la Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa | AD | #154020 |
| Pseudohipoaldosteronismo 2B | <i>WNK4</i> | 17q21.2 | Quinasa sin lisina 4 | AD | #614491 |
| Pseudohipoaldosteronismo 2C | <i>WNK1</i> | 12p13.33 | Quinasa sin lisina 1 | AD | #614492 |
| Pseudohipoaldosteronismo 2D | <i>KLHL3</i> | 5q31.2 | Proteína Kelch-like 3 | AD/AR | #614495 |
| Pseudohipoaldosteronismo 2E | <i>CUL3</i> | 2q36.2 | Cullin 3 | AD | #614496 |

1.3.3.2.1 Síndrome de Gitelman

El síndrome de Gitelman es una enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *SLC12A3*, que codifica el cotrasportador NCC sensible a tiazida, responsable de la reabsorción del cloruro sódico en el túbulo contorneado distal^{150,151}.

La prevalencia estimada es de 1-10 casos por cada 100.000 individuos, siendo la tubulopatía más frecuentemente diagnosticada en el mundo¹⁵⁰. La mayoría de los pacientes se diagnostican al final de la adolescencia o en la juventud temprana y un alto porcentaje casualmente dado que, muchos de ellos son asintomáticos o paucisintomáticos o presentan una clínica muy inespecífica como parestesias faciales, fatiga o dolor abdominal¹⁵⁰. La alteración del crecimiento ocurre en un porcentaje mínimo de pacientes y en ocasiones se relaciona a una afectación metabólica más pronunciada¹⁵¹.

Las alteraciones tubulares comentadas se traducen bioquímicamente en una alcalosis metabólica hipopotasémica e hipomagnesémica de origen renal, siendo esta última no indispensable para su diagnóstico^{152,153}. La mayoría tienen hipocalciuria, característica que permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Bartter tipo III de manera provisional previo al estudio genético¹⁵⁴. Ni los valores bioquímicos iónicos séricos ni el tipo de mutación encontrada se han relacionado con la gravedad de la clínica de la enfermedad^{151,155}. El estudio genético ha de ser ofrecido a todos los pacientes sospechosos clínicamente y analíticamente para confirmar su diagnóstico mientras que, el test de hidroclorotiazida no debe de realizarse por los riesgos inherentes a la depleción de volumen^{152,156}.

A pesar de la condición tradicional de benignidad de esta tubulopatía, son múltiples los últimos reportes de complicaciones extrarrenales concomitantes como los pseudoataques de gota por condrocalcinosis secundarias¹⁵⁰, el alargamiento del intervalo QT secundario asociado a arritmias cardíacas^{157,158} o el desarrollo de hipertensión arterial en contra de lo fisiopatológicamente esperado¹⁵⁹. Además, los últimos reportes sobre calidad de vida relacionada con la salud de esta tubulopatía confirman que son pacientes cuya enfermedad les produce limitaciones en las dimensiones físicas y mentales^{156,160,161}.

El tratamiento está basado en una ingesta dietética salina aumentada junto a suplementos orales de potasio y magnesio en caso de sintomatología^{150,152,156}. Para aquellos pacientes refractarios o de difícil control, los antagonistas de la aldosterona, los diuréticos ahorradores de potasio o los inhibidores de las prostaglandinas pueden ser utilizados para reducir la sintomatología y/o para intentar normalizar los valores iónicos séricos^{150,152}.

1.3.3.2.2 Síndrome de Gordon

El síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II es una enfermedad de herencia autosómica dominante¹⁶² cuya prevalencia es desconocida, aunque se cree que puede estar infradiagnosticado.

Esta tubulopatía es una imagen en espejo del síndrome de Gitelman. La hiperactividad del cotransportador CNN produce una hiperreabsorción de cloruro sódico, ocasionando una expansión del espacio extracelular, con hipertensión arterial e inhibición del SRAA⁸⁴. La disminución de la llegada de cloruro sódico al túbulo colector cortical dificulta la secreción de hidrógeno y de potasio, dando lugar a una acidosis metabólica hiperkaliémica¹⁶³.

Esta enfermedad se produce por mutaciones en los genes *CUL3*, *WNK1*, *WNK4* o *KLHL* que codifican dos isoformas de WNK serina-treonina cinasas (WNK1 y WNK4).

Las alteraciones bioquímicas pueden detectarse precozmente en la infancia¹⁶⁴, mientras que la hipertensión arterial suele diagnosticarse más tardíamente¹⁶⁵. El diagnóstico está basado en una hipokaliemia a pesar de un FGe normal, hipertensión arterial, hipercloremia, acidosis metabólica, y niveles de renina y aldosterona en plasma suprimidos^{162,166}.

Las diferentes variantes patogénicas guardan una relación fenotipo-genotipo demostrada. Aquellos enfermos con la variante *CUL3* heterocigótica presentan una acidosis metabólica hiperpotasémica más grave, hipertensión arterial de inicio precoz y un retraso estatural comparadas con el resto de los genes que pueden estar involucrados como *KLHL3*, *WNK1* o *WNK4*¹⁶⁷.

El tratamiento está basado en una dieta hiposódica o en la administración de diuréticos de tipo tiazida que revierten la hipertensión y las alteraciones electrolíticas¹⁶⁸.

1.3.4 TÚBULO COLECTOR CORTICAL

1.3.4.1 Fisiología del túbulo colector cortical

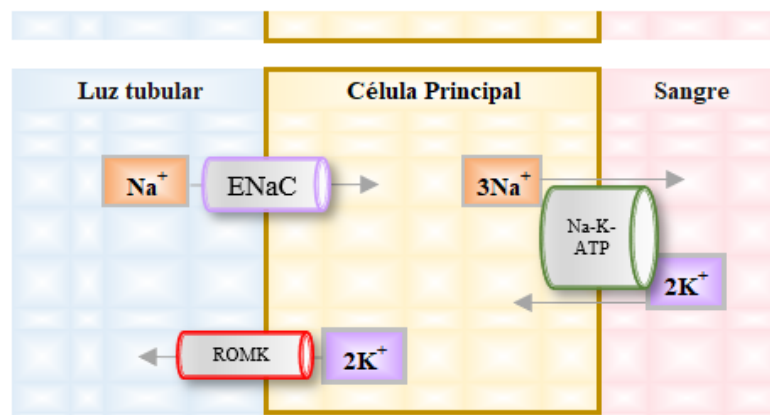
El túbulo colector es un segmento muy heterogéneo que está constituido por las células principales que representan el 70% y las intercaladas el 30%.

En las células principales, el sodio es reabsorbido a través del transportador epitelial dependiente de sodio (ENaC) sensible al ameride ubicado en la membrana apical y dirigido por la bomba Na-K-ATPasa de la membrana basolateral. De este modo, el sodio es transportado hacia el capilar y el potasio se desplaza hacia el lumen tubular gracias al canal de potasio medular externo renal (ROMK). Este movimiento del potasio viene promovido por el gradiente eléctrico negativo creado por el paso de sodio y por la ausencia de desplazamiento del cloro. Todo este proceso está regulado por la aldosterona (Figura 5).

Figura 5 Esquema de reabsorción del túbulo colector cortical:

células principales:

Modificado de referencias ^{12,24-26}



Las células intercaladas son importantes para la acidificación de la orina y existen dos tipos: las intercaladas tipo A y la tipo B. La célula intercalada tipo A es responsable de la acidificación de la orina mediante la secreción de hidrogeniones al lumen tubular

está mediado por una bomba H-ATPasa que está expresada en la membrana apical. Los hidrogeniones proceden de la reacción catalítica entre la anhidrasa carbónica tipo II y el ácido carbónico que ocurre dentro de la célula. Los iones secretados se combinan con fósforo y amonio dando lugar a NH_4 y a H_2PO_4 permitiendo la acidificación de la orina. El bicarbonato es transportado hacia el intersticio por el intercambiador cloruro / bicarbonato (AE1) intercambiándose por cloro (Figura 6).

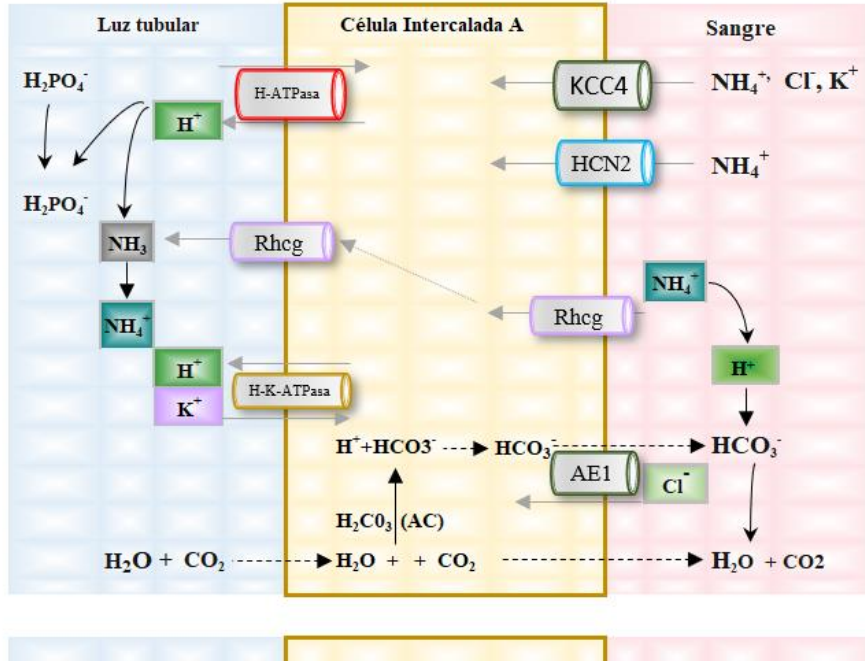
Las células intercaladas B están relacionada con la secreción de bicarbonato y la reabsorción de ácido. Estas células son anatómica y fisiológicamente opuestas a las células intercaladas A. Los hidrogeniones son transportados activamente fuera de la célula en el lado basolateral por una bomba B-ATPasa y el bicarbonato es secretado a la luz tubular.

La reabsorción de agua en este segmento depende de la hormona vasopresina (ADH). El incremento de la osmolaridad plasmática estimula la liberación de ADH a partir de la neurohipófisis, que se une a receptores V2 presentes en las células de los conductos colectores donde en el interior de estas células existen acuaporinas (AQP2). La expresión de las AQP2 en la membrana apical depende de la presencia de ADH posibilitando la reabsorción de agua desde el líquido tubular al interior celular. Posteriormente, el agua pasa al intersticio a través de las AQP3-4 que se encuentran formando parte de la membrana basolateral y cuya expresión es independiente de la ADH. De este modo, el estímulo de la ADH da lugar a la formación de una orina concentrada

Figura 6: Esquema de absorción del túbulo colector cortical:

células intercaladas .

Modificado de referencias ^{12,24-26},



169

1.3.4.2 Tubulopatías del túbulo colector cortical

Las tubulopatías derivadas de la afectación del túbulo colector se listan en la Tabla

VI.

Tabla VI: Principales tubulopatías con afectación del túbulo colector cortical

Autosómico dominante: AD; Autosómico recesivo: AR; XR: recesivo ligado al X; OMIM: "Online Mendelian Inheritance in Man"

Modificado de referencias ^{12,24-26}

| TUBULOPATÍA | GEN | LOCUS | PROTEÍNA | TRANSMISIÓN | OMIM |
|---|--|----------|--|-------------|---------|
| Acidosis tubular renal distal o tipo I | <i>SLC4A1</i> | 17q21.31 | Intercambiador aniónico AE1 | AD/ AR | #179800 |
| | <i>ATP6V1B1</i> <i>ATP6V0A4</i> <i>FOX11</i> <i>WDR72</i> | 2p13 | Subunidad V1 de la H ⁺ -ATPasa Subunidad V0 de la H ⁺ -ATPasa, isoforma A4 | AR | |

| | | | | | |
|---|----------------|----------|---|-------|---------|
| Acidosis tubular renal hiperpotasémica o tipo IV | <i>SLC4A1</i> | 17q21.31 | | AR | #611590 |
| Pseudohipoaldosteronismo tipo I | <i>NR3C2</i> | 4q31.1 | Receptor de mineralcorticoides | AD | #177735 |
| | <i>SCNN1A</i> | 12p13.31 | Subunidad α del canal epitelial de sodio | AR | |
| | <i>SCNN1B1</i> | 16p12.2 | Subunidad β del canal epitelial de sodio | AR | #264350 |
| | <i>SCNN1G</i> | 16p12.2 | Subunidad γ del canal epitelial de sodio | AR | |
| Diabetes insípida nefrogénica | <i>AVPR2</i> | Xq28 | Receptor de la vasopresina V2 | XR | #304800 |
| | <i>AQP2</i> | 12q13.12 | Acuaporina 2 | AD/AR | #125800 |
| Secreción inadecuada de la ADH | <i>AVPR2</i> | Xq28 | Receptor de la vasopresina V2 | XR | #300539 |
| Enfermedad de Liddle | <i>SCNN1B</i> | 16p12.2 | Canal de Na ENaC | AD | #177200 |
| | <i>SCNN1G</i> | | | | |

1.3.4.2.1 Acidosis tubular renal distal o tipo I

La acidosis tubular renal distal o tipo I está causada por un descenso en la capacidad de las células intercaladas tipo A del túbulo colector para excretar hidrogeniones y por tanto, de acidificar la orina¹⁶⁹⁻¹⁷¹. La acumulación de la carga ácida en la nefrona distal tiene como consecuencia el consumo y disminución del amortiguador bicarbonato/CO₂ en la sangre¹⁶⁹.

El defecto molecular se puede encontrar hasta en tres regiones diferentes: AE1 por mutación del gen *SLC4A1* con una herencia autosómica dominante, subunidad alfa-1 de la H⁺-ATPasa por mutación del gen *ATP6V1B1* y subunidad alfa-4 de la H⁺-ATPasa por mutación del gen *ATP6V0A4*, ambas con herencia autosómica recesiva^{12,170,172}.

Se produce una acidosis metabólica hiperclorémica con hipopotasemia e hipercalciuria con hipocitruuria causando nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis a pesar de la profunda acidosis metabólica, los pacientes son incapaces de acidificar su orina y tendrán un pH urinario mayor de 5,5 en presencia de acidosis metabólica sistémica^{169,170,172,173}. Los pacientes cursan con anión gap en plasma normal y positivo en orina¹⁶⁹.

La sintomatología dependerá del estado bioquímico de la excreción de hidrogeniones. La acidosis crónica, la depleción volumétrica y la utilización del tampón óseo produce una desmineralización que puede resultar en raquitismo y/o estancamiento del crecimiento en niños¹⁷². La pérdida urinaria de potasio puede llevar a cuadros de hipopotasemia variable junto a clínica de debilidad muscular e incluso episodios de parálisis flácida. Se producen vómitos por la estimulación que la acidosis genera sobre el centro gatillo a nivel central con la intención de compensar la misma aumentando las pérdidas de ácido clorhídrico vía gastrointestinal¹⁷⁰. La poliuria por la inhibición de la reabsorción de cloruro sódico y la desregulación de las acuaporinas aumenta mucho el riesgo de deshidratación severa. Los pacientes con variantes patogénicas en *SLC4A1* suelen tener una clínica más larvada¹⁷⁴.

Las manifestaciones asociadas pueden ocurrir como son: la hipoacusia normalmente en pacientes con variantes patogénicas en *ATP6V1B1* o *ATP6V0A4* que pueden establecerse tanto en la primera infancia como en la edad adulta; o las desmineralizaciones óseas como raquitismo y/o osteomalacia o la anemia hemolítica hereditaria en algunos individuos con *SLC4A1*^{169,172}. El estudio genético debe ser mandatorio en pacientes con clínica sugestiva y es el que confirma el diagnóstico, sin embargo hasta en el 10-30% no logra encontrarse la variante patogénica afectada¹⁷⁵. No se ha establecido una relación genotipo-fenotipo¹⁷⁴.

La corrección de la acidosis metabólica crónica mediante álcalis ya bien sea bicarbonato sódico y/o citrato de potasio debe ser nuestro primer objetivo para normalizar el crecimiento e hipercalciuria relacionadas, evitando o ralentizando así el desarrollo de nefrocalcinosis, mejorando el crecimiento y la alteración asociada de la función renal¹⁷⁰.

Esta tubulopatía tiene un buen pronóstico si se diagnosticada e inicia el tratamiento de manera precoz aunque la combinación de la nefrocalcinosis, la

hipokaliemia, los daños renales agudos por deshidratación pueden ser factores que oscurezcan el pronóstico en el paciente adulto^{169,170,172,175}.

1.3.4.2.2 Pseudohipoaldosteronismo

Enfermedad rara heterogénea de carácter hereditario de resistencia al mineralcorticoide que produce una secreción defectuosa de potasio e hidrogeniones dando lugar a una acidosis metabólica con hiperkaliemia y elevación de los niveles de aldosterona. Está caracterizada por la pérdida de sal neonatal resistente al tratamiento con mineralocorticoides cuyas características clínicas son pérdida severa de sal, hiperpotasemia potencialmente mortal, acidosis metabólica, deshidratación y retraso del crecimiento. Las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona están excesivamente elevadas, lo que refleja una resistencia periférica a los mineralocorticoides. Se pueden distinguir dos formas a nivel clínico y molecular¹⁷⁶.

El pseudohipoaldosteronismo sistémico o multiorgánico sigue un rasgo de herencia autosómico recesivo que se presenta en el período neonatal con hiponatremia por pérdida de sal de multisistémica, enfermedades del tracto respiratorio inferior, colelitiasis, erupciones cutáneas que imitan a milia rubra o infecciones dérmicas¹⁷⁶. Es causada por mutaciones inactivadoras de ENaC de genes de la subunidad *SCNN1A*, *SCNN1B* y *SCNN1G*. La suplementación de sodio de por vida como cloruro de sodio y bicarbonato de sodio es la terapia esencial.

El pseudohipoaldosteronismo renal se caracteriza por un trastorno renal aislado con resistencia a la aldosterona, que conduce a pérdida renal de sal, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, retraso del crecimiento, concentraciones elevadas de renina plasmática y aldosterona en la infancia. La hiperpotasemia es generalmente leve

y la acidosis metabólica no siempre es detectable. El tratamiento con sal se vuelve generalmente innecesario a los 2-3 años de edad¹⁷⁷.

1.3.4.2.3 Diabetes insípida nefrogénica

La diabetes insípida nefrogénica es una enfermedad producida mutaciones en el 90% por gen *AVPR2* (Xq28) que codifica el receptor de la vasopresina V2¹⁷⁸ y en el 10% por mutaciones en el gen *AQP2* (12q13) que codifica la acuaporina 2¹⁷⁹, produciendo un descenso de la capacidad de concentración de la orina debido a la resistencia a la acción renal de la hormona antidiurética¹⁸⁰. Los varones homocigotos X suelen desarrollar una clínica florida con poliuria y polidipsia mientras que las mujeres heterocigotas suelen ser presentar una expresión leve de la enfermedad¹⁸¹.

La somatometría neonatal suele ser normal. Las manifestaciones clínicas ocurren durante los dos primeros meses de vida, aunque la clínica puede florecer más tarde por la baja carga osmolar de la leche materna. El acceso restringido de los lactantes al agua, florecen la clínica de irritabilidad, llanto persistente, desequilibrios hidroelectrolíticos y fiebre. La poliuria y la polidipsia son los síntomas predominantes¹⁸². Ante un lactante varón que presenta deshidratación crónica y/o poliuria y/o polidipsia, la prueba de restricción hídrica y la de estímulo con desmopresina ayudan a sospechar la clínica. El hipocrecimiento al debut suele restaurarse tras la instauración del tratamiento¹⁸³. Los episodios de deshidratación hipernatremia y las convulsiones repercuten en el desarrollo cerebral¹⁸². La polidipsia puede desarrollar trastornos de hiperactividad y déficit de atención junto a alteración del descanso nocturno¹⁸². La poliuria crónica y permanente favorece la aparición de mega vejiga e, incluso de megauréteres, que pueden semejar una obstrucción urinaria baja¹⁸⁴, que agrava el deterioro de la función renal¹⁸⁵.

El objetivo de tratamiento consiste en restitución de las pérdidas urinarias justo con la restricción de sodio en la dieta líquidos¹⁸⁰. A nivel farmacológico, suele combinarse la hidroclorotiazida, amiloride e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas¹⁸².

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La incertidumbre y la inquietud en la evolución a largo plazo de las tubulopatías renales se ha incrementado en los últimos años por las supervivencias mejoradas de los pacientes. La hipótesis del presente trabajo se diseñó con el fin de obtener información de interés sobre la historia natural de las tubulopatías primarias en nuestro medio, en base a la premisa de que con la metodología propuesta, consistente reclutar una serie amplia y heterogénea de pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en un área geográfica concreta mediante un examen retrospectivo de datos clínicos, bioquímicos, radiológicos al diagnóstico , una valoración prospectiva que incluyera una actualización de éstos y un estudio sobre impacto social que incluyera la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes mayores de 14 años, se podrían alcanzar los objetivos detallados a continuación.

3 OBJETIVOS

Objetivo general:

-Conocer la evolución clínica a largo plazo de pacientes afectados de tubulopatías primarias desde su diagnóstico en la edad pediátrica.

Objetivos específicos:

-Caracterizar los aspectos clínicos, radiológicos, bioquímicos, genéticos al diagnóstico de los pacientes diagnosticados de tubulopatías renales primarias.

-Describir los siguientes aspectos clínicos evolutivos en los pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias que debutaron de esta enfermedad en la etapa pediátrica en lo que respecta a:

- Complicaciones intercurrentes asociadas y no asociadas
- Parámetros bioquímicos en el último control
- Datos radiológicos incluyendo el desarrollo de nefrocalcinosis y/o urolitiasis
- Crecimiento incluyendo talla final
- Función renal glomerular
- Interferencia de la enfermedad en su impacto social-laboral incluyendo la calidad de vida.

4 PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Estudio analítico observacional transversal en pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en edad pediátrica, con una parte retrospectiva de recogida de la historia clínica desde su diagnóstico a través de historia clínica digitalizada y a través de Soporte Informático de Millenium.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para recoger un número suficiente de pacientes a los que poder incluir en el estudio se realizó una búsqueda en la base de datos de la consulta de Nefrología Pediátrica del Hospital Central de Asturias, utilizando una recopilación de pacientes elaborada de Microsoft Excel.

Se detectaron los casos diagnosticados de tubulopatías renales primarias en edad pediátrica presentes en dicha base de datos que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de tubulopatía renal primaria en edad pediátrica en base a una investigación clínica y de laboratorio incluyendo bioquímica sanguínea, electrolitos y pH en sangre y orina, electrolitos urinarios, evaluación metabólica e imágenes renales
- Diagnosticados en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias entre el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 2018.
- Los criterios específicos para cada tubulopatía fueron los que siguen en base a cualquiera de los hallazgos bioquímicos, radiológicos y/o genéticos. La ausencia de alguno de ellos no indica la ausencia de enfermedad.

-Cistinuria

- Hipercistinuria (> 113 mM de cistina/mM de creatinina o > 420 mM/día en orina de 24 horas) con y sin hiperaminoaciduria dibásica.
- Detección de variaciones patogénicas en cualquiera los siguientes genes *SLC3A1*, *SLC7A9* incluidas en OMIM.
- Visualización directa en el sedimento urinario de los cristales hexagonales planos y transparentes típicos de cistina.
- Hallazgos ecográficos directos o indirectos de litiasis renal.

-Raquitismo hipofosfatémico:

- Hipofosfatemia con pérdida renal urinaria de fosfato no secundaria a hiperparatiroidismo , normocalcemia y elevación de fosfatasa alcalina.
- Detección de variaciones patogénicas en cualquiera los siguientes genes *PHEX*, *FGF23*, *DMP1* y *ENPP1* incluidas en OMIM.
- Hallazgos radiológicos compatibles con raquitismo óseo.

-Enfermedad de Dent:

- Proteinuria de bajo peso molecular con hipercalcemia
- Al menos una de las siguientes características: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hematuria, hipofosfatemia o daño renal.
- Detección de variaciones patogénicas en cualquiera los siguientes genes *CLCN5* y *OCRL* incluidas en OMIM.

- Síndrome de Lowe

- Presencia de anomalías oftalmológicas (cataratas congénitas),
neurológicas (hipotonía neonatal)-

-Hiper calciuria, hiperaminoaciduria generalizada, hipokalemia, proteinuria de bajo peso molecular, y elevación de los niveles plasmáticos de creatinquinasa, lactato deshidrogenasa y transaminasas.

-Detección de variaciones patogénicas en el siguiente gen *OCRL* incluidas en OMIM.

-Hallazgos radiológicos compatibles con nefrocalcinosis o urolitiasis.

-Cistinosis:

-Síndrome de Fanconi con acidosis metabólica, hipocalemia, hiperaminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, fosfaturia, glucosuria

- Visualización de cristales de cistina en la córnea mediante lámpara de hendidura

-Niveles de cistina elevados en sangre mayores >1 nmol /2 cistina/mg proteína

- Detección de variaciones patogénicas en el siguiente gen *CTNS* incluidas en OMIM.

-Hallazgos radiológicos y ecográficos compatibles con nefrocalcinosis y/o raquitismo óseo.

-Síndrome de Gitelman:

-Alcalosis metabólica hipopotasémica e hipomagnesemia, en presencia de pérdida renal de potasio y magnesio e hipocalciuria, sin relación con el empleo de fármacos diuréticos.

- Detección de variaciones patogénicas en el siguiente gen *SLC12A3* incluidas en OMIM.

-Hallazgos radiológicos no característicos

-Hipomagnesemia primaria familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis

- Pérdida renal de magnesio y calcio, y, en algunos casos, deterioro ocular grave e insuficiencia renal
- Detección de variaciones patogénicas en los siguientes genes *CLDN16* y *CLDN19* incluidos en OMIM.
- Hallazgos radiológicos y ecográficos compatibles con nefrocalcinosis.

-Síndrome de Gordon

- Acidosis metabólica hiperpotasémica, hiperclorémica con aldosterona elevada o normal, renina baja, y una función renal normal.
- Mutaciones en los siguientes genes *WNK1* , *WNK4*, *KLHL3* y *CUL3*.
- Sin hallazgos ni ecográficos ni radiológicos relevantes.

-Acidosis tubular renal distal:

- Acidosis metabólica hiperclorémica con hipopotasemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis e imposibilidad de descender el pH urinario por debajo de 5,5 en presencia de acidosis espontánea.
- Detección de variaciones patogénicas en cualquiera de los siguientes genes *SLC4A1*, *ATP6V1B1* o *ATP6V0A4* incluidos en OMIM.
- Hallazgos radiológicos y ecográficos compatibles con nefrocalcinosis y/o raquitismo óseo.

-Diabetes insípida nefrogénica

- Poliuria con una diuresis superior a 50 ml/kg/día e hipostenuria urinaria.
- Detección de variaciones patogénicas en cualquiera de los siguientes genes *AVPR2* ,mutaciones *AQP2* incluidos en OMIM.
- Sin hallazgos ni ecográficos ni radiológicos relevantes.

Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en edad adulta.
- Pacientes diagnosticados de tubulopatías secundarias a fármacos, enfermedades sistémicas, autoinmunes, transitorias y/o tóxicos.
- Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión enumerados.
- Pacientes no localizados por falta de información administrativa.
- Pacientes que rechazaron entrar en el estudio.
- Pacientes con imposibilidad de realizar el estudio por distancia geográfica

A través de la base del Servicio de Salud del Principado de Asturias y en contacto con los diferentes Centros de Salud, se consiguió localizar los datos administrativos de los pacientes incluidos en la base de datos. Posteriormente se estableció contacto telefónico con los mismos para ofrecerles la participación en el estudio. Se realizaron tres intentos seguidos el mismo día con los números de teléfono proporcionados, en caso de ausencia de respuesta se volvía a intentar en la semana próxima. En muchos casos, fueron los familiares del paciente o los titulares del teléfono los que facilitaron la conexión con el paciente.

En el estudio se contabiliza 66 afectos de tubulopatías primarias cumplieron los criterios de inclusión. 53 participantes aceptaron participar en el proyecto y fueron finalmente incluidos, los 13 pacientes no incluidos sus motivos fueron diversos: ausencia de respuesta a las llamadas telefónicas, enfermedades sistémicas o transitorias, rechazo a partir en el estudio por residencia geográfica lejana.

Para ser incluidos en el estudio se requirió la autorización mediante la firmar en la hoja de consentimiento informado (Anexo I). Se entregó la hoja de información al

paciente (Anexo II) con una explicación oral previa. La recogida de datos de los pacientes finalizó el 30-12-2019. Las variables seleccionadas para la recogida de datos, así como la hoja de registro se encuentra en el Anexo III y en el Anexo IV.

4.3 MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Nefrología Pediátrica, el Servicio de Radiodiagnóstico y el Área de Laboratorio del Hospital Universitario Central de Asturias.

- Inicialmente, en enero de 2016, se realizó una primera aproximación telefónica a todos los pacientes donde se les invita a colaborar en el estudio y se les solicitaba permiso para su realización.

-En abril de 2016 se comenzaron a recopilar la información retrospectiva disponible de todos los pacientes del estudio cuyos datos eran accesibles a través de la historia clínica electrónica implantada en 2014 y/o a través de Soporte Informático.

- Tras localizar a todos los pacientes se les citó en la consulta de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias. En caso de que el paciente residiera en otra comunidad autónoma, los médicos responsables del seguimiento acordaron una cita con estos pacientes.

- El día de la cita se les explicó y se facilitó por escrito la información necesaria sobre el estudio. Los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo I). Se realizó la entrevista clínica (Anexo IV). Esta encuesta incluía preguntas sobre la filiación, variables clínicas, analíticas, radiológicas, terapéuticas en el momento del diagnóstico, sobre el seguimiento y valores del último control analítico realizado y, datos sobre impacto sociolaboral y la cumplimentación de una encuesta de calidad de vida relacionada con la salud SF36 a los mayores de 14 años (Anexo V). Los datos sobre información sociolaboral sólo fueron requeridos para los mayores de 18 años. En caso de

carecer de estudio bioquímico en los últimos seis meses y/o ecográfico en el último año se les actualizaba mediante su realización en el Hospital Universitario Central de Asturias con la colaboración del Servicio de Radiología y de Laboratorio. La información del último seguimiento se obtuvo de los informes de nuestra consulta o fue proporcionada por otros hospitales y/o médicos. Cuando fue necesario, se localizó a los pacientes para obtener datos recientes, tras solicitar autorización de los médicos actualmente responsables. Se tomaron medidas somatométricos del paciente y de los progenitores acompañantes.

- Los pacientes en los que se consideró por falta de seguimiento médico fueron remitidos a las Consultas de Nefrología de adultos.

- Aquellos pacientes que debido a problemas geográficos desean colaborar en el estudio, pero no podían personarse físicamente al Hospital, se les realizó la entrevista clínica por vía telefónica o por correo electrónico institucional .

Las variables recopiladas se encuentran en el Anexo III. Se recopilaron retrospectivamente los datos somatométricos de talla o longitud y la fecha de exploración para cada uno de ellos (Anexo IV) a través de las cartillas de crecimiento cedidas por los pacientes o por los informes evolutivos de las consultas obtenidas a través del Sistema Informático. Se utilizaron valores de referencia del Estudio Español de Crecimiento del 2010 para calcular las desviaciones estándares (DE) relacionadas con la talla para la edad y sexo correspondiente¹⁸⁶. En el cálculo de los percentiles y z-score se utilizó el acceso de internet <http://www.webpediatria.com/endocrinoped>, generado por EndocrinoPED (webPEDdiática), Hospital Infantil La Paz (Madrid). Se consideró retraso en el crecimiento a una talla por debajo de -2 DE¹⁸⁷. Se recopilaron retrospectivamente los datos de talla de los progenitores. La talla genéticamente determinada para cada paciente en el que se dispuso de la talla de los padres se calculó por el método de Tanner: (altura

del padre + altura de la madre+13)/2 para los niños y (altura del padre + altura de la madre -13)/2 para las niñas¹⁸⁸.

El concepto de enfermedad renal crónica es un término genérico que define un conjunto de enfermedades que afectan a la estructura y función renal. Las guías KDIGO definen a la enfermedad renal crónica como la presencia durante al menos tres meses de FGe inferior a 60ml/min/1,73m² o lesión renal definida por la presencia de anormalidades estructurales o funcionales del riñón que pueden provocar potencialmente descenso del FGe^{189,190}. La clasificación de esta enfermedad está basado en el FGe en cinco estadios: más de 90 mL / min por 1,73 m² (estadio 1), 60-89 ml / min por 1,73 m² (estadio 2), 30–59 mL / min por 1,73 m² (estadio 3), 15–29 mL / min por 1,73 m² (estadio 4), y menos de 15 mL / min por 1,73 m² (estadio 5)^{189,190}. Las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular utilizadas fueron la *ecuación revisada de Schwartz* para el paciente pediátrico¹⁹¹ y la *CKD-EPI 2009* para el adulto¹⁹². Un FGe < 15 ml/min/1,73m² y/o la necesidad de terapia renal sustitutiva tipo diálisis o trasplante renales se consideró fallo renal terminal ¹⁹³.

Nosotros usamos la versión española validada sobre calidad de vida relacionada con la salud del test SF-36¹⁹⁴. Las propiedades psicométricas del test SF-36 han sido extensamente estudiadas en relación a la fiabilidad, la sensibilidad, la validez en la población general¹⁹⁴. El cuestionario SF-36 fue diseñado para medir el estado de salud en la práctica clínica, en investigación, y en población general en 1992 en España. Es una escala genérica compuesta por 36 preguntas que se agrupan en varias dimensiones de salud. Las dimensiones son las siguientes: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Se construyó para la autoadministración para personales mayores de 14 años o mayores. Podría también ser administrada por un entrevistador entrenado o por teléfono, no se han encontrado

diferencias entre los cuestionarios auto administrados y los realizados por entrevista. El tiempo de realización medio se encuentra entre 5-10 minutos²⁴⁸. La traducción española siguió un protocolo común dentro del proyecto internacional de adaptación del cuestionario, del International Quality of Life Assessment¹⁹⁷. Una mayor puntuación en la escala del SF-36 es indicativo de un mejor estado de salud. Para cada una de las ocho dimensiones existe una serie de ítems asociados (Tabla VII). Para el cálculo de las puntuaciones, se deben de realizar una serie de acciones transformando y codificando cada ítem. Ésta abarca un rango de 0 (considerado el de peor estado de salud) hasta 100 (el mejor estado de salud) obteniendo para cada dimensión una puntuación. El cuestionario además permite el cálculo de un componente sumatorio físico y mental mediante la combinación de las puntuaciones de varias dimensiones¹⁹⁴. En España, se practicó una investigación en población general en el que obtuvieron los valores de referencia para la encuesta de calidad de vida SF-36¹⁹⁸. En nuestro estudio, nosotros aplicamos el cuestionario solamente para los mayores de 14 años, (Anexo V) y aquellos que por diversos motivos no pudieron completar la encuesta físicamente, la realizaron telefónicamente o por correo ordinario o electrónico.

Tabla VII: Dimensiones de la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud SF-36.

| Contenido de las escalas del SF-36 | | | |
|------------------------------------|----------------|--|---|
| Significado de las puntuaciones | | | |
| Dimensión | Número de Ítem | Peor puntuación (0) | Mejor puntuación (100) |
| Función física | 10 | Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas incluido bañarse o ducharse debido a la salud. | Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a su salud. |
| Rol físico | 4 | Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a su salud física. | Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física. |
| Dolor corporal | 2 | Dolor muy intenso y extremadamente limitante. | Ningún dolor ni limitaciones debido a él. |
| Salud general | 5 | Evalúa como mala la propia salud y como posible que empeore. | Evalúa la propia salud como excelente. |
| Vitalidad | 4 | Se siente cansado y exhausto todo el tiempo. | Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo. |
| Función social | 2 | Interferencia externa y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales. | Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales |
| Rol emocional | 3 | Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales. | Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales |
| Salud mental | 5 | Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo. | Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo. |
| Ítem de Transición de salud | 1 | Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año. | Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace un año. |

4.4 INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Al finalizar el estudio, a todos los pacientes se les envió una carta de agradecimiento por su participación y se les informó de las pruebas complementarias actualizadas en caso de haber sido realizada por carta ordinario (Anexo VI). Aquellos en los que se apreció alguna alteración se les comunicó telefónicamente, y en caso necesario, se le remitió al especialista correspondiente.

4.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows versión 16 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). En el estudio se utilizó estadística descriptiva

en función de las características de las variables que se describen. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media (\bar{X}) y desviación estándar D.E o mediana y rango intercuartílico (RIQ). Se realizó una estadística descriptiva y para la comparación de grupos, se utilizaron tests no paramétricos considerando significativa una $p < 0,05$.

4.6 CONFLICTO DE INTERESES

El estudio no ha contado con la colaboración comercial ni económica de ningún tipo. No existe a nuestro entender ningún tipo de conflicto de intereses potencial.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación fue aprobado el 16 de diciembre de 2015 por el Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias (Anexo VII). En todos los casos se obtuvo el consentimiento médico de los pacientes y se realizó una adecuada codificación y disociación identificativa en la base de datos para el correcto mantenimiento de la confidencialidad respecto a la información de los pacientes. Se facilitó a todos ellos una nota informativa, sobre la importancia del problema y los estudios que se llevarían a cabo y su justificación, para mayor sensibilización del problema.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica). Se puso en conocimiento de la Fiscalía de Menores del Principado de Asturias tal y como solicitó el Comité de Ética del Principado de Asturias.

Antes del comienzo del estudio, se explicó detalladamente, lo que se pretendía realizar y se pidió conformidad previa por escrito. Los datos fueron protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y se respetó la confidencialidad de estos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Por tanto, la información generada en este proyecto fue considerada estrictamente confidencial, entre las partes participantes.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DEL GRUPO

Un total de 53 pacientes pediátricos (27 niños y 26 niñas) procedentes de 44 familias fueron incluidos. Todos ellos de raza caucásica.

La distribución de los pacientes fue como sigue: 19 (35,8%) síndrome de Gitelman, 8 (15,0%) acidosis tubular renal distal, 9 (17,1%) síndrome de Fanconi de los cuales 3 (5,7%) tenían cistinosis, 6 (11,3%) cistinuria y 5 (9,4%) raquitismo hipofosfatémico de los cuales 4 (7,5%) padecían raquitismo hipofosfatémico ligado al X. El resto de las tubulopatías se listan en la Tabla VIII.

En el grupo de los pacientes de síndrome de Gitelman 16 casos (84,2%) sobre un total de 19 procedían de la etnia gitana.

Tabla VIII: Distribución de las tubulopatías renales de la serie estudiada

N: número; %: porcentaje; FCE: factor de crecimiento epidérmico

* Síndrome de Fanconi incluido puede ser completo o incompleto.

| Tubulopatía | Número de casos N.º de casos (%) |
|--|--|
| Síndrome de Gitelman | 19 (35,8) |
| Acidosis tubular renal distal | 8 (15,0) |
| Síndrome de Fanconi*: | 9 (17,1) |
| • Cistinosis | 3 (5,7) |
| • Síndrome de Lowe | 2 (3,8) |
| • Enfermedad de Dent | 2 (3,8) |
| • Enfermedades mitocondriales | 2 (3,8) |
| Cistinuria | 6 (11,3) |
| Raquitismo hipofosfatémico : | 5(9,4) |
| • Raquitismo hipofosfatémico ligado al X | 4 (7,5) |
| • Raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico | 1(1,9) |
| Diabetes insípida nefrogénica | 2 (3,8) |
| Síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia nefrocalcinosis | 2 (3,8) |
| Síndrome de Gordon | 1(1,9) |
| Defecto del receptor del FCE | 1(1,9) |

La Tabla IX muestran de manera individualizada los componentes de la serie estudiada.

Tabla IX: Presentación individualizada los pacientes incluidos en el estudio

| Tubulopatía | Número de Identificación (ID) | Familia | Género M: masculino, F:femenino |
|---|--------------------------------------|----------------|--|
| Síndrome de Gitelman | 1 | I | M |
| | 2 | II | F |
| | 3 | II | F |
| | 4 | II | F |
| | 5 | III | M |
| | 6 | III | F |
| | 7 | IV | M |
| | 8 | V | M |
| | 9 | VI | M |
| | 10 | VII | M |
| | 11 | VIII | F |
| | 12 | IX | M |
| | 13 | X | F |
| | 14 | XI | F |
| | 15 | XII | M |
| | 16 | XIII | F |
| | 17 | XIV | F |
| | 18 | XV | M |
| | Acidosis tubular renal distal | 19 | XVI |
| 20 | | XVII | F |
| 21 | | XVIII | M |
| 22 | | XIX | M |
| 23 | | XIX | F |
| 24 | | XX | M |
| 25 | | XXI | F |
| 26 | | XXII | M |
| 27 | | XXIII | M |
| Cistinuria | 28 | XXIV | F |
| | 29 | XXIV | M |
| | 30 | XXIV | F |
| | 31 | XXIV | F |
| | 32 | XXIV | F |
| | 33 | XXV | F |
| Raquitismo | | | |
| ▪ Raquitismo hipofosfatémico ligado a X | 34 | XXVI | F |
| | 35 | XXVI | F |
| | 36 | XXVII | F |
| | 37 | XXVIII | F |
| ▪ Raquitismo hipofosfatémico hiper calciúrico | 38 | XXIX | F |
| Síndrome de Fanconi* | | | |
| ▪ Cistinosis | 39 | XXX | M |
| | 40 | XXXI | M |
| | 41 | XXXII | M |
| ▪ Síndrome de Lowe | 42 | XXXIII | M |
| | 43 | XXXIV | M |
| ▪ Enfermedad de Dent | 44 | XXXV | M |
| | 45 | XXXVI | M |
| ▪ Enfermedad mitocondrial | 46 | XXXVII | M |
| | 47 | XXXVIII | F |
| | 48 | XXXIX | M |
| Diabetes insípida nefrogénica | 49 | XL | M |
| Síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria nefrocalcinosis | 50 | XLI | F |
| Síndrome de Gordon | 51 | XLII | F |
| Defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico | 52 | XLIII | M |
| | 53 | XLIV | M |

5.1.1 Árboles genealógicos

Se exponen ocho familias (II,III, XIX, XXIV, XXVI, XXXV, XLIII,) cuya genealogía es de interés, ya bien sea por el despistaje familiar realizado a través del caso índice o por la presencia de síntomas claves en los familiares que favorecieron la confirmación diagnóstica del caso en investigación. Se adjunta en Anexo VIII la nomenclatura aplicada para la interpretación correcta del árbol genealógico. (Figuras 7 a 14). El número incluido dentro de cada individuo afecto corresponde al número de identificación asociado (ID).

Figura 7: I Árbol genealógico de la familia II

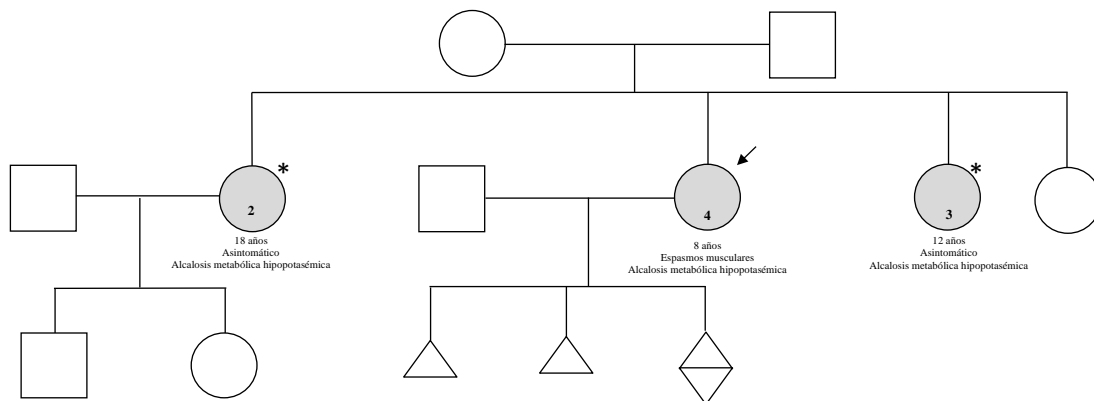


Figura 8:II Árbol genealógico de la familia XIX

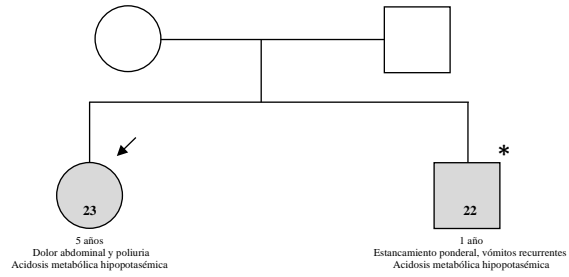


Figura 9:III Árbol genealógico de la familia III

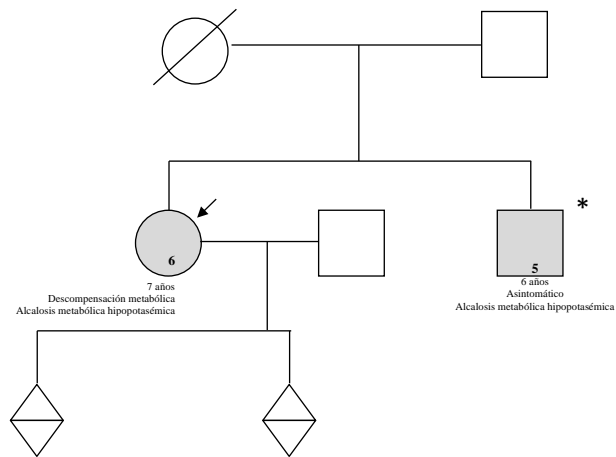


Figura 10:IV Árbol genealógico de la familia XXIV

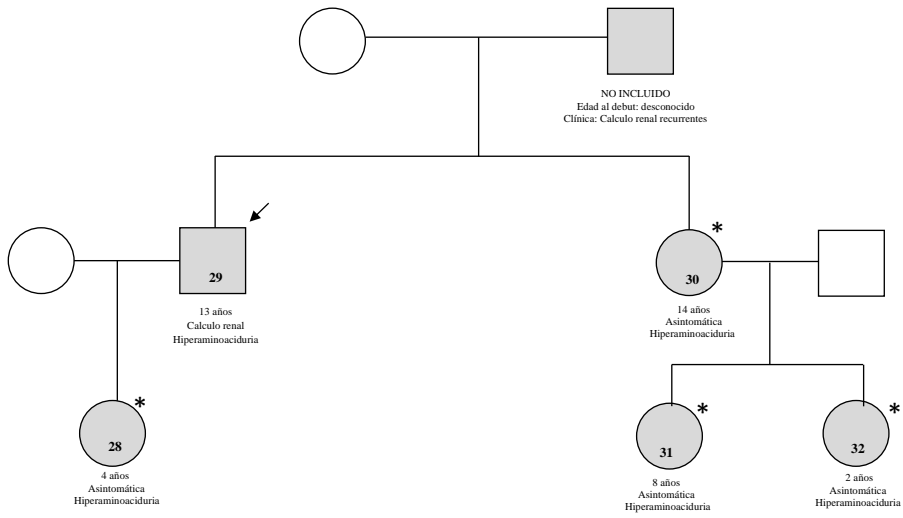


Figura 11:V Árbol genealógico de la familia XXVI

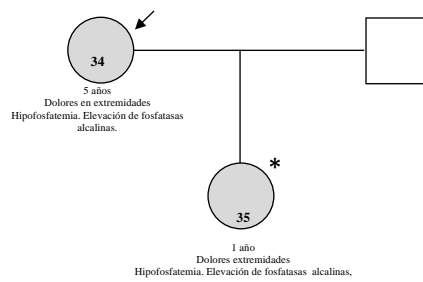


Figura 12:VI Árbol genealógico de la familia de la familia XXXV

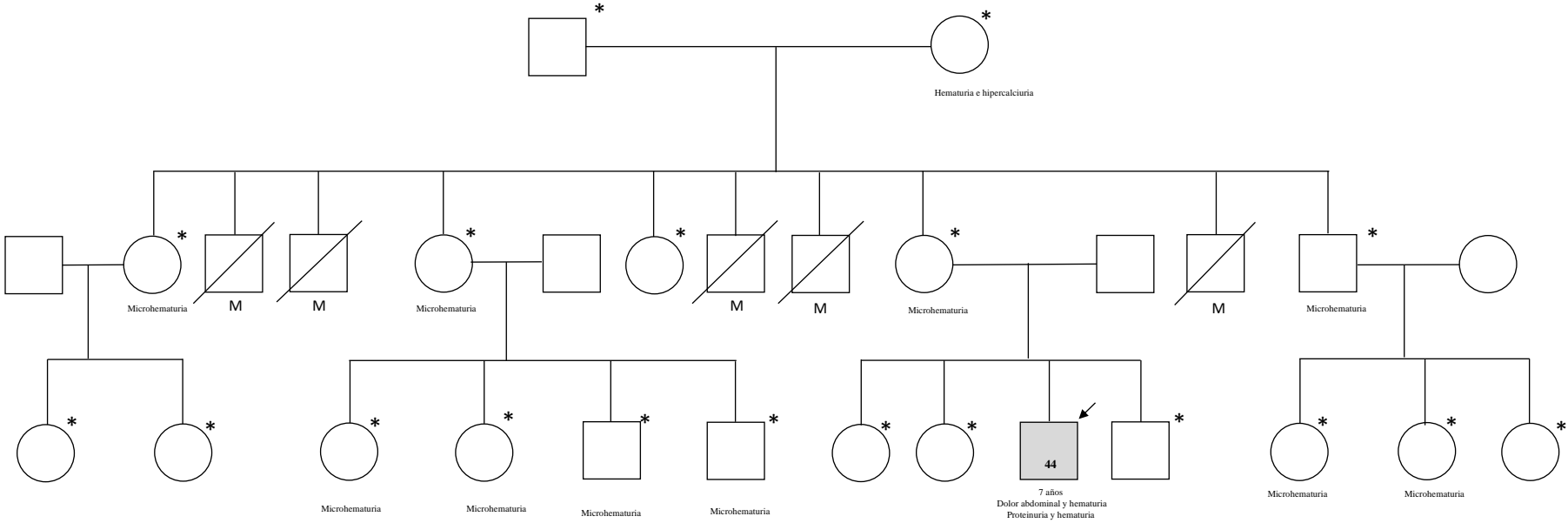
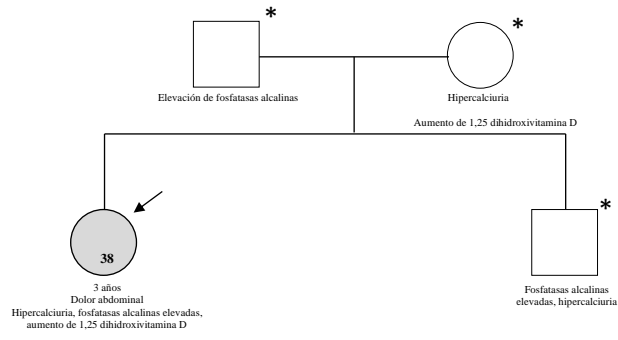


Figura 14: VIII Árbol genealógico de la familia XXVIII



5.2 PRESENTACIÓN DE LAS TUBULOPATÍAS

5.2.1 Datos epidemiológicos y clínicos al diagnóstico

La edad media (rango intercuartílico (RIQ)) de presentación de todos los desórdenes tubulares renales fue de 5,1 (1,3-8,5) años. La distribución de pacientes por grupos de edad al diagnóstico fue de 10 casos (18,9%) entre 0-1 año, de 10 casos (18,9%) entre 1-3 años , 15 casos (28,3 %) entre 4-6 años, de 8 casos (15,0%) entre 7-10 años y 10 casos (18,9%) mayores de 10 años .

Las manifestaciones clínicas aparecieron algunos meses o años antes de establecer el diagnóstico definitivo. La clínica más frecuente fueron descompensaciones metabólicas coincidiendo con procesos intercurrentes e hipocrecimiento (Tabla X).

Tabla X: Manifestaciones clínicas al debut de los pacientes estudiados

DE : desviación estándar; N.º : número de pacientes con manifestaciones clínicas sobre el total; %: porcentaje.

| Manifestaciones clínicas | Número de casos |
|--|------------------|
| | N.º de casos (%) |
| Descompensación metabólica con proceso intercurrente | 21(39,6) |
| Hipocrecimiento (<i>DE la talla < 2</i>) | 19(35,6) |
| Vómitos recurrentes | 11(20,8) |
| Poliuria | 10(18,9) |
| Dolor abdominal | 10(18,9) |
| Despistaje familiar | 11 (20,8) |
| Raquitismo y deformidades óseas | 8(15,1) |
| Astenia | 6(11,3) |
| Hallazgo casual | 5(9,43) |
| Tetania y parestesias de extremidades | 4(7,5) |
| Cólico nefrítico | 3 (5,6) |

La Tabla XI muestra las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y radiológicas agrupada por tubulopatía para aquellas con una frecuencia igual o mayor de

3. Se detallan a continuación algunos aspectos de las tubulopatías minoritarias no incluidas en la Tabla XI y en el Anexo IX.

Tabla XI: Datos clínicos, radiológicos y bioquímicos al debut agrupado por tubulopatías renales.

M:masculino; F: femenino; N.º.: número; %: porcentaje; RIQ: rango intercuartílico; FGe: filtrado glomerular estimado; ATRD: acidosis tubular renal distal; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; NC: nefrocalcinosis; LO: lesiones óseas compatibles con raquitismo; NL: nefrolitiasis o urolitiasis*: Pueden tener más de una manifestación clínica cada paciente.

| Tubulopatía N.º de casos (%) Relación M:F | Edad (años) Mediana (RIQ) | Datos | | | | |
|---|-------------------------------------|---|----------------------------------|--------------|-------------|---|
| | | Clínicos* N.º de casos (%) | Radiológicos N.º de casos (%) | | | Bioquímicos N.º de casos (%) |
| | | | NC | LO | NL | |
| Serie global 53 (100,0) 27:26 | 5,1 (1,3-8,5) | -Asintomáticos 14 (26,4) -Despistaje familiar 11 (20,7) -Despistaje casual 5(9,43) -Sintomáticos 39 (73,6) -Descompensación metabólica 21(39,6) -Talla baja 19 (35,8) | 15 (28,3) | 8 (15,1) | 3 (5,6) | |
| Síndrome de Gitelman 19 (35,8) 10: 9 | 8,5 (5,3-12,3) | -Asintomáticos 5 (26,3) -Despistaje familiar 3 (15,8) -Hallazgo casual 2 (10,5) -Sintomáticos 14(73,9) -Agudos 9 (47,4) -Descompensación metabólica en contexto de infección intestinal 9 (47,4) -Crónicos 6 (31,6) -Clínica neuromuscular: 3 (15,8) -Clínica intestinal crónica 2 (10,5) -Síncope 1(5,3) -Astenia 3 (11,1) | Ninguno | Ninguno | Ninguno | -Alcalosis metabólica 19(100,0) -Hipopotasemia 19(100,0) -Hipomagnesemia 16(84,2) -Hipocalciuria 19(100,0) -FGe disminuido 1(5,3) |
| ATRD 8 (15,0) 5:3 | 0,4 (0,3-3,7) | -Descompensación metabólica en proceso agudo 6 (75,0) -Vómitos y deshidrataciones recurrentes 4 (50,0) -Despistaje familiar 1 (12,0) -Abdominoalgia y poliuria 2 (24,0) | 8 (100) | Ninguno | 1 (12,5) | -Acidosis metabólica 8 (100,0) -Hipopotasemia 6 (75,0) -Hipercalciuria 6 (75,0) |
| Cistinuria 6 (11,3) 1:5 | 5,50 (2,3-12,3) | -Urolitiasis 1 (16,6) -Despistaje familiar 5 (83,4) | Ninguno | Ninguno | 1 (16,6) | -Hiperaminoaciduria de cistina y aminoácidos dibásicos 6 (100,0) |
| RHLX 4 (7,5) 0:4 | 3,2 (1,3-5,8) | -Deformidades óseas 4 (100,0) -Despistaje familiar 1 (25,0) | Ninguno | 4 (100,0) | Ninguno | -Fosfatasa alcalina elevadas 4 (100,0) -Hipofosfatemia 4 (100,0) |
| Cistinosis 3 (5,7) 0:3 | 2,8 (1,8-2,8) | -Descompensación metabólica en proceso agudo 3 (100) -Vómitos recurrentes y deshidratación 3 (100) | 3 (100,0) | 3 (100,0) | Ninguno | -Síndrome de Fanconi completo 3 (100) |

El fenotipo neonatal asociado a la hiperaminoaciduria condujo al diagnóstico del síndrome de Lowe. La poliuria, polidipsia y el dolor abdominal fueron los síntomas de debut de los casos de síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis y las deshidrataciones graves asociadas a vómitos recurrentes en los de diabetes insípida nefrogénica.

Cuatro casos diagnosticados, dos de síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis, un caso de síndrome de Dent y una de raquitismo hipofosfatémico hipercalciúrico, debutaron con nefrocalcinosis. Uno de los pacientes diagnosticado de enfermedad mitocondrial debutó inicialmente como un síndrome de Fanconi con lesiones óseas raquílicas compatibles y en la otra paciente se detectó una hiperaminoaciduria en el diagnóstico de extensión de un edema corneal bilateral. El caso familiar de síndrome de Gordon diagnosticado era bioquímicamente compatible, aunque estaba asintomático.

Las manifestaciones extrarrenales asociadas al debut fueron frecuentes y se resumen en el Anexo IX. El hipocrecimiento estuvo presente hasta en el 39% de los casos diagnosticados al debut, pero se analizará en el apartado correspondiente. Ocho pacientes presentaron afectación ocular: tres pacientes depósitos de cistina correspondientes a los diagnosticados de cistinosis, dos casos cataratas congénitas e hipotonía neonatal en los síndromes de Lowe, un caso de edema corneal bilateral en una de las enfermedades mitocondriales y, por último, coriorretinitis en una de las pacientes que padecía síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis y en la otra miopía y astigmatismo. Un paciente con sospecha de nefropatía hipokaliémica presentó hipotonía generalizada y un caso de diabetes insípida nefrogénica mostraba distrofia muscular grado I-III. Cuatro de los ocho pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal presentaron pérdida de audición. La tubulopatía por defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico

mostró una alopecia y eritrodermia grave generalizada de mala evolución y resistente a tratamiento.

5.2.2 Datos bioquímicos al diagnóstico

Los valores analíticos ($\bar{X} \pm DE$) más representativos al diagnóstico de las series de tubulopatías más prevalentes, mostradas en la Tabla VIII y en el Anexo IX, y XI, se detallan a continuación. Los datos correspondientes a los niños con cistinuria no se señalan ya que únicamente presentaban eliminación urinaria elevada de aminoácidos dibásicos.

- **Síndrome de Gitelman:** Gasometría venosa: pH $7,48 \pm 0,07$; bicarbonato $29,14 \pm 4,41$ mEq/L. Bioquímica sérica: sodio $137,78 \pm 1,83$ mEq/L; potasio $2,56 \pm 0,40$ mEq/l; cloro $98,13 \pm 43$ mEq/l; magnesio $1,46 \pm 0,31$ mg/dl. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de magnesio $6,38 \pm 1,93$ %; excreción fraccional de potasio $23,61 \pm 12,09$ %; cociente calcio/creatinina $0,02 \pm 0,02$ mg/mg.

- **Acidosis tubular renal distal:** Gasometría venosa: pH $7,23 \pm 0,10$; pCO₂: $30,99 \pm 13,02$; bicarbonato $12,41 \pm 3,37$ mEq/l. Bioquímica sérica: sodio $135,1 \pm 1,9$ mEq/L; potasio $2,79 \pm 0,94$ mEq/l; anión gap $13,01 \pm 5,92$; cloro $112,50 \pm 5,90$ mEq/l. Bioquímica urinaria: pH urinario mínimo: $6,81 \pm 0,38$; cociente calcio/creatinina $0,44 \pm 0,24$ mg/mg; Anión gap: $16,05 \pm 5,69$.

- **Raquitismo hipofosfatémico ligado al X:** Bioquímica sérica: fósforo $2,59 \pm 0,34$ mg/dl; calcio $9,60 \pm 0,54$ mg/dl; fosfatasa alcalina $916,12 \pm 176,01$ U/l; calcidiol $44,28 \pm 17,79$ ng/ml ; hormona paratiroidea $36,50 \pm 31$ pg/ml. Bioquímica urinaria: fosfaturia $22,27 \pm 4,73$ mg/kg/día; reabsorción tubular de fosfato $66,0 \pm 13,0$ % ; cociente calcio/creatinina $0,04 \pm 0,04$ mg/mg

- **Cistinosis:** Gasometría venosa: pH 7,34±0,01; bicarbonato 17,7±2,0mEq/l. Bioquímica sérica: sodio: 134,50± 3,28 mEq/L; potasio: 2,90 ±0,49 mEq/L; magnesio 2,19±0,1mg/dl; calcio 9,87±0,68 mg/dL; fósforo 2,50±0,62mg/dl; fosfatasa alcalina 1249,67±35,23U/l; ácido úrico 1,2±0,4mg/dl. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de potasio 33,90± 21,65; cociente calcio/creatinina 0,08±0,07mg/mg; reabsorción tubular de fosfato 56,01±22,50%; glucosuria e hiperaminoaciduria generalizada en los tres pacientes.

5.2.3 Caracterización genética de la serie

Nuestra serie fue estudiada genéticamente en más del 80% del total de pacientes diagnosticados de tubulopatías renales , siendo genéticamente resueltos un total aproximado del 75,5% (Tabla XII).

Tabla XII: Tubulopatías renales primarias. Estudio genético.

N.º: número de casos; ATRD: acidosis tubular renal distal; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; DIN: diabetes insípida nefrogénica; HHNC: hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis; RHHC: raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico; FCE: factor de crecimiento

| Tubulopatía [(N.º diagnóstico genético realizado/ N.º total de pacientes afectos de esa tubulopatía) (%)] | Diagnóstico genético definitivo [(N.º diagnóstico genético confirmatorio/ N diagnóstico genético realizado) (%)] | Hallazgos N.º de casos (%) |
|---|--|---|
| Síndrome de Gitelman 18/19 (94,7) | 18/18 (100,0) | <ul style="list-style-type: none"> • Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i>: c.1177+1G>T, <i>splicing</i>: 15(83,5) • Heterocigosis. Gen <i>SLC12A3</i>. c.2954 G >A; p.Cys985Tyr/ no segunda variante: 1(5,5) • Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i>: c.1177+1G>T, <i>splicing</i>/ c.20_21delCA p. Thr7ArgfsStop22: 1(5,5) • Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i>: c.1142C>T; p. Thr381Met / c.2982 C>A; p.Cys994Stop:1(5,5) |
| ATRD 8/8 (100,0) | 5/8 (62,5) | <ul style="list-style-type: none"> • Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i>: c.581+1G>A, <i>splicing</i>: 4(50,0) • Heterocigosis compuesta. Gen <i>ATP6V1B1</i>: c.581+1G>A, <i>splicing</i> / c.1075G>A; p.Glu330Lys: 1(12,5) • Heterocigosis. Gen <i>ATP6V0A4</i>. c.1188insA; p.Tyr 396Stop/ no segunda variante: 1(12,5) • Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i>: c.91C>T; Arg31Stop: 1(12,5) • Heterocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i>: c.1181G>A; Arg394Gln/ no segunda variante: 1 (12,5) |
| RHLX 4/4 (100,0) | 4/4 (100,0) | <ul style="list-style-type: none"> • Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i>: c.871C>T; p. Arg291Stop: 3 (75,0) • Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i>: c.1404G>C; p.Lys468Asn: 1 (25,0) |
| Cistinosis | 3/3 | <ul style="list-style-type: none"> • Homocigosis. Gen <i>CTNS</i>: indel 57 kb : 3(100,0) |

| | | |
|---|----------------|--|
| 3/3 (100,0) | (100,0) | |
| DIN 1/2 (50,0) | 1/1 (100,0) | • Homocigosis. Gen <i>AVPR2</i> : c.877T>G; p.Trp293Gly: 1 (100,0) |
| Enfermedad de Dent 2/2 (100,0) | 2/2 (100,0) | • Mutación puntual (Y140X) en el gen <i>CLCN5</i> . Familiar: 1(100,0) • Hemicigosis Gen <i>CLCN5</i> del exón 2-12. De novo o familiar: 1(100,0) |
| Síndrome de Lowe 1/2 (50,0) | 1/1 (100,0) | • Heterocigosis. Gen <i>OCRL1</i> : c.1666 A>T; p. Arg556Stop |
| HHNC 1/2 (50,0) | 1/1 (100,0) | • Homocigosis. Gen <i>CLDN19</i> : c.59G>A; p. Gly20Asp |
| Enfermedades mitocondriales 2/2 (100,0) | 2/2 (100,0) | • mitDNA. 5.6Kb Del:1 (50,0) • Heterocigosis compuesta. Gen <i>BCS1L</i> : c.355C>T (p.ARG119*) (patogénica) /c.-172G>C localizada en la zona reguladora 5'UTR (significado incierto): 1 (50,0) |
| Síndrome de Gordon 1 | 1 | • Heterocigosis. Gen <i>WNKI</i> : c.1888A>G p.E630G |
| Defecto del receptor FCE 1 | 1 | • Homocigosis. Gen <i>EGFR</i> : c.1283G>A; p.G428D |
| RHHC 1 | 1 | • Heterocigosis. Gen <i>SLC34A3</i> : c.232G>A; p.Gly78Arg / no segunda variante |

5.2.4 Tratamiento al diagnóstico

Los pacientes recibieron suplementos minerales y/o hidroelectrolíticos como tratamiento, según su tubulopatía de base (Anexo IX). Además, se instauraron tratamientos hormonales cuando fue necesario. La rhGH en caso de hipocrecimiento persistente se indicó como se detalla posteriormente en el apartado correspondiente.

Todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Gitelman se les aconsejó realizar una dieta rica en sodio y potasio. El tratamiento iónico suplementario fue como el que sigue : 68,4% (13) suplementos orales de potasio, 15,8% (3) suplementos orales de magnesio, 5,3% (1) suplementos concomitantes de potasio y magnesio. Dos pacientes no precisaron suplementos ni de potasio ni de magnesio. A ningún caso se le indicó comenzar con diurético ahorrador de potasio.

El citrato potásico fue iniciado en las siguientes tubulopatías tal y como sigue: 100% (8) pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal, 100% (2) de casos de síndrome de hipomagnesemia-hipercalcémico asociado a suplementos orales de magnesio y 16,6% (1) diagnosticados de cistinuria para alcalinizar la orina tras el primer episodio de litiasis renal.

Iniciaron sales de fosfato orales y análogos activos de vitamina D las siguientes tubulopatías tal y como sigue: 100% (4) de las niñas diagnosticadas de raquitismo hipofosfatémico ligado al X y el 100% (2) de los niños diagnosticados de síndrome de Lowe aparte de tratamiento con carnitina.

Los tres pacientes con cistinosis recibieron asimismo cisteamina oral y oftálmica como agente depletante de cistina, desde que estuvo disponible para su administración y tratamiento. Se les inició tratamiento sustitutivo del síndrome de Fanconi al igual que los casos con enfermedades mitocondriales, así como la administración de enzimas deficitarias disponibles.

La hidroclorotiazida fue indicada en las siguientes tubulopatías: un caso de diabetes insípida nefrogénica , el único caso de síndrome de Gordon y de raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico. El paciente con el defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico inició tratamiento con suplementos orales de potasio y de magnesio aparte de espironolactona, hidroclorotiazida e indometacina.

5.3 SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

5.3.1 Datos epidemiológicos y clínicos evolutivos

De la muestra inicial de 53 pacientes, 50 aportaron datos de seguimiento actualizados a fecha final del estudio a diferencia de los tres restantes, fallecidos o desaparecidos, cuyos datos proceden del último estudio actualizado.

Tabla XIII: Datos del seguimiento y de la actualidad de las tubulopatías renales de la serie estudiada

N.º: número de casos; RIQ: rango intercuartílico; FGe: filtrado glomerular estimado; ATRD: acidosis tubular renal distal; RXLH: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; X: media; DE: desviación estándar; NC: nefrocalcinosis; LO: lesiones óseas compatibles con raquitismo; NL: nefrolitiasis o urolitiasis; FGe: filtrado glomerular estimado.

| Tubulopatía N.º de casos (%) | Edad Mediana (RIQ) (años) | Tiempo Mediana (RIQ) (años) | Datos clínicos | | | | | Cumplimiento terapéutico N.º de casos (%) |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------|-------------|---|--|--|
| | | | Radiológicos N.º de casos (%) | | | Bioquímicos N.º de casos (%) | FGe (X±DE) (ml/min,1.73 ²) | |
| | | | NC | LO | NL | | | |
| Serie global 53 (100) | 22,1 (13,6-31,7) | 18,9 (6,3-24,3) | 22 (41,5) | 1 (1,9) | 8 (15,1) | -FGe<90ml/min/1,73 ² 16 (32) | 107,7± 42,5 | 44(83,0) |
| Síndrome de Gitelman 19 (35,8) | 17,6 (12,9-29,1) | 8,6 (3,0-22,1) | Ninguno | Ninguno | Ninguno | -Alcalosis Metabólica 19 (100,0) -Hipopotasemia 19 (100,0) -Hipomagnesemia 17(89,5) -FGe<90ml/min/1,73 ² 2 (11) | 125,2± 28,8 | 12(63,1) |
| ATRD 8 (15,0) | 23,7 (16,7-33,2) | 20,6 (15,6-32,9) | 8 (100,0) | Ninguno | 4(50,0) | -Acidemia 5(62,5) -Hipobicarbonetemia 2(25,0) -Normocalciuria 7(87,5) -FGe<90ml/min : 4 (50) | 106,0± 45,9 | 8(100) |
| Cistinuria 6 (11,3) | 24,8 (16,9-37,9) | 20,3 (16,6-25,7) | Ninguno | Ninguno | 2(33,3) | -FGe<90ml/min : 2 (33) | 88,6±3 8,6 | 6(100) |
| RHLX 4 (7,5) | 39,2 (27,8-46,8) | 36,1 (26,7-41,1) | 3(75,0) | Ninguno | Ninguno | -Elevación de fosfatasas alcalinas 0(0,0) -Hipofosfatemia 3 (75,0) -FGe<90ml/min :0 (0) | 128,1± 12,5 | 4(100) |
| Cistinosis 3 (5,7) | 26,2 (17,5-32,3) | 23,4 (15,8-29,4) | 3 (100,0) | Ninguno | Ninguno | -FGe<90ml/min :2 (66) | 73,6±3 9,1 | 3(100) |

El primer caso diagnosticado de síndrome de Lowe falleció en un accidente de tráfico, el segundo diagnosticado de síndrome de Gitelman por causas desconocidas, y el tercero con síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria nefrocalcinosis el seguimiento se perdió al ser alta de nuestra unidad a los 18 años. En la Tabla XIII y en el Anexo X y XI se muestran datos sobre el seguimiento de las tubulopatías.

Uno de cada seis pacientes presentó descompensaciones metabólicas agudas que precisaron ingresos hospitalarios y/o atención en urgencias con tratamiento iónico intravenoso. Se detalla a continuación agrupado por tubulopatía: un caso diagnosticado de síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis que desarrolló insuficiencia renal aguda con necesidades de terapia renal sustitutiva transitoria ; dos pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal; seis casos que padecían síndrome de Gitelman y desarrollaron cuadros de hipopotasemia severa en el contexto de episodios de gastroenteritis aguda y/o asma tratada con salbutamol. Una de ellas, presentó un cuadro clínico muy grave con parálisis musculares generalizadas junto a una enfermedad tiroidea activa descompensada concomitante. Tras su hallazgo, inició tratamiento con yodo radiactivo y alterno de metimazol y/o hormona tiroidea sustitutiva. La segunda presentó en una de las ocasiones una encefalopatía hipomagnesémica grave con posterior diagnóstico de hipotiroidismo activo con mal control. Un paciente con síndrome de Fanconi por enfermedad mitocondrial presentó varias crisis de hipokaliemia, rabdomiólisis secundaria y fallo renal agudo por mala adherencia al tratamiento sustitutivo desarrollando raquitismo transitorio.

Tres de los pacientes con síndrome de Gitelman tuvieron síncope de causa no filiada de repetición sin haber realizado consulta en el servicio de cardiología.

Nueve enfermos tuvieron episodios de cólicos nefríticos y/o cálculos renales tal y como sigue: cinco pacientes con acidosis tubular renal distal; dos pacientes diagnosticados de cistinuria; una paciente con diagnóstico raquitismo hipofosfatémico hipercalcúrico; un caso con síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria nefrocalcinosis y el paciente que padecía una enfermedad de Dent. Tres enfermos (dos con cistinuria y un caso de enfermedad de Dent) requirieron intervenciones quirúrgicas para exéresis de cálculos renales.

Seis pacientes con acidosis tubular renal distal presentaron sordera neurosensorial en el último seguimiento, cinco en edad preescolar, portando audífonos cinco de ellos. Ninguno de los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X presentó hipoacusia. Los tres pacientes diagnosticados con cistinosis presentaron cristales de cistina en la córnea con pérdida de la agudeza visual. Los dos casos de síndrome de Lowe fueron operados de cataratas congénitas. Las alteraciones asociadas al síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis fueron la coriorretinitis y la miopía-astigmatismo que presentaron un empeoramiento durante su seguimiento.

Un caso de cistinosis requirió ser intervenido por tórax en quilla y por elongaciones de miembros inferiores. Dos mujeres con raquitismo hipofosfatémico ligado al X desarrollaron espolones calcáneos y una fue sometida a cirugía para corrección de problemas ortopédicos.

Las alteraciones tiroideas estuvieron presentes de manera precoz en los pacientes diagnosticados de cistinosis. Sólo uno de ellos refería disminución del tamaño testicular y de la fuerza muscular que se encontró pendiente de ampliación de estudios. Otras alteraciones bioquímicas relacionados con factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia o la hiperuricemia o la obesidad estuvieron presentes en once pacientes.

En catorce pacientes se constataron trastornos adaptativos, depresión y/o ansiedad. Los problemas relacionados con la piel y el pelo estuvieron presentes en cuatro pacientes de etiología múltiple. Una paciente diagnosticada de enfermedad mitocondrial desarrolló sordera y desmielinización del sistema nervioso a nivel supratentorial, tronco y diencéfalo, ptosis palpebral bilateral con oftalmoparesia externa parcial. Los pacientes con síndrome de Lowe presentaron un retraso madurativo franco con crisis epilépticas asociadas.

5.3.2 Datos bioquímicos en el último control

Se detallan a continuación valores bioquímicos ($\bar{X} \pm DE$) de los grupos detallados en el último seguimiento mostradas en la Tabla VIII y en el Anexo XI. En los pacientes con diagnóstico de cistinuria, no se realizaron estudios rutinarios de aminograma en orina.

-Síndrome de Gitelman: Gasometría venosa: pH $7,43 \pm 0,05$; bicarbonato $28,88 \pm 2,10$ mEq/L; Bioquímica sérica: sodio: $140,00 \pm 2,29$ mEq/l; potasio $2,88 \pm 0,37$ mEq/l; cloro $96,87 \pm 3,54$ mEq/l; magnesio $1,42 \pm 0,33$ mg/dL. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de magnesio $7,18 \pm 4,08\%$; excreción fraccional de potasio $15,31 \pm 10,60\%$; cociente calcio/creatinina $0,01 \pm 0,01$ mg/mg.

-Acidosis tubular renal distal: Gasometría venosa pH $7,34 \pm 0,03$; pCO₂: mm Hg: $49,33 \pm 6,79$; bicarbonato $23,09 \pm 2,69$ mEq/L; Bioquímica sérica: sodio: $141,01 \pm 2,00$ mEq potasio $4,16 \pm 0,23$ mEq/l; cloro $103,75 \pm 2,96$ mEq/l; anión gap $18,70 \pm 3,16$. Bioquímica urinaria: anión gap $64,25 \pm 27,42$; cociente urinario calcio/creatinina $0,15 \pm 0,05$ mg/mg.; excreción fraccional de potasio: $19,58 \pm 7,03$; excreción fraccional de cloro: $1,10 \pm 0,57$;

-Raquitismo hipofosfatémico ligado al X: Bioquímica sérica: fósforo $2,46 \pm 1,03$ mg/dL; calcio $9,57 \pm 0,63$ mg/dL; fosfatasa alcalina $174,01 \pm 149,89$ U/L; calcidiol $44,42 \pm 9,88$ ng/ml; hormona paratiroidea $95,00 \pm 45,61$ pg/ml; Bioquímica urinaria:

reabsorción tubular de fosfato $78,39 \pm 19,94$ %; cociente calcio/creatinina $0,05 \pm 0,04$ mg/mg.

- **Cistinosis:** Gasometría venosa: pH $7,40 \pm 0,03$; bicarbonato $26,3 \pm 0,49$ mEq/l. Bioquímica sérica: sodio $140,67 \pm 2,52$ mEq/L; potasio $3,53 \pm 0,72$ mEq/L; magnesio $1,94 \pm 0,29$ mg/dl; calcio $9,74 \pm 0,50$ mg/dL; fósforo $3,23 \pm 0,61$ mg/dl; fosfatasa alcalina $242,00 \pm 314,39$ U/l; ácido úrico $4,56 \pm 2,64$ mg/dl ; niveles intraleucocitaria de cistina $6,67 \pm 2,6$; Bioquímica urinaria: Excreción fraccional de ácido úrico $37,31 \pm 34,38$; excreción fraccional de potasio $21,20 \pm 15,72$; reabsorción tubular de fosfato $61,06 \pm 9,49$ %; cociente calcio/creatinina $0,10 \pm 0,17$ mg/mg; cociente proteínas/creatinina $2,23$ mg/mg.

5.3.3 Hallazgos radiológicos detallados evolutivos

Se detallan a continuación los hallazgos radiológicos más relevantes al diagnóstico y en el último seguimiento.

Tabla XIV: Hallazgos radiológicos al diagnóstico y en el último seguimiento de la serie estudiada

N.º: número; ATRD: acidosis tubular renal distal; HHNC: Hipomagnesemia primaria familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; DIN: diabetes insípida nefrogénica; RHHC: raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia. *En los grupos de tubulopatías que el número sea menor de 2, se omiten los porcentajes.

| Tubulopatía | Hallazgos ecográficos evolutivos | |
|-----------------------------------|--|--|
| | Al diagnóstico | En el último seguimiento |
| N.º de casos | N.º de casos (%) | N.º de casos (%) |
| Síndrome de Gitelman 19 | <ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos anormales reseñables 16 (84,2) Pobre diferenciación cortico medular con áreas hiperecogénicas de la cortical 2 (10,5) Ureterohidronefrosis unilateral grado III e hipoplasia renal izquierda 1 (5,3) | <ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos anormales reseñables 15(78,9) Quiste medular 2 (10,5) Pobre diferenciación cortico medular con áreas hiperecogénicas de la cortical 1 (5,3) Ureterohidronefrosis unilateral grado II unilateral y atrofia renal homolateral 1 (5,3) |
| ATRD 8 | <ul style="list-style-type: none"> Nefrocalcinosis 8 (100,0) | <ul style="list-style-type: none"> Nefrocalcinosis 8 (100,0) Quistes renales 3 (37,5) Cálculos renales 4 (50,0) Ureterohidronefrosis derecha 1 (12,5) |
| RHLX 4 | <ul style="list-style-type: none"> Sin hallazgos anormales reseñables 4 (100,0) | <ul style="list-style-type: none"> Nefrocalcinosis 3 (75,0) Sin hallazgos anormales reseñables 1(25,0) |
| Cistinosis 3 | <ul style="list-style-type: none"> Nefrocalcinosis 3 (100,0) | <ul style="list-style-type: none"> Riñones nativos atróficos. Injertos renales con buena situación en FID 2 (66,6) Nefrocalcinosis, leve ectasia pielocalicial bilateral, aumento de la ecogenicidad de la corteza renal 1(33,3) |

| | | | |
|---------------------|--|---|--|
| | Cistinuria 6 | <ul style="list-style-type: none"> • Sin hallazgos anormales reseñables 5(83,3) • Litiasis 1 (16,6) | <ul style="list-style-type: none"> • Mínima ureterohidronefrosis derecha en relación con litiasis en región distal uréter derecho. Litiasis en pelvis renal derecha. Uretritis, Riñón izquierdo atrófico con quistes 1 (16,6) • Litiasis en grupo calicial derecho superior1 (16,6) • Sin hallazgos reseñables 4 (66,6) |
| | DIN 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Ureterohidronefrosis • Sin hallazgos anormales reseñables | <ul style="list-style-type: none"> • Desconocido • Desconocido |
| | Enfermedad de Dent 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Nfrocalcinosis • Urolitiasis | <ul style="list-style-type: none"> • Nfrocalcinosis • Riñón izquierdo atrófico. Riñón derecho pequeño con cortical hiperecogénica con quistes |
| | Síndrome de Lowe 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Sin hallazgos anormales reseñables | <ul style="list-style-type: none"> • Riñones atróficos con pérdida de diferenciación corticomedular. Quistes renales bilaterales • Riñones con pequeños focos ecogénicos |
| | HHNC 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Nfrocalcinosis | <ul style="list-style-type: none"> • Nfrocalcinosis. Riñones pequeños con buena diferenciación corticomedular • Nfrocalcinosis |
| | Enfermedades mitocondriales 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Sin hallazgos anormales reseñables | <ul style="list-style-type: none"> • Riñones de tamaño menor de los normal y nefrocalcinosis. Pólipos vesicales biliares • Desconocido |
| Tubulopatías únicas | Síndrome de Gordon 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Sin hallazgos reseñables | <ul style="list-style-type: none"> • Leve ectasia pielocalicial derecha e izquierda. |
| | Defecto del receptor del FCE 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Nfromegalia y mala diferenciación corticomedular | <ul style="list-style-type: none"> • Nfromegalia y mala diferenciación corticomedular |
| | RHHC 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Nfrocalcinosis | <ul style="list-style-type: none"> • Litiasis bilateral y nefrocalcinosis |

5.3.4 Tratamientos y cumplimiento terapéutico en el último control

La adherencia terapéutica fue adecuada para el 83% (44) de la muestra con peores índices de cumplimiento para los casos diagnosticados de síndrome de Gitelman. En la Tabla XIII puede observarse, los porcentajes de cumplimiento terapéutico del resto de las tubulopatías.

En el Anexo X , se detallan los tratamientos médicos utilizados para cada paciente.

El tratamiento sustitutivo es sales de potasio y de magnesio estuvo prescrito para un 89,47%(17) y un 63,1% (12) respectivamente. Un caso había recibido rofecoxib de manera transitoria durante seis años. Cuatro pacientes (tres adultos y un pediátrico) habían comenzado tratamiento con diurético ahorrador de potasio. En un caso, se había añadido indometacina. Dos pacientes no tenían prescrita ningún tratamiento sustitutivo.

El citrato potásico estaba siendo administrado para los pacientes con acidosis tubular renal distal. Dos pacientes diagnosticados de cistinuria y debido a las múltiples y recurrentes litiasis renales iniciaron alfa-mercaptopropionilglicina. Las tres pacientes adultas en seguimiento con raquitismo hipofosfatémico ligado al X han seguido tratamiento con análogos de vitamina D y fosfatos orales a dosis variable; mientras que la paciente pediátrica había comenzado el anticuerpo monoclonal anti-FGF-23. Los tres pacientes diagnosticados de cistinosis seguían el tratamiento con cisteamina oral y oftalmológico con adecuada tolerancia para el oral y menor para el oftalmológico.

Uno de los pacientes pediátricos diagnosticados de enfermedad de Dent inició tratamiento con un diurético ahorrador de potasio y ramipril por persistencia de proteinuria glomerular y tubular en rango nefrótico. El otro paciente estuvo con sales de fosfato hasta su transferencia a servicio de adultos. En el servicio de adultos debido a su fallo renal progresivo requirió de manera progresiva: candersatán por hipertensión e hidroclorotiazida por alteraciones metabólicas, suplementos de sulfato ferroso por anemia secundaria, estatina por hiperlipidemia y suplementos de vitamina D activa por encontrarse en un estadio renal crónico avanzado.

La hidroclorotiazida se mantuvo en el caso de diabetes insípida nefrogénica, síndrome de Gordon y raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico

5.3.5 Datos somatométricos desde el diagnóstico hasta el último control

La talla media de los pacientes al diagnóstico (N=53) fue de -1,56 (1,79) DE con un mínimo de -4,31 y un máximo de 1,72. Teniendo en cuenta el género, para el femenino -1,18(1,11) y para el masculino -1,81(2,04). Presentaron hipocrecimiento al debut (DE talla < 2) un 35,8% (19 pacientes). La talla se encontraba entre -1 y -2 DE en el 28,3 % (15 pacientes) y entre 1 y 2 DE en el 7,54% (4 pacientes).

La DE media de la talla de los pacientes en el último seguimiento (N=53) fue de -1,13±1,55 con un mínimo de -4,73 y un máximo de 3,03. Teniendo en cuenta el género, para el femenino -0,62(1,11) y para el masculino -1,63(1,73). Presentaron hipocrecimiento en la última consulta un 26,9% (14 pacientes) de la muestra. La talla se encontraba entre -1 y -2 DE en el 28,3% (15 pacientes) y entre 1 y 2 DE en el 1,8% (1 pacientes).

A continuación, se muestra la Tabla XV, con valores detallados de crecimiento al diagnóstico y en el último seguimiento por tubulopatía.

Tabla XV: Tubulopatías primarias. Crecimiento

X: media; DE: desviación estándar; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; ADTR: acidosis distal tubular renal; RHLX: raquitismo hiposfático ligado al X.

| Tubulopatía | Al diagnóstico | | Último seguimiento | | Tratamiento con rhGH (%) |
|-----------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------------------|
| | Hipocrecimiento (%) | Talla (X±DE) | Hipocrecimiento (%) | Talla (X±DE) | |
| Serie global | 19/53 (35,8) | -1,56±1,79 | 14/52 (26,9) | -1,13±1,55 | 7/53 (13,2) |
| Síndrome de Gitelman | 5/19 (26,3) | -1,21±1,45 | 3/19 (15,8) | -0,86±1,44 | 1/19 (5,3) |
| ATDR | 4/8(50,0) | -2,07±2,72 | 3/8 (37,5) | -0,60±2,07 | 1/8 (12,5) |
| Cistinuria | 0/0 (0,0) | -0,43±0,90 | 0/0 (0,0) | -0,20±0,20 | 0/6 (0,0) |
| RHLX | 3/4 (75,0) | -2,8±0,85 | 2/4 (50,0) | -1,71±0,53 | 1/4 (25,0) |
| Cistinosis | 3/3 (100,0) | -2,67±0,83 | 3/3 (100,0) | -2,28±1,08 | 3/3 (100,0) |

La Tabla XVI muestra detalles de los pacientes tratados con rhGH.

Tabla XVI: Utilización de la hormona de crecimiento humana recombinante detallado

ID: número de identificación; rhGH: hormona de crecimiento recombinante humana; ADTR: acidosis distal tubular renal; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X.

| ID | Tubulopatía renal | Motivo inicio rhGH | Inicio rhGH | Duración rhGH | Pre rhGH | | Post rhGH | |
|----|-------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|------------|-------|------------|-------|
| | | | | | Talla (cm) | DE | Talla (cm) | DE |
| 18 | Síndrome de Gitelman | Déficit de GH aislado | 13 años y 3 meses | 6 meses-actualidad | 132,4 | -2,7 | 136,5 | -3,1 |
| 26 | ADTR | Uso compasivo | 8 años | 6 años | 112,6 | -3,1 | 165,6 | -1,9 |
| 37 | RHLX | Uso compasivo | 8 años | 2 años y 1 mes | 117,5 | -2,3 | 150,7 | -2,2 |
| 39 | Cistinosis | Ensayo clínico | 12 años y 1 mes | 1 año y 0 meses | 118,0 | -4,2 | 125 | -4,4 |
| | | Uso compasivo | 19 años y 2 meses | 1 año y 4 meses | 147,0 | -4,8 | 144 | -3,5 |
| 40 | Cistinosis | Enfermedad renal crónica | 6 años y 8 meses | 2 años y 2 meses | 108,2 | -2,27 | 124 | -1,06 |
| 41 | Cistinosis | Uso compasivo | 5 años y 6 meses | 2 años-actualidad | 99,0 | -2,8 | 118 | -2,4 |
| 46 | Enfermedad mitocondrial | Uso compasivo | 12 años y 10 meses | 2 años y 7 meses | 144,2 | -2,1 | 166,9 | -1,6 |

La talla final media expresada como $X \pm DE$ en cm para los 31 pacientes adultos de toda la serie fue $166,2 \pm 10,5$ cm y $158,7 \pm 6,9$ cm y, la genética de $170,2 \pm 6,39$ cm y $161,5 \pm 5,3$ cm para varones y mujeres respectivamente. La comparación de la talla final alcanzada en cada grupo de pacientes en relación con la genéticamente determinada fue como sigue: síndrome de Gitelman, 9 pacientes, talla final $171,4 \pm 12,6$ cm y $159,4 \pm 3,9$ cm para varones y mujeres vs talla genética correspondiente de $172,9 \pm 7,2$ cm y $163,6 \pm 2,6$ cm, respectivamente; acidosis tubular renal distal, 6 pacientes, talla final $163,0 \pm 2,5$ cm y $166,7 \pm 5,3$ cm para varones y mujeres vs talla genética correspondiente de $164,4 \pm 3,3$ cm y $161,0 \pm 9,2$ cm, respectivamente; raquitismo hipofosfatémico ligado al X, 3 mujeres, talla final $152,6 \pm 2,2$ cm vs talla genética estimada de $158,8 \pm 1,4$ cm.

Las siguientes gráficas desde la Figura 15 hasta la 29 muestran la evolución detallada de cada paciente durante el seguimiento agrupados por tubulopatías y por sexo.

Figura 15: Curva de crecimiento de los pacientes masculinos con síndrome de Gitelman.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

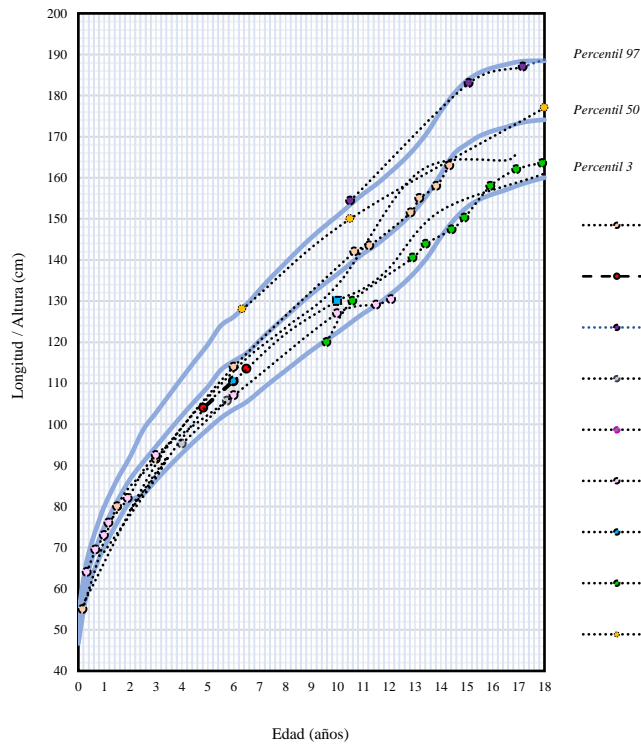


Figura 16: Curva de crecimiento de los pacientes femeninos con síndrome de Gitelman.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

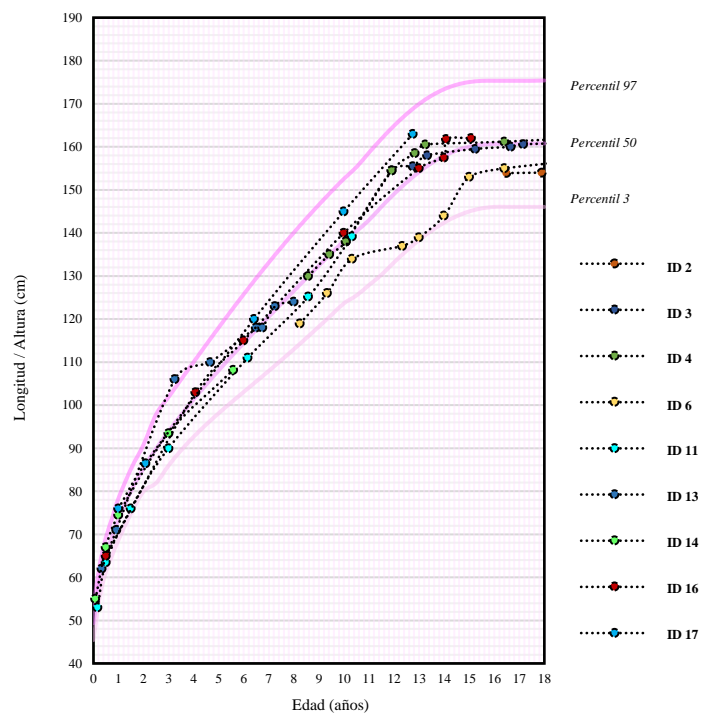


Figura 17: Curva de crecimiento de los pacientes masculinos con acidosis tubular renal distal.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

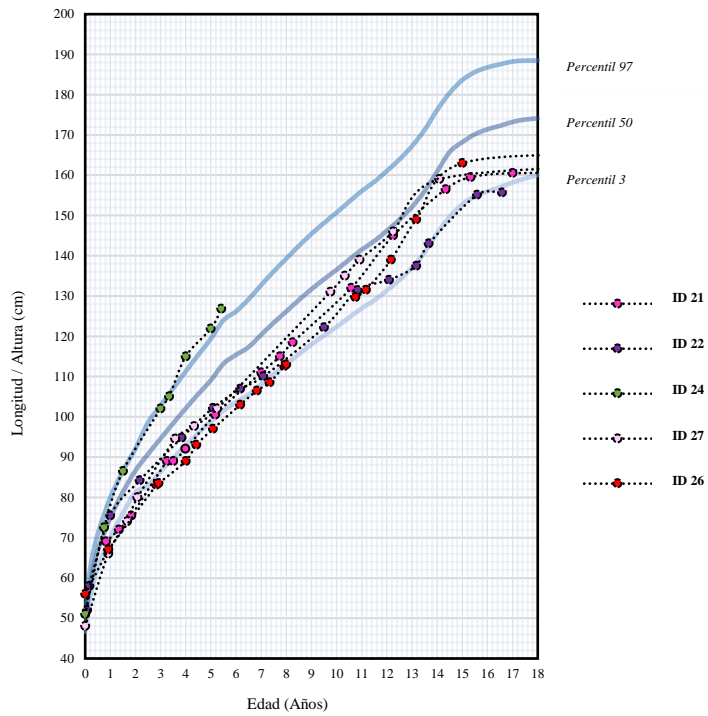


Figura 18: Curva de crecimiento de los pacientes femeninos con acidosis tubular renal distal.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

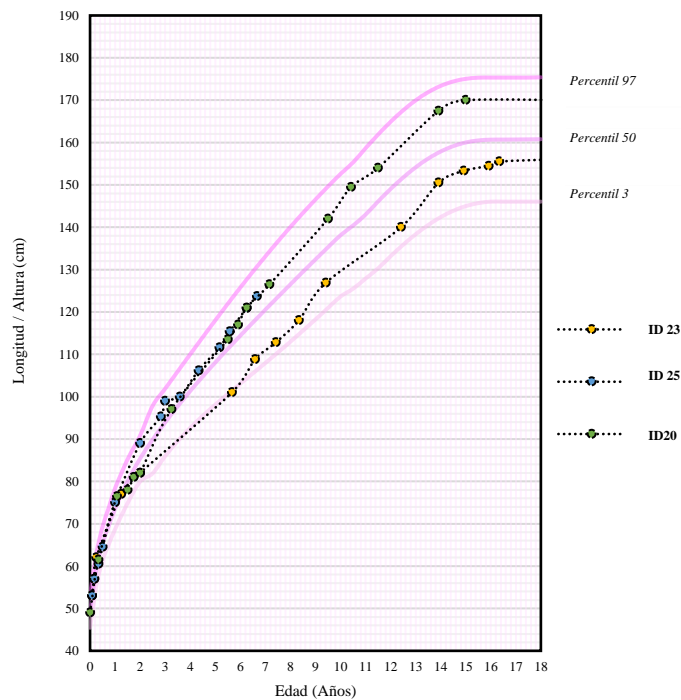


Figura 19: Curva de crecimiento de los pacientes femeninos con cistinuria.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX

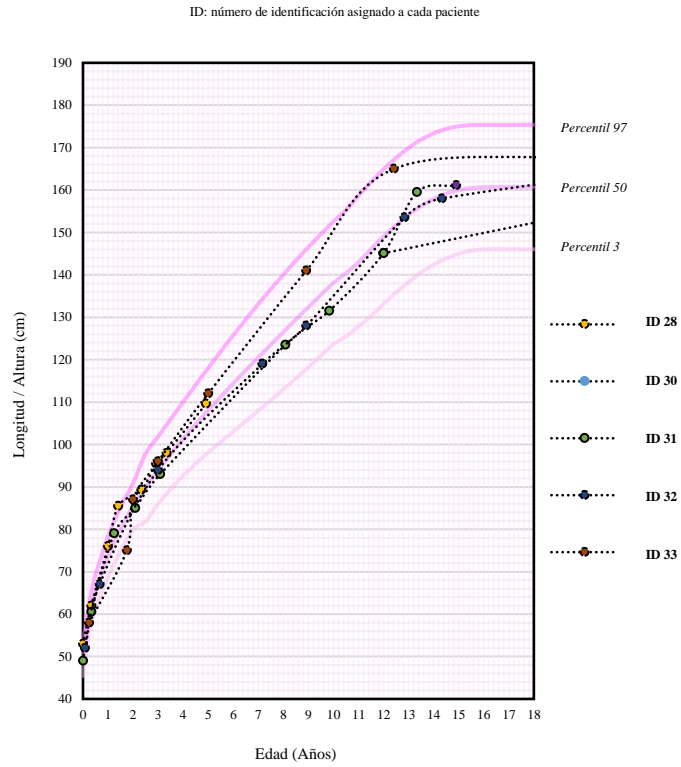


Figura 20: Curva de crecimiento de los pacientes masculinos con síndrome de Dent y enfermedad de Lowe.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

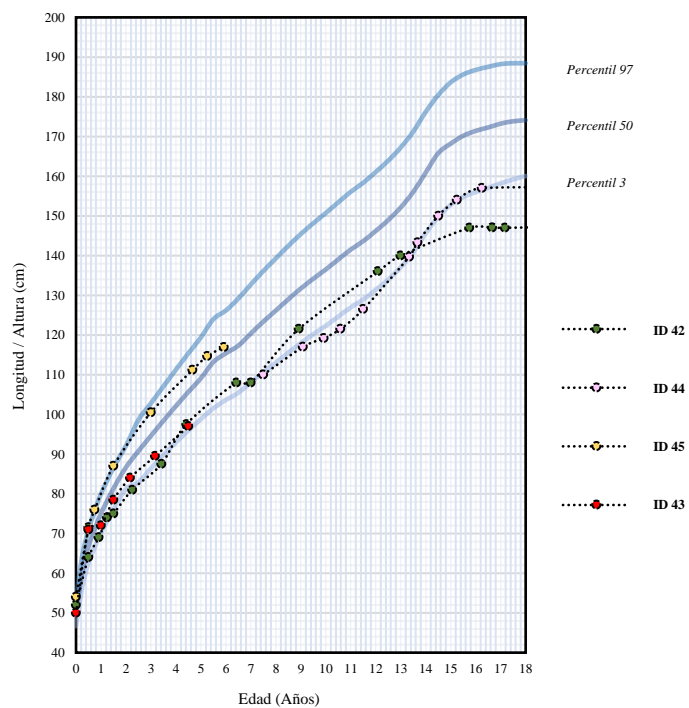


Figura 21: Curva de crecimiento del paciente masculino con cistinuria.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

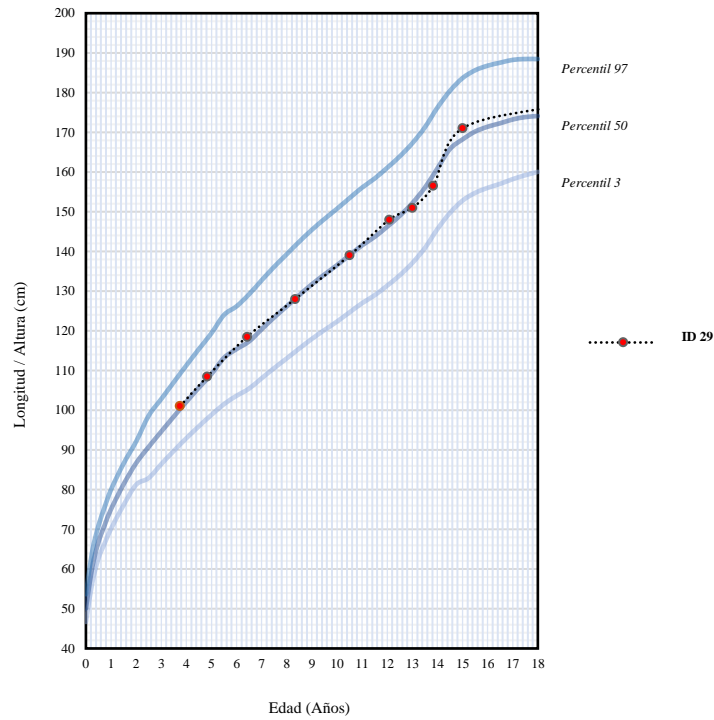


Figura 22: Curva de crecimiento de los pacientes femeninos con raquitismo hipofosfatémico.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

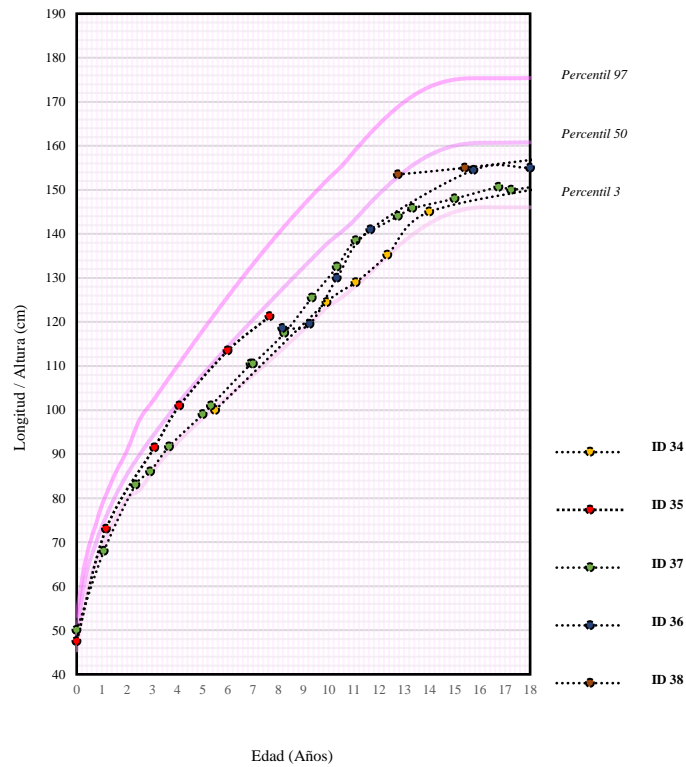


Figura 23: Curva de crecimiento de los pacientes masculinos con cistinosis.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

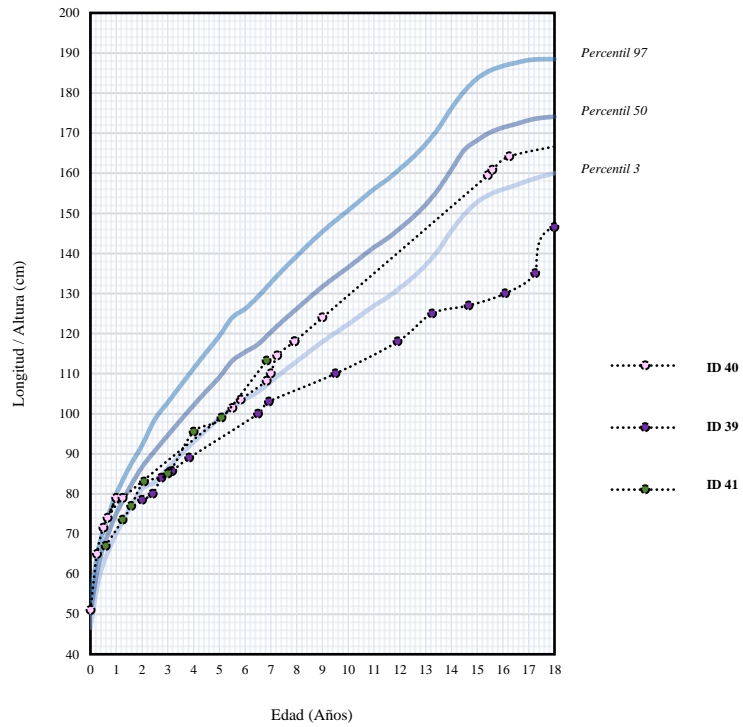


Figura 24: Curva de crecimiento de los pacientes femeninos con síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-nefrocalcinosis.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

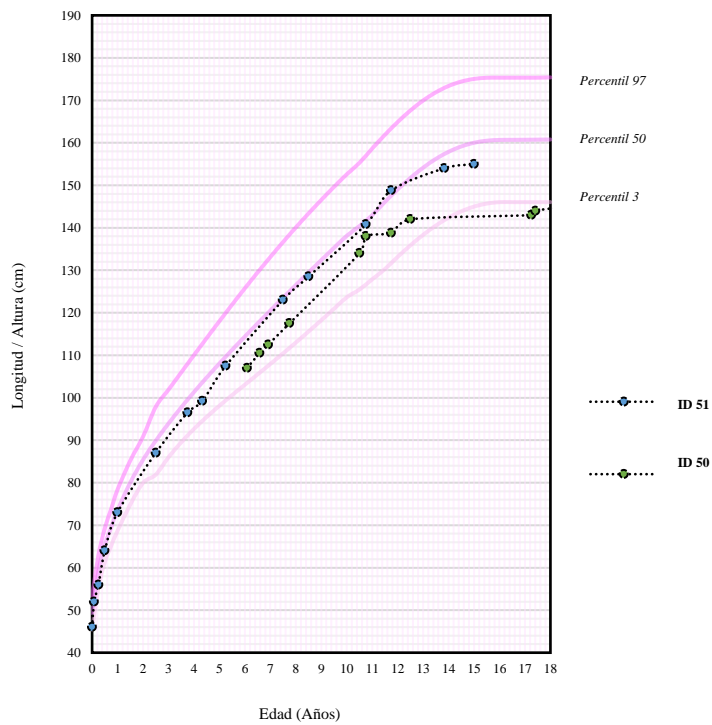


Figura 25: Curva de crecimiento del paciente masculino con enfermedad mitocondrial.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

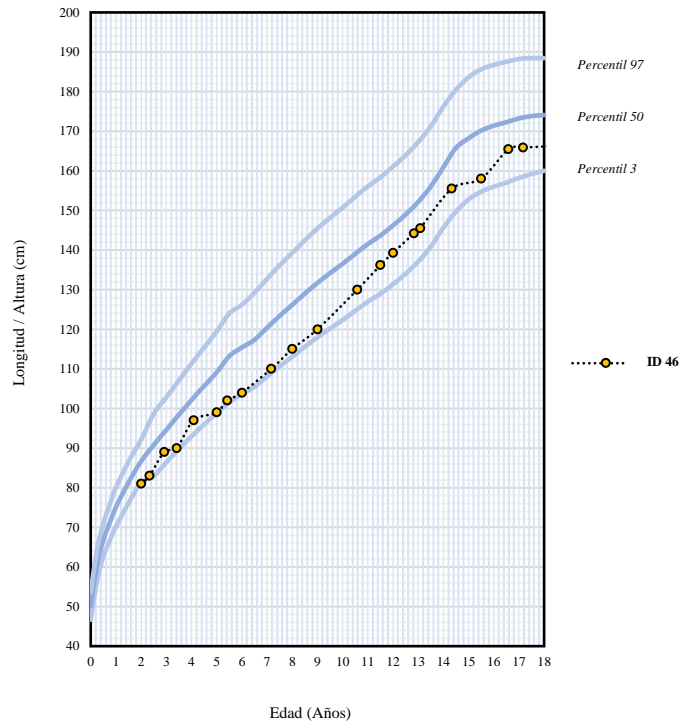


Figura 26: Curva de crecimiento de los pacientes masculinos con diabetes insípida nefrogénica.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

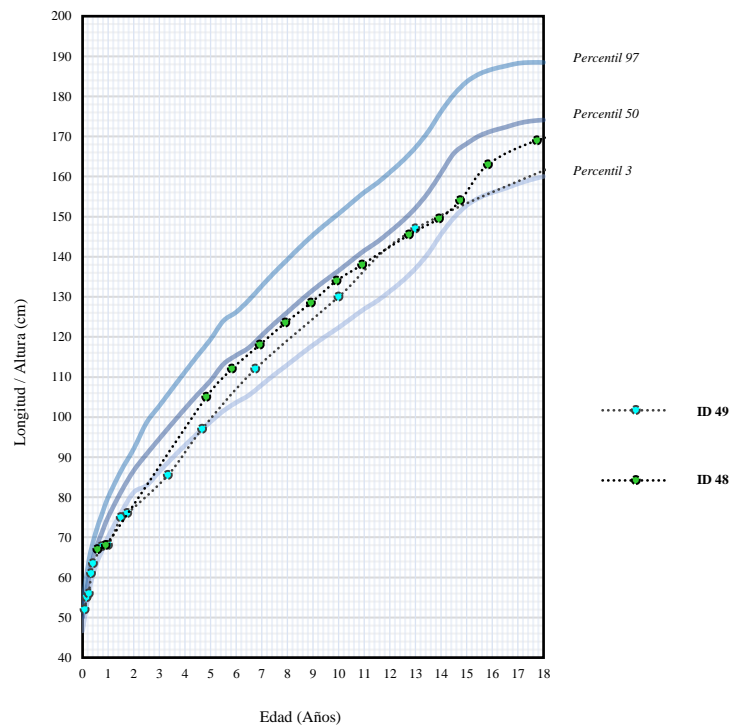


Figura 27: Curva de crecimiento de la paciente femenina con enfermedad mitocondrial.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX.

ID: número de identificación asignado a cada paciente

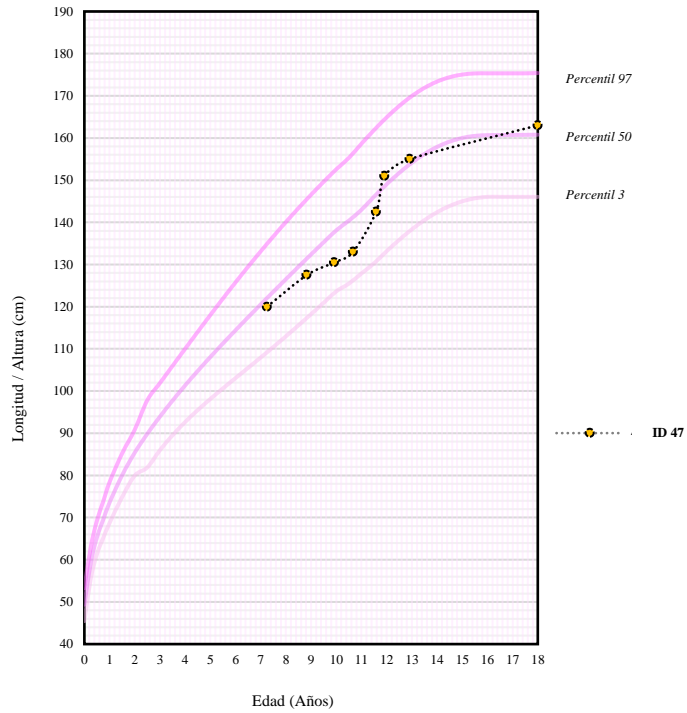


Figura 28: Curva de crecimiento de los pacientes masculino con defecto del receptor del FCE.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX. ID: número de identificación asignado a cada paciente

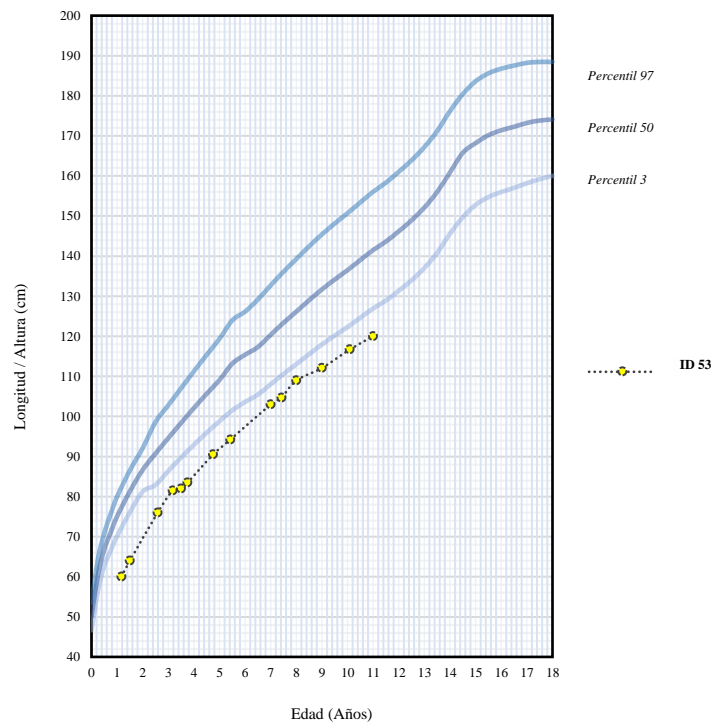
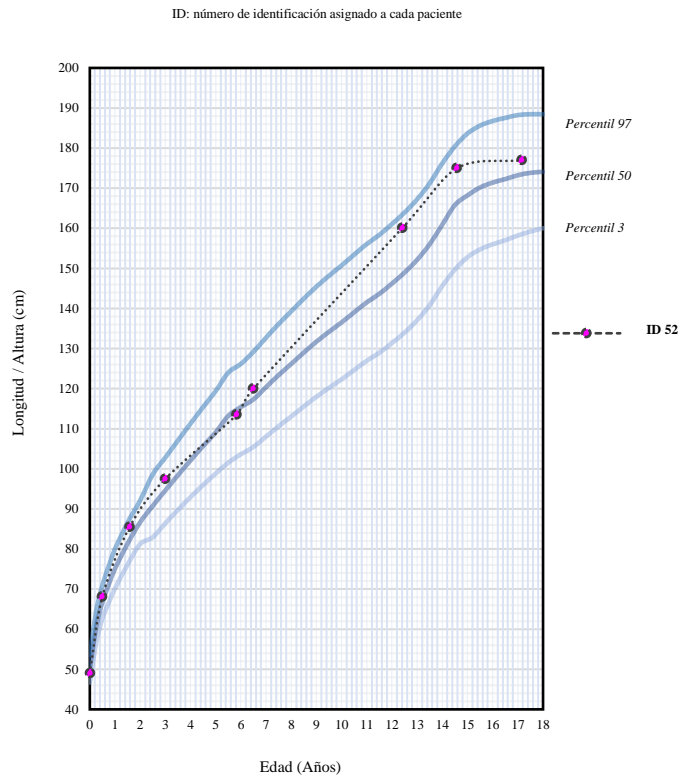


Figura 29: Curva de crecimiento del paciente masculino con síndrome de Gordon.

Un código de color y línea ha sido asignado a cada paciente, con su identificación numérica correspondiente asignado en Tabla IX



5.3.6 Evolución de la función renal glomerular de las tubulopatías

En la Tabla XIII se muestra los valores medios de FGe a nivel global y agrupado por tubulopatía y en el Anexo X se detallan los valores de FGe de manera individualizada.

Al debut, solamente dos pacientes presentaron un FGe disminuido mientras que durante su seguimiento, en 16 pacientes (32%) se objetivó un FGe $<90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ y la mitad tuvieron episodios de daño renal agudo. Ocho enfermos tuvieron un FGe entre 60-89 $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (2 casos de síndrome de Gitelman, 3 casos de acidosis tubular renal distal, 1 caso de raquitismo hipofosfatémico hipercalcémico, 1 caso de enfermedad mitocondrial y 1 caso síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-nefrocalcinosis), cuatro entre 30-

59 ml/min/1,73m² (1 caso de acidosis tubular renal distal, 1 caso de síndrome de Lowe, 2 casos de cistinurias), uno entre 16-29 ml/min/1,73m² (1 caso síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis), y tres menores de 16 ml/min/1,73 m² (1 caso de enfermedad de Dent, 2 casos de cistinosis). Dos pacientes con cistinosis habían sido trasplantados por fracaso renal terminal y el caso de enfermedad de Dent se encontraba en lista de trasplante renal.

Se explica a continuación de manera individualiza la evolución renal de los pacientes con interés. La primera gráfica (Figura 30) muestra una paciente diagnosticada de síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria nefrocalcinosis a los seis años de edad con tratamiento con citrato potásico y sales de magnesio que desarrolló una disminución progresiva del FGe a partir de los 10 años edad. Realizó un daño renal agudo secundario a un episodio de deshidratación aguda con necesidad temporal de diálisis peritoneal. Tras ello, presentó un descenso progresivo del FGe con complicaciones asociadas coincidencia con múltiples episodios de litiasis renal. A fecha de cierre de esta investigación, su estado actual es desconocido, pero en el último seguimiento su FGe se encontraba en torno a 14 ml/min/1,73m². La segunda gráfica (Figura 31) detalla la evolución renal del diagnosticado con enfermedad de Dent a los seis años que se mantuvo estable hasta la adolescencia, desde cuando sufrió un deterioro del FGe que fue progresivo. Ha iniciado apenas hace unos meses del cierre de este proyecto diálisis peritoneal domiciliario previa inclusión en lista de trasplante renal. La gráfica tercera (Figura 32) exhibe la evolución

renal de uno de los pacientes con cistinosis. Comenzó con tratamiento con cisteamina y sustitutivo. Su primer trasplante renal de cadáver fue a los veinte años colocándose antes catéter de diálisis peritoneal, pero sin llegar a utilizarse por realizarse el trasplante renal de cadáver previamente. Como única complicación ha desarrollado un linfoma difuso de células grandes tipo B secundaria a la inmunosupresión. En cuarto lugar, el diagnosticado de síndrome de Fanconi primario (Figura 33). A los 18 años, fue diagnosticado de enfermedad mitocondrial coincidiendo con múltiples transgresiones del tratamiento médico que le hacían ingresar en el hospital por requerimiento metabólicos intravenosos deteriorándose la función renal y realizando rabiomólisis secundaria en dichos episodios. La quinta y sexta gráficas (Figura 34 y 35) muestran la evolución de los pacientes con cistinuria que habían padecido múltiples episodios de litiasis renal. La Figura 36 muestra la evolución del FGe de un paciente diagnosticado con cistinosis que comenzó con cisteamina cuatro años más tarde de su debut. Progresivamente desarrolló un descenso del FGe, encontrándose en situación de enfermedad renal crónica terminal a los 8 años y recibiendo el primer trasplante renal de cadáver en el que desarrolló un rechazo agudo. Tras ello, hizo un rechazo crónico necesitando una nefrectomía. Tuvo que empezar con diálisis peritoneal de nuevo a los 13 años. Tras mantenerse en diálisis peritoneal, recibió un segundo trasplante renal de cadáver a los 16 años y tras ocho años sufre un deterioro progresivo del FGe que hace tener estar de nuevo conectado a diálisis peritoneal sufriendo una tolerancia no aceptable por lo que fue necesario iniciar

hemodiálisis hospitalaria con la que se mantuvo hasta los 28 años. A los 29 años, recibe un tercer trasplante renal de vivo cuya mayor complicación fue el desarrollo de una nefritis por virus BK que requirió gammaglobulina y ciclofovir. En la actualidad, mantiene seguimiento nefrológico en nefrología de adultos su última creatina es que corresponde a un FGe de 88 mL/min/1,73 m².

Figura: 30 Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 50 diagnosticada de hipomagnesemia primaria-familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

ID: número de identificación asignado a cada paciente

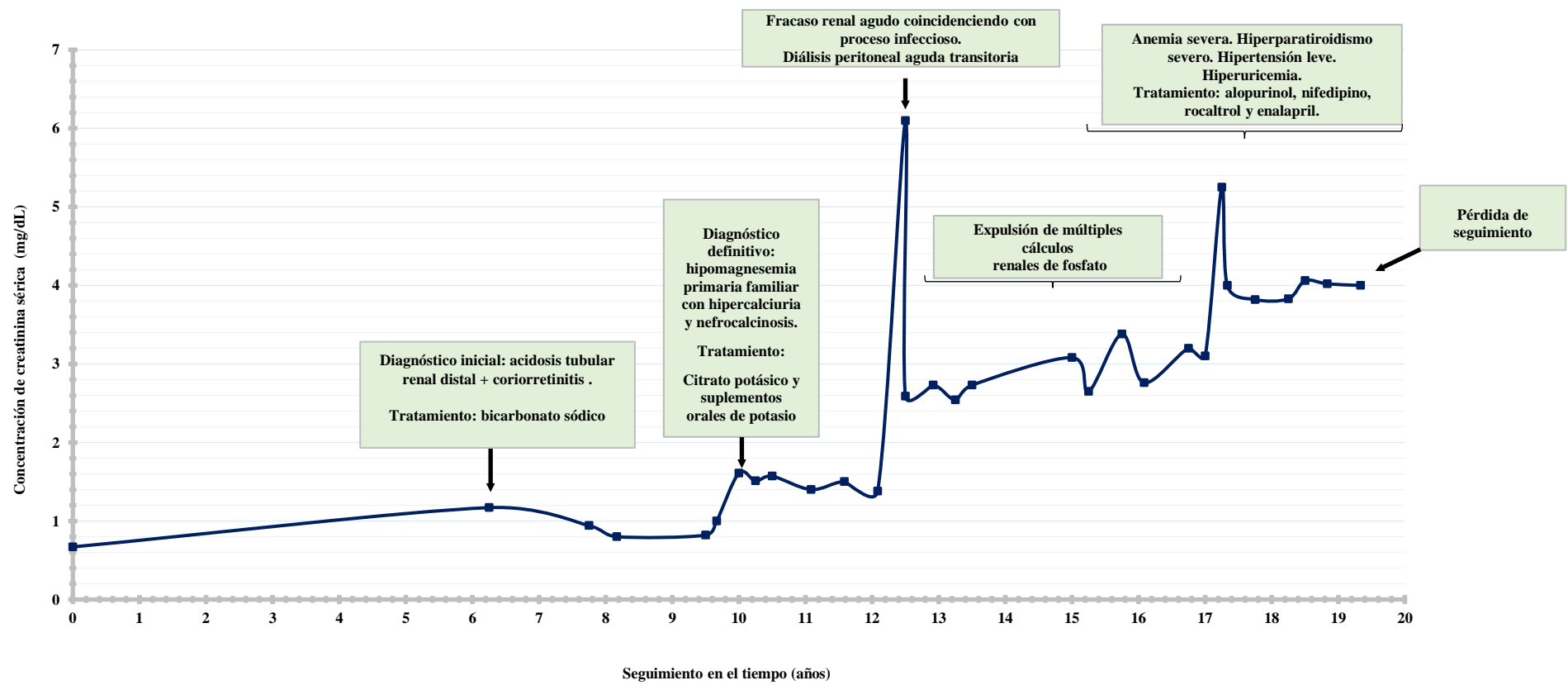


Figura 31: Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 44 diagnosticada de enfermedad de Dent

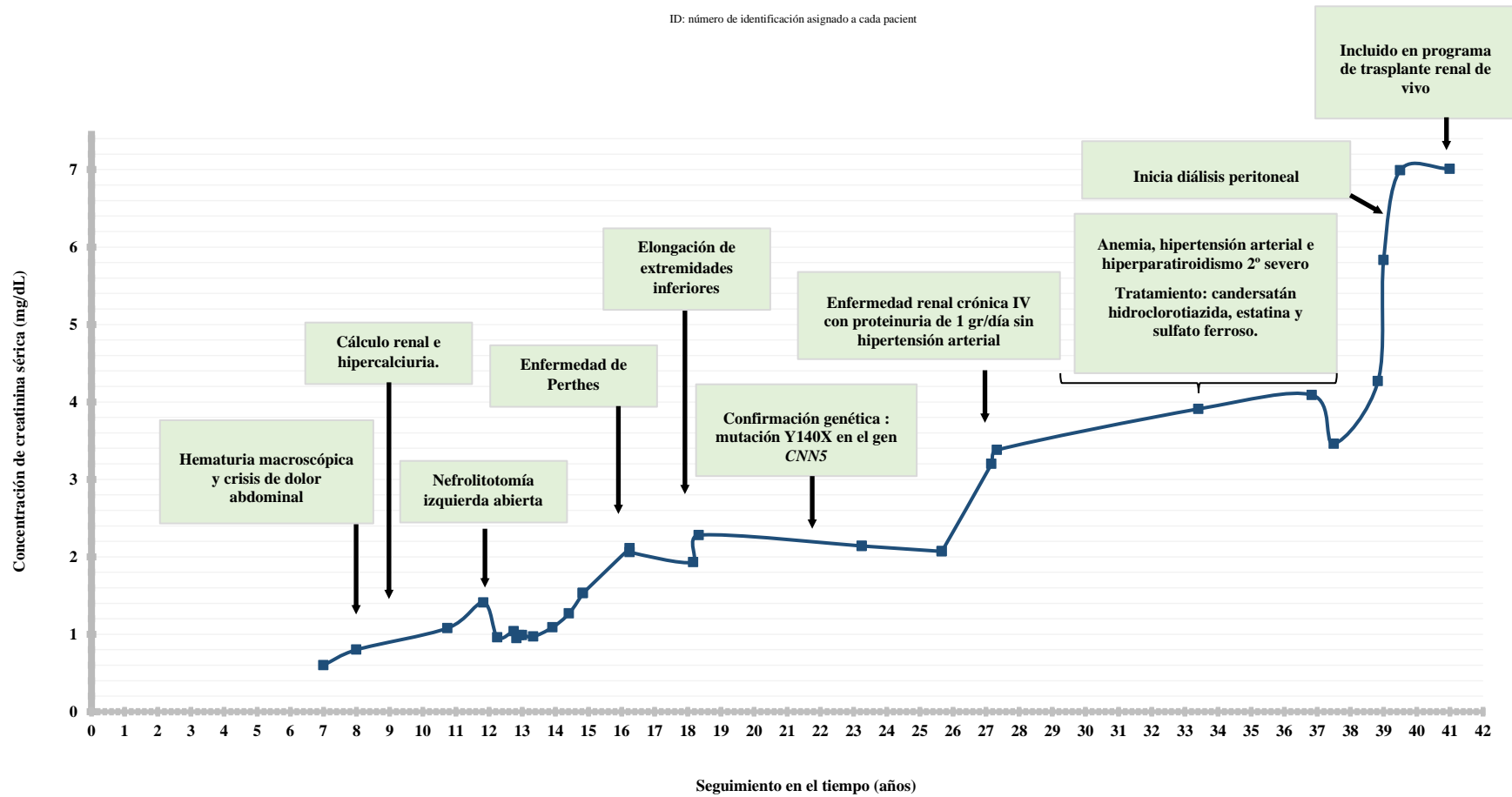


Figura 32: Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 40 diagnosticado de cistinosis

ID: número de identificación asignado a cada paciente

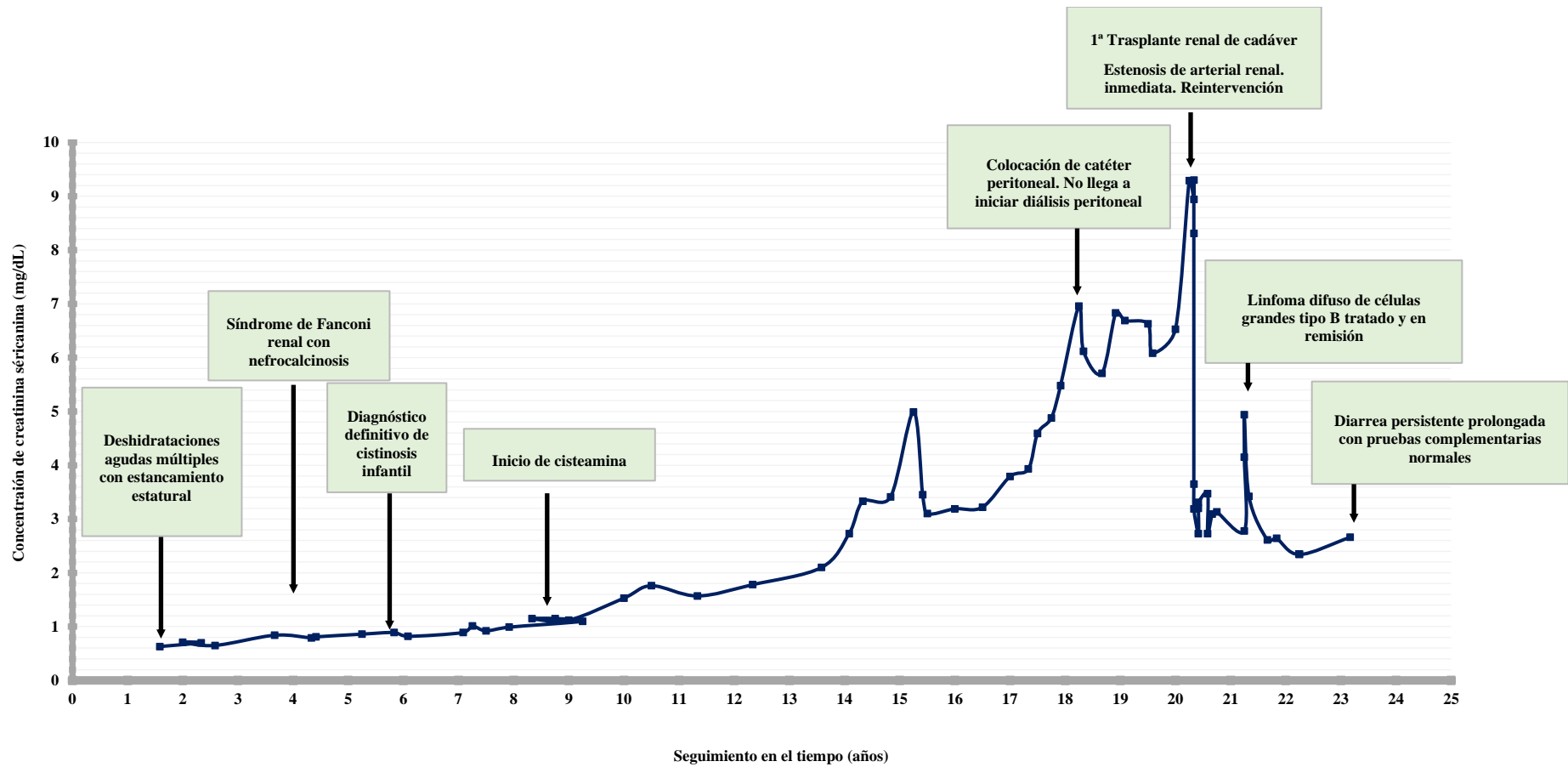


Figura 33: Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 46 diagnosticado de síndrome de Fanconi idiopático → citopatía mitocondrial

ID: número de identificación asignado a cada paciente

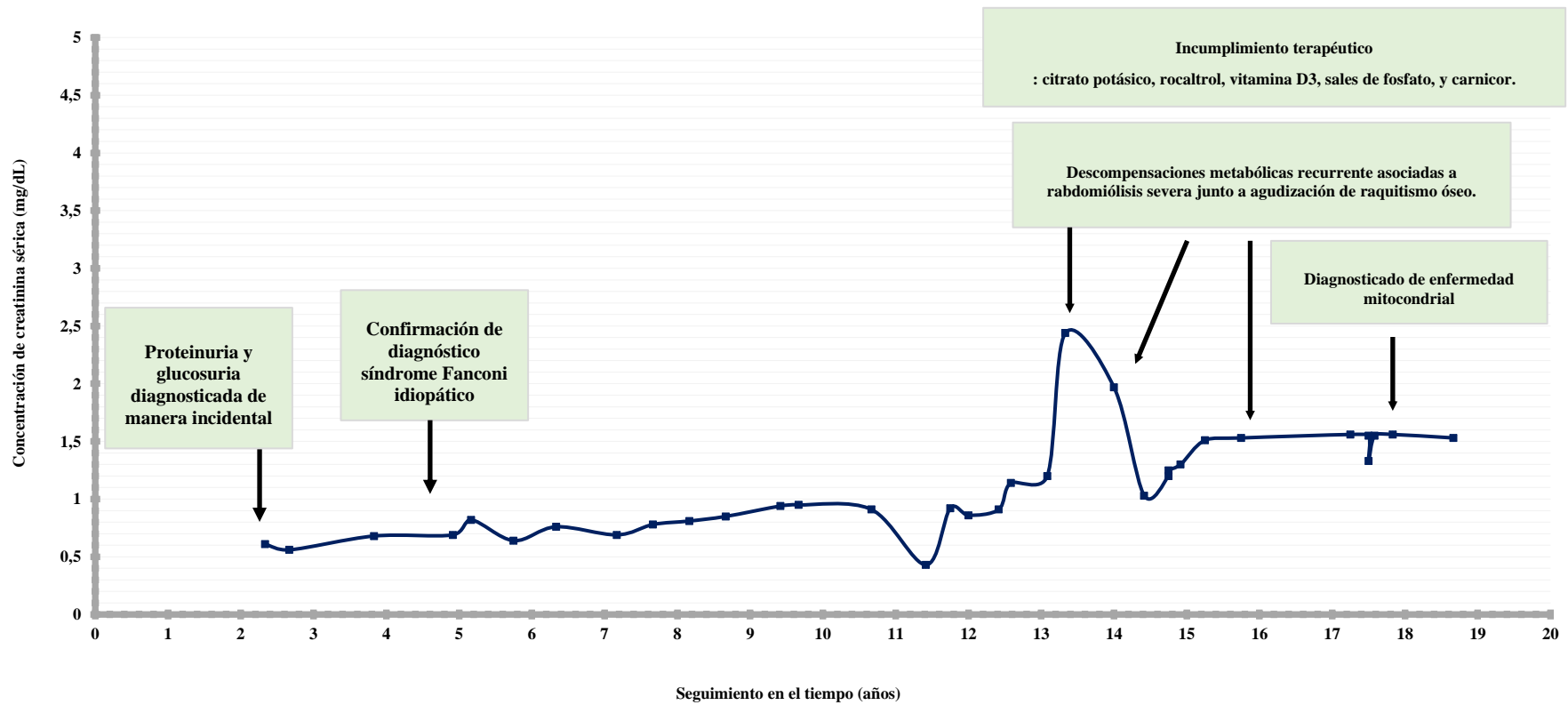


Figura 34: Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 29 diagnosticada de cistinuria

ID: número de identificación asignado a cada paciente

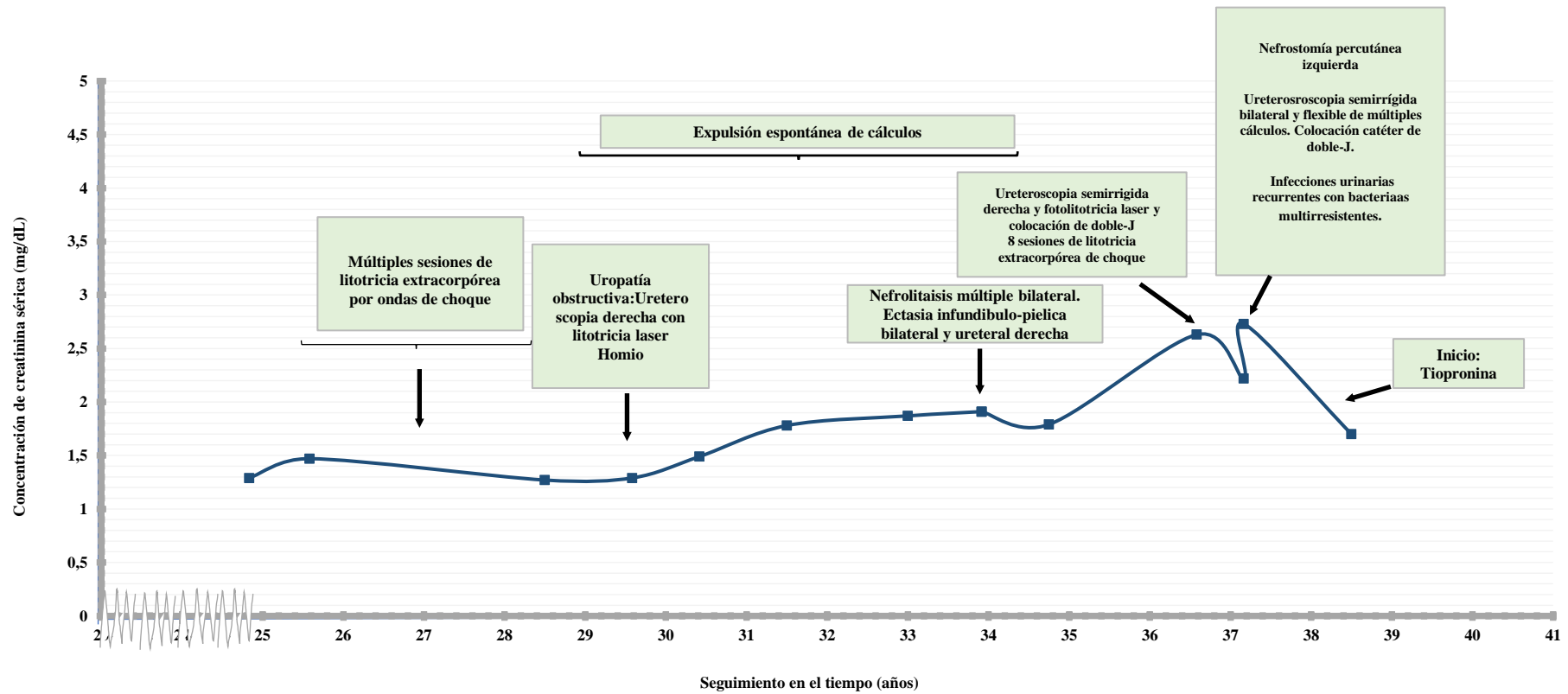


Figura 35: Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 30 diagnosticada de cistinuria

ID: número de identificación asignado a cada paciente

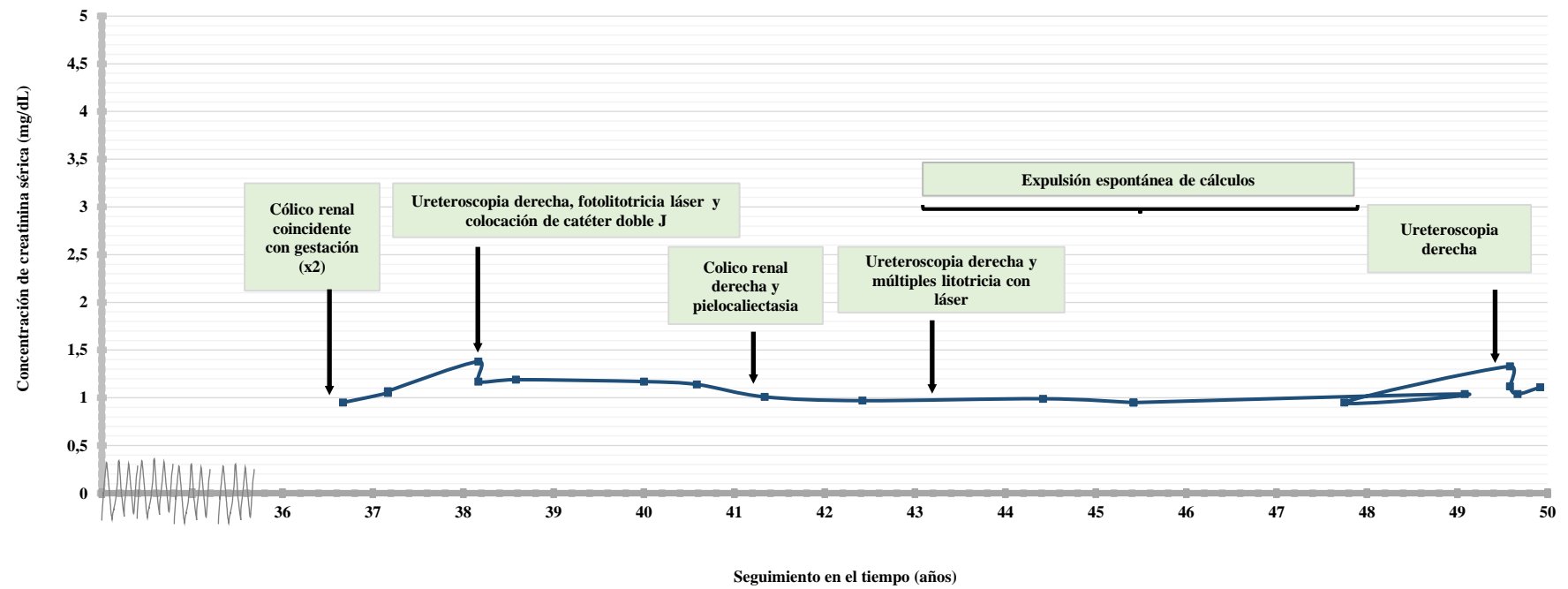
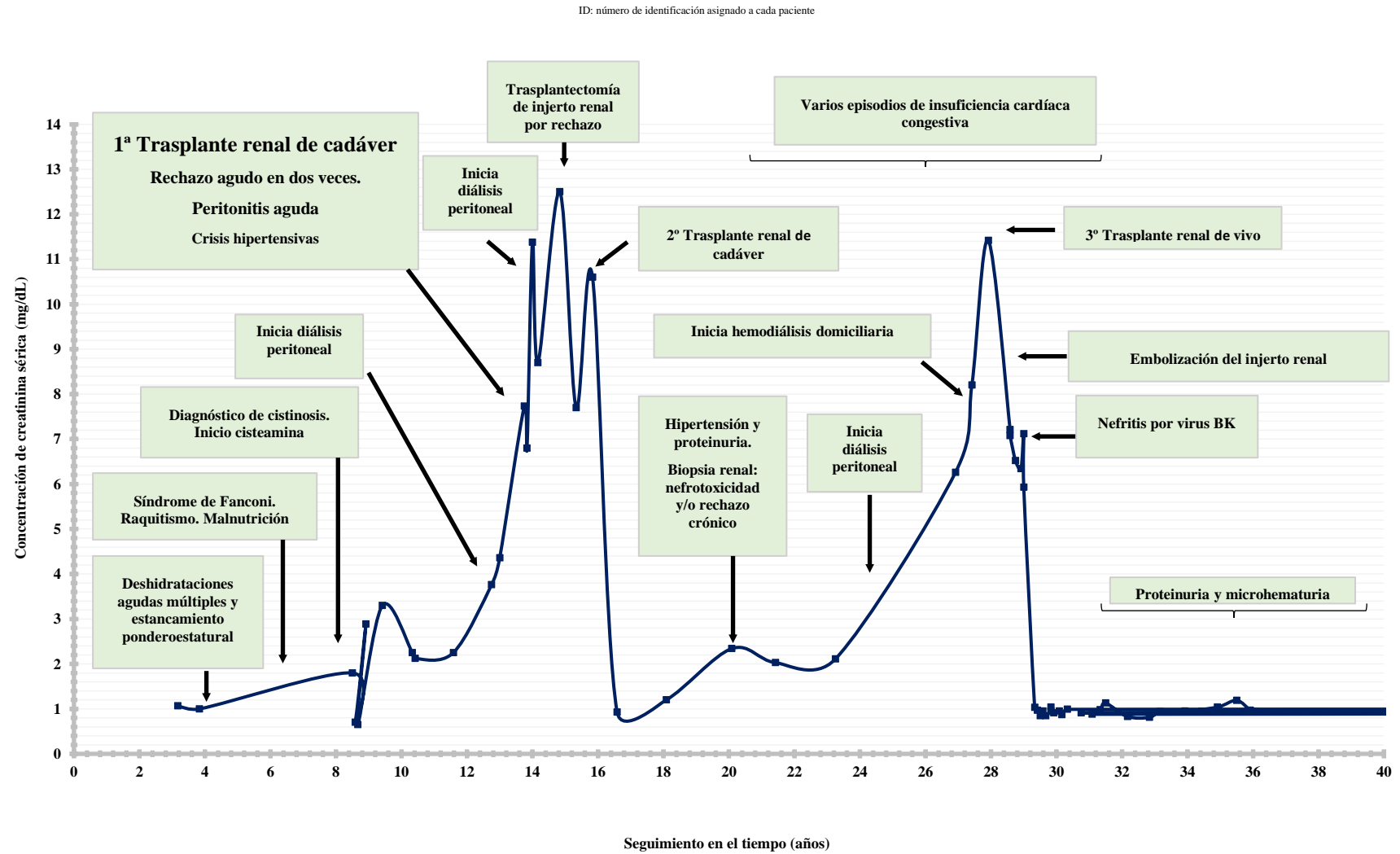


Figura 36: : Evolución de la función renal glomerular de paciente con ID 39 diagnosticado de cistinosis



5.3.7 Impacto social y calidad de vida de los pacientes

Los datos de caracterización social-familiar y empleo proceden de las encuestas cumplimentadas por los pacientes o sus familiares directos de los pacientes que habían cumplido la mayoría de edad que se detallan en la Tabla XVII . Un total de 28 pacientes pudieron realizar la encuesta sobre el impacto social-laboral-familiar el resto fueron excluidos por ser menores de edad, estar desaparecidos o fallecidos en el último seguimiento.

En relación a la vida en pareja en el momento del cuestionario: 15 pacientes (53,6%) solteros/as, 9 pacientes (32,1%) con pareja estable y 4 casos (14,3%) divorciados. Nueve casos (23,2%) tenían como mínimo un hijo. En relación con los estudios realizados: 11 casos (39,3%) primarios completos, 10 casos (35,7%) formación profesional y/o secundarios completos, 6 casos (21,4%) universitarios completos y 1 caso discapacitado (3,6%) con adaptación escolar curricular.

Tabla XVII: Caracterización del impacto social-laboral en los pacientes de la serie

ID: número de identificación; ATRD: acidosis distal tubular renal; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X.

| ID | Tubulopatía | Descendencia | Estado | Estudios | Trabajo actual |
|----|----------------------|--------------|------------|-------------------------|---|
| 1 | Síndrome de Gitelman | Sí | Pareja | Primarios | Vendedor ambulante |
| 2 | Síndrome de Gitelman | Sí | Divorciada | Primarios | Vendedor ambulante |
| 3 | Síndrome de Gitelman | Sí | Divorciada | Primarios | Vendedor ambulante |
| 4 | Síndrome de Gitelman | Sí | Divorciada | Primarios | Vendedor ambulante |
| 5 | Síndrome de Gitelman | No | Soltero | Primarios | Vendedor ambulante |
| 6 | Síndrome de Gitelman | Sí | Pareja | Primarios | Desempleada |
| 10 | Síndrome de Gitelman | No | Pareja | Primarios | Vendedor ambulante |
| 19 | Síndrome de Gitelman | No | Soltero | Primarios | Ganadero |
| 20 | ATRD | No | Soltero | Universitarios | Enfermera |
| 21 | ATRD | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Técnica de formación profesional básica |

| | | | | | |
|----|-------------------------------|----|------------|-------------------------|---|
| 23 | ATRD | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Estudiante |
| 26 | ATRD | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Técnico de formación profesional básica |
| 27 | ATRD | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Técnica de formación profesional básica |
| 29 | Cistinuria | Sí | Pareja | Universitarios | Administrativo |
| 31 | Cistinuria | Sí | Pareja | Universitarios | Desconocido |
| 32 | Cistinuria | No | Soltera | Secundaria | Estudiante |
| 33 | Cistinuria | No | Pareja | Secundaria | Médico |
| 34 | RHLX | Sí | Pareja | Primarios | Teleoperadora |
| 36 | RHLX | No | Soltera | Universitarios | Profesora de idiomas |
| 37 | RHLX | No | Pareja | Universitarios | Consejería de Servicios sociales. |
| 38 | RHHC | No | Soltera | Secundarios | Administrativa |
| 39 | Cistinosis | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Técnico de formación profesional |
| 40 | Cistinosis | No | Soltero | Profesional de 2º grado | Empresario |
| 42 | Síndrome de Lowe | No | Soltero | Discapacitado | Discapacitado |
| 44 | Enfermedad de Dent | Sí | Pareja | Primarios | Minero jubilado |
| 46 | Enfermedad mitocondrial | No | Soltero | Primarios | Desempleado |
| 47 | Enfermedad mitocondrial | No | Soltera | Universitarios | Desempleado |
| 48 | Diabetes insípida nefrogénica | No | Divorciado | Profesional de 2º grado | Técnico de formación profesional |

Para valorar el impacto de las tubulopatías renales sobre la calidad de vida relacionada con la salud se realizó la encuesta SF-36 a todos los mayores de 14 años. (Anexo XII y Tabla XVIII). Un total de 33 pacientes pudieron realizarla.

Tabla XVIII: Puntuaciones en las dimensiones del cuestionario de salud SF-36 en los pacientes de la serie para la tubulopatía más prevalente

X: media; DE: desviación estándar; ATRD: acidosis distal tubular renal; RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X; X:media; DE: desviación estándar.

*Existen diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) comparados con la población española referenciada.

| Tubulopatías | | Serie global | Síndrome Gitelman | ATRD | Cistinuria | RHLX | Población española referenciada ¹⁹⁸ |
|--|------------------------------|--------------|-------------------|------------|------------|------------|--|
| Dimensiones SF-36 ($\bar{X} \pm DE$) | Funcionamiento Físico | 81,4± 23,6 | 85,4± 23,3 | 69,2± 33,8 | 85,0±22,6 | 90,0±8,6 | 84,7± 42,0 |
| | Rol Físico | 75,36± 30,6 | 81,7±31,9 | 71,8±24,92 | 58,7±34,4 | 100,0±00,0 | 83,2± 35,2 |
| | Dolor | 68,6±31,3 | 71,5±38,7 | 62,1±34,8 | 63,0±20,8 | 82,5±22,2 | 79,0 ±27,9 |
| | Salud General | 64,5±23,7 | 84,2±24,1* | 51,6±29,3 | 49,0±20,4 | 76,6±15,3 | 68,3 ±22,3 |
| | Vitalidad | 57,0±27,9 | 68,2± 29,6 | 56,3±29,6 | 32,5± 27,4 | 60,4±15,7 | 66,9± 22,1 |
| | Funcionamiento Social | 72,7±28,7* | 86,5±24,1 | 56,3±40,9 | 62,5±23,4 | 95,8 ±7,2 | 90,1± 20,0 |
| | Rol Emocional | 75,5± 30,2* | 90,3±22,9 | 56,9±39,6 | 76,7±27,3 | 91,7±14,43 | 88,6± 30,1 |
| | Salud Mental | 67,3±23,3 | 82,6±18,4 | 53,9±26,6 | 55,5±20,5 | 81,6±1',53 | 73,3± 20,1 |

6 DISCUSIÓN

Las tubulopatías primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades raras cuya prevalencia es difícil de calcular⁶⁸. La mayoría de las publicaciones se centran en casos clínicos o en series muy cortas^{15,84}. Existen algunas investigaciones colaborativas basadas en registros o en bases de datos; sin embargo, éstas suelen recoger información muy limitada y se orientan al análisis de aspectos diagnósticos y terapéuticos muy particulares^{15,84,199}.

Nuestro estudio analiza una serie de casos diagnosticados de tubulopatías primarias, confirmadas en su mayoría genéticamente, en un área geográfica concreta durante un periodo de tres décadas. La investigación aporta datos originales sobre su forma de presentación clínica y su evolución a largo plazo.

Aunque las tubulopatías primarias comprendan enfermedades heterogéneas, es de interés el análisis conjunto de la muestra porque muchas de ellas comparten manifestaciones bioquímicas y clínicas similares: alteraciones del equilibrio ácido-base, anomalías de la homeostasis del agua y de los electrolitos, afectaciones óseas y del crecimiento, urolitiasis, nefrocalcinosis y/o comorbilidades extrarrenales. De este modo, el solapamiento fenotípico no es infrecuente y se plantean problemas en el diagnóstico diferencial, dificultades incrementadas porque todas ellas son enfermedades raras sobre las que existe poco conocimiento y escasa experiencia en cada institución.

La presente investigación es de una sola institución, suministra información clínica detallada, ofrece datos sobre seguimiento a largo plazo en la etapa adulta y provee nuevas aportaciones sobre repercusión de calidad de vida relacionada con la salud y su impacto sociolaboral, un dato muy poco conocido en estas enfermedades.

A pesar de que las tubulopatías primarias se han considerado enfermedades pediátricas, el número de pacientes que superan la etapa adolescente ha aumentado en los

últimos años. El diagnóstico y la instauración de tratamientos dirigidos precozmente ha producido como resultado en una transición a los servicios médicos de adultos, con el alto e inherente riesgo de pérdida de seguimiento y/o de abandono terapéutico^{21,22}. Nuestro estudio pretende insistir en la necesidad de un continuo seguimiento por equipos multidisciplinares con suficiente conocimiento y experiencia en estas entidades.

El diseño de nuestro estudio impide aportar datos epidemiológicos precisos sobre las tubulopatías primarias. La sorprendente distribución geográfica irregular presentada por alguna tubulopatía ,como la cistinosis^{98,101-105}, predispone a suponer la existencia de un escenario genético común de carácter hereditario. García Nieto, basado en su experiencia, hipotetizó recientemente sobre la epidemiología y la transmisión de las tubulopatías renales en un área geográfica limitada, sugiriendo que los causantes pudieran ser los desplazamientos migratorios y la endogamia intrínseca²⁰⁰. Nuestro estudio plasma la realidad previamente hipotetizada. Los participantes de nuestra investigación proceden mayoritariamente del Principado de Asturias que tiene unas características intrínsecas importantes de reseñar. Esta región está limitada geográficamente por una orografía abrupta que dificulta las comunicaciones con el exterior y, por ende disminuye el flujo población intrarregional y genera una mayor tasa de endogamia y aislamiento poblacional²⁰¹. Por lo tanto, las características geográficas de una región parecen influir de manera significativa en la transmisión y prevalencia de las tubulopatías primarias; dificultando la extrapolación de los datos epidemiológicos de los estudios de investigación realizados a otras regiones.

El interés reciente experimentado por el mundo científico en el conocimiento de las tubulopatías renales se refleja en nuestra serie. Un porcentaje elevado de pacientes previamente diagnosticados por datos clínicos, bioquímicos y radiológicos fueron

confirmados e identificados genéticamente a posteriori. El explosivo progreso de la biología molecular^{25,26}, la tecnoglobalización mediante la creación de registros nacionales e internacionales¹⁸, y el interés creciente en el diagnóstico y tratamiento precoz han sido las causas atribuibles a este cambio de tendencia¹⁴. Sin embargo, la naturaleza retrospectiva de la investigación junto a la rareza y a la amplia variabilidad fenotípica de estas enfermedades no han evitado la pérdida de algunos pacientes. Es de señalar que no se han incluido en nuestra investigación pacientes diagnosticados de hipercalciuria idiopática. Las recientes dudas publicadas respecto a considerar a ésta como una condición metabólica, y en muchos casos no de origen tubular, más que una enfermedad en sí misma nos ha motivado a excluirlas como parte del estudio²⁰².

6.1 Epidemiología

El síndrome de Gitelman fue la tubulopatía más prevalente de nuestra serie, hallazgo coincidente con una cohorte europea multicéntrica recientemente publicada^{14,197}. Sin embargo, estos datos no apoyan a los estudios previos heterogéneos de desórdenes renales tubulares procedentes de áreas geográficamente limitadas^{15,84,199}. El motivo de esta discordancia puede residir en la nueva detección de casos de tubulopatías menos complejas asintomáticas o paucisintomáticas, como en el síndrome de Gitelman; o bien, porque gracias a los avances en biología molecular se ha permitido definir o tipificar enfermedades en pacientes carentes de un diagnóstico definitivo previo; o, como hemos comentado previamente, debido la influencia de la distribución geográfica y agrupación familiar de cada área.

La prevalencia del síndrome de Gitelman es de 1 a 10:40.000 habitantes^{150,156}. El último censo de la región estudiada estima una población de un millón de habitantes¹⁵⁰ así que, si asumimos la prevalencia más baja, deberían de haberse detectado un total de

veinticinco casos de esta enfermedad incluyendo tanto a los adultos como a los niños. Es sorprendente que solamente el contaje de la serie pediátrica descrita en el grupo de nuestra área se aproxime al límite inferior de prevalencia de esta tubulopatía, teniendo en cuenta que la mayoría de ellos se suelen diagnosticar en la edad adulta^{204,205}. Estos hallazgos sugieren que la prevalencia señalada es mayor cuando, como sucede en España, existe un alto porcentaje de población gitana, etnia en la que el síndrome de Gitelman es especialmente frecuente¹⁶⁰. Una prevalencia incrementada de esta tubulopatía puede ser también consecuencia de una alta endogamia poblacional causada por motivos geográficos y, en parte por la realización del despistaje de la enfermedad a familiares completamente asintomáticos. Es fácil argumentar que el porcentaje de la población portadora de alelos mutantes en el gen *SLC12A3* pudiera elevarse en nuestra región más allá del 1% de la población general esperada¹⁵⁰ aunque, sin poder descartar un infradiagnóstico mundial de esta entidad.

Es de notar que la serie no incluye casos de síndrome de Bartter. El síndrome de Bartter tipo 3 y el de Gitelman suelen presentar un solapamiento fenotípico y producir equivocaciones diagnósticas^{125,126,135,206}, pero ésta no podría ser la explicación a su ausencia en nuestra serie ya que la mayoría de los pacientes fueron confirmados genéticamente. Otras formas neonatales de síndrome de Bartter serían de gravedad suficiente como para no pasar desapercibidas¹²⁸. La explicación de esta ausencia podría estar en la baja prevalencia de esta tubulopatía ligado a que en territorios geográficamente limitados²⁰⁰, la aparición de fenómenos de deriva génica puede condicionar la selección de un escenario genético concreto y, por ende, la ausencia de esta enfermedad.

La incidencia de raquitismo hipofosfatémico ligado al X es de 1:20.000 recién nacidos vivos²⁰⁷⁻²⁰⁹. Según los datos demográficos actuales en la región investigada, una

treintena de casos debieran de haber sido diagnosticados¹⁵⁰. En contra a lo esperado, nuestra serie presentó a nivel de cifras de prevalencia seis veces menos de lo estadísticamente estimado así que, la posibilidad de un infra-diagnóstico significativo de esta tubulopatía en nuestra área geográfica parece evidente y ha sido compartido por otras cohortes europeas²⁰⁹. Esta situación puede ser atribuible al espectro clínico variable de la enfermedad y a la existencia de casos familiares clínicamente leves²⁰⁹.

Un cuarto de la serie presentada fueron casos de tubulopatías renales únicas o con una frecuencia máxima de dos casos por tipo de entidad, que se ajustaron a la epidemiología estimada.

6.2 Presentación clínica al debut

Nuestros resultados señalan que las tubulopatías primarias son entidades pediátricas que se presentan clínicamente en los primeros años de vida. Esta afirmación podría estar sesgada por el diseño del estudio ya que no se incluyeron casos de diagnóstico en la edad adulta. Estudios de investigación en los que se realizó un panel de treinta y siete genes conocidos para tubulopatías primarias, mediante secuenciación masiva en pacientes adultos y pediátricos con alta sospecha clínica de tubulopatía renal, encontraron una elevada proporción de causa genética subyacente para el grupo de los menores en comparación con el de los mayores (64% vs 26%)^{14,203}. Halbritter analizó una cohorte de 106 niños y 166 adultos con nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis, mediante secuenciación masiva de hasta treinta genes conocidos previamente, obteniendo una mayor tasa de causas monogénicas subyacentes en la población pediátrica que en la adulta (21% vs 11%)²¹⁰. Por tanto y aunque nuestra serie puede estar sesgada, las múltiples comorbilidades asociadas, la complejidad de la pluripatología y la polimedicación

características todas ellas típicas del paciente adulto hacen menos probable que el debut de las tubulopatías renales primarias ocurra pasada la etapa infantil.

La importancia de la genealogía en los casos sospechosos de padecer una tubulopatía se ha demostrado en nuestro estudio dado que, casi un veinte por ciento de nuestros enfermos fueron diagnosticados a través de despistaje familiar siendo todos ellos asintomáticos. A este respecto, el presente estudio ilustra la necesidad de realizar árbol genealógico y una buena anamnesis familiar a los pacientes con enfermedades monogénicas de herencia mendeliana. La Figura 12 muestra el árbol genealógico perteneciente a la familia XXXV donde la mayoría de los recién nacidos masculinos fallecieron y sólo uno de los que sobrevivió fue diagnosticado de enfermedad de Dent. Si bien es cierto, que las causas malformativas y/o la patología perinatal pudieran ser las causantes de esta alta mortalidad²¹¹, es probable la repercusión de un posible polihidramnios que comprometiera la supervivencia durante la etapa fetal y neonatal por ser su progenitora portadora asintomática de la misma mutación ²¹². Otra información interesante (Figura 13) es la detallada en la genealogía de la familia XLIII con varios casos de síndrome de Gordon genéticamente confirmados. La importancia de la detección precoz de esta tubulopatía reside en la eficacia terapéutica dirigida de las tiazidas y en la múltiple afectación familiar debida al tipo de herencia autosómica dominante por la que se transmite^{165,213}. Se ha de señalar que la prevalencia de hipertensión arterial en la población española es elevada²¹⁴. Este hallazgo favorece un enmascaramiento de esta tubulopatía, sin embargo, el despistaje familiar es mandatorio por las complicaciones metabólicas asociadas.

De manera global, podría decirse que las tubulopatías renales no presentan una predisposición por sexo¹⁵. El tipo de herencia asociado a cada tubulopatía determina

excepcionalmente su frecuencia de género como en, el síndrome de Lowe, la enfermedad de Dent y la diabetes insípida nefrogénica dominadas todas ellas por el sexo masculino al transmitirse como una herencia recesiva ligada al cromosoma X^{77,88,180}. A diferencia de éstas, el raquitismo hipofosfatémico ligado al X, con una herencia dominante ligado al cromosoma X⁵⁰, presentó una prevalencia absoluta del sexo femenino en nuestra serie, similar a las proporciones de distribución de género publicadas previamente⁵⁰.

Las tubulopatías primarias pediátricas suelen diagnosticarse en la temprana infancia excepto la cistinuria que suele debutar en la segunda década de la vida²¹⁵.

La descompensación clínica y metabólica fue el motivo de presentación más frecuente que condujo al diagnóstico seguido del hipocrecimiento (Tabla X). Estos hallazgos, aunque en general conocidos¹⁵, confirman la necesidad de descartar el diagnóstico de tubulopatía subyacente ante un niño con retraso pondero-estatural asociado a una alteración del equilibrio ácido base y/o del hidroelectrolítico grave, recurrente, refractario o de difícil manejo con las medidas terapéuticas habituales. Alteraciones radiológicas como nefrocalcinosis, urolitiasis y/o lesiones de raquitismo óseas corresponden a algunos tipos o grupos de tubulopatías.

Las causas más probable de litiasis renal pediátrica son la metabólica y la infecciosa y hasta en la mitad de las ocasiones el defecto etiológico no se identifica^{216,217}. En una serie de 175 paciente pediátricos con anomalías metabólicas la distribución de las tubulopatías subyacentes fue como sigue: 52% hipercalciuria, 21% hiperoxaluria, 2% cistinuria y el restante otras tubulopatías poco prevalentes²¹⁶. En nuestra serie decidimos, como se ha comentado previamente, excluir las hipercalciurias idiopáticas de modo tal que las litiasis renales fueron una manifestación clínica poco frecuente al diagnóstico.

La nefrocalcinosis al debut estuvo presente en 28,3% (15 casos) de la muestra, siendo un signo radiológico precoz de sospecha subyacente de tubulopatía renal primaria. En una serie de cincuenta y cuatro pacientes con nefrocalcinosis, un tercio fueron diagnosticados de acidosis tubular renal distal, un quinto de hiperoxaluria primaria y otro de síndrome de Bartter y sólo una décima parte el diagnóstico fue idiopático²¹⁸. Es reseñable que en nuestra serie ningún paciente padeció una hiperoxaluria primaria a pesar del diagnóstico tan variado y heterogéneo de las tubulopatías incluidas con prevalencias similares a la hiperoxaluria. La causa de su ausencia puede ser debido a un retraso o ausencia en su diagnóstico en la edad infantil debido a que hasta un 10% son diagnosticados tras la recurrencia de la enfermedad tras el trasplante renal²¹⁹. Es también interesante que la mitad de los casos diagnosticados de nefrocalcinosis fueron pacientes que padecían una acidosis tubular renal distal, una cifra incrementada respecto a los reportes previos sugiriendo esta la posibilidad de los fenómenos de deriva genética y endogamia población que han sido previamente comentados²⁰⁰. Este hecho ha sido demostrado recientemente al comparar dos estudios realizados en el mismo país pero en diferentes regiones sobre la etiología de la nefrocalcinosis^{218,220}.

El fallo de medro es la clínica más común al debut de la acidosis tubular renal distal^{172,175}, hallazgo concordante con nuestra serie excepto para el caso de uno de ellos que debutó con abdominalgia secundaria a una litiasis renal cálcica. El desarrollo de urolitiasis en el seguimiento de estos pacientes es relativamente frecuente pero lo excepcional es que éste sea el síntoma al debut¹⁷². Se ha estimado que los pacientes adultos con litiasis cálcicas pueden tener una prevalencia de un 7%-35% de diagnósticos subyacentes de acidosis tubular distal renal^{221,222}, sugiriendo un posible infra-diagnóstico de esta tubulopatía en un no desdeñable número de casos adultos.

El síndrome de Gitelman es una entidad de diagnóstico tardío en un alto porcentaje de pacientes²⁰⁵ aunque un veinte por ciento suelen debutar en periodo escolar y excepcionalmente en el neonatal^{125,150}. Este último dato sugiere que el número de pacientes adultos con síndrome de Gitelman en nuestra región debe ser más elevado del esperado debido a la endogamia propia de la etnia gitana y al alto número de pacientes diagnosticados en edad pediátrica.

Desde nuestra propia experiencia, existe una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar de este síndrome, aun compartiendo la misma mutación genética y situación geográfica. El diagnóstico casual ha sido referido frecuentemente en publicaciones médicas. Fujimura reportó que más de la mitad de una serie de casi doscientos pacientes pediátricos con confirmación genética de síndrome de Gitelman fueron diagnosticados de manera casual y un tercio aproximadamente por síntomas musculares²⁰⁴. Es importante señalar que en nuestra serie encontramos casi un tercio de los pacientes pediátricos diagnosticados casualmente o en un despistaje familiar frente a un 68,4% que presentaban síntomas, ya bien sean agudos o crónicos. Estos hallazgos son acordes a lo publicado por Herrero-Morín en la que mostró que tres cuartas partes de estos pacientes padecían síntomas relacionados con la enfermedad¹⁶⁰. Cruz en un estudio similar demuestra que algunos de estos pacientes parecen adaptarse bien a convivir con la sintomatología del síndrome de Gitelman disminuyendo la percepción de padecer una enfermedad¹⁶¹.

Se ha sugerido que las manifestaciones del síndrome de Gitelman pueden estar influenciadas por el sexo del individuo; siendo leves, similares a las clásicas descritas del síndrome de Gitelman en mujeres y, más graves en los varones posiblemente por el efecto protector de los estrógenos, la progesterona y la prolactina^{159,205,223}. Los hallazgos previos habían sido realizados todos ellos en pacientes adultos sin haberse extrapolado a pacientes pediátricos esta asociación. En nuestra serie, no hubo una dominancia clínica de género

y es que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en etapas prepuberales. De todos modos, la forma de transmisión de la enfermedad, recesiva ligada al cromosoma 16 no justifica las diferencias de género descritas^{156,224}.

Es cierto que la reciente incorporación de las técnicas de secuenciación masiva moleculares a la nefrología ha favorecido el diagnóstico genético de las tubulopatías. Si bien, debe ser elogiado y apreciado el alto número de pacientes diagnosticados procedentes de una única institución en una época donde el estudio genético no se encontraba disponible, especialmente en algunas tubulopatías extremadamente poco prevalentes y apenas descritas, como es el caso de la enfermedad de Dent⁷⁵. En uno de los casos, su diagnóstico fue casual tras el hallazgo de una proteinuria persistente en el estudio bioquímico urinario. Este hallazgo permite cuestionar la efectividad de la implantación masiva de un despistaje pediátrico mediante urinoanálisis con el consiguiente aumento de diagnósticos precoces de enfermedades renales pediátricas²²⁵. Por otro lado y para aumentar el reto diagnóstico en esta tubulopatía, la proteinuria glomerular que acompaña a la tubular suele favorecer la administración errónea de terapia inmunosupresora y/o glucocorticoidea por la sospecha clínica primaria de un síndrome nefrótico, infra diagnosticando y retrasando aún más el diagnóstico^{86,87}.

Otros casos reseñables son aquellos pacientes con manifestaciones atípicas y patologías complejas, es decir, pacientes que padecen otras enfermedades más allá de las tubulopatías renales. Tómese como ejemplo, el caso (ID 17) de una paciente previamente diagnosticada de colitis ulcerosa con comorbilidades autoinmunes asociadas que, en un seguimiento evolutivo presentó espasmos musculares junto con alcalosis metabólica hipokaliémica e hipocalciuria sugiriendo la presencia de una tubulopatía pierde sal. Se plantearon dudas en relación con su probable origen, primario o secundario, ya que resultaba poco probable diagnosticar dos enfermedades poco prevalentes en el mismo

individuo. Si bien es cierto que el síndrome de Gitelman adquirido ha sido asociado con síndrome de Sjogren precoz y esclerosis sistémica debido a la presencia de anticuerpos contra el NCC^{226,227}, ningún caso de síndrome de Gitelman y enfermedad inflamatoria intestinal y complicaciones autoinmunes asociadas ha sido publicado. En nuestra paciente, el estudio genético desveló la mutación más prevalente en la etnia gitana descrita en nuestra área¹⁶⁰, homocigosis para la mutación intrón 9 + 1 G>T en *SLC12A3*, confirmándose de este modo el síndrome de Gitelman. Recientemente, se ha publicado la asociación de una inmunidad alterada relacionada con el interleucina-17 en los pacientes diagnosticados de tubulopatías pierde sal heredadas²²⁸, que podría ser la explicación en esta paciente. Sin embargo, en la literatura se han publicado varios casos asociados a patología concomitante no inmunológica como la fiebre recurrente familiar o el síndrome de Sheehan^{229,230}. Podría argumentarse que, debido a que el síndrome de Gitelman tiene una prevalencia aparentemente elevada pero encubierta, al menos en nuestra área, la coincidencia con otras enfermedades poco prevalentes sugiere ser una simple coincidencia.

Otro caso (ID21) destacable es aquel diagnosticado de acidosis tubular renal distal procedente de una gestación gemelar dicigótica. Ambos desarrollaron hipoacusia neurosensorial bilateral grave y retraso pondero-estatural en los primeros meses de vida pero sólo uno de ellos presentó clínica de vómitos recurrentes y deshidrataciones asociadas junto a pruebas bioquímicas y funcionales compatibles con acidosis tubular renal distal. Este hallazgo ya publicado por nuestro grupo en la literatura^{231,232}, es realmente sorprendente.

Otro paciente (ID47) difícil y reseñable por no cumplir las características típicas de la enfermedad fue la diagnosticada de una citopatía mitocondrial. El síntoma al debut

fue una fotofobia secundaria a un edema corneal bilateral y en el estudio de extensión se detectó hiperaminoaciduria sin retinopatía, sin encefalopatía, sin miocardiopatía y sin pérdida auditiva neurosensorial, hallazgos habituales en los pacientes con una citopatía mitocondrial²³³. El caso referido mostraba un síndrome de Fanconi leve y estaba basado en una mínima glucosuria y una aminoaciduria generalizada. Existen casos limitados en la literatura que muestran que la afectación renal fue la primera manifestación que condujo al diagnóstico de estas citopatías mitocondriales^{234,235}. Martín-Hernández et al mostraron que en una serie de casi cincuenta pacientes con enfermedad mitocondrial, sólo la mitad tenían disfunción renal tubular pero de estos, sólo ocho tuvieron una enfermedad manifiesta²³⁶. Se desconoce cuál es el origen etiológico de este de aminoaciduria ya que puede ocurrir por un fallo en la reabsorción tubular o por un incremento en la producción de lactato intracelular renal²³⁷. Tal y como muestra la literatura y el caso descrito, la hiperaminoaciduria generalizada debe ser un síntoma de citopatía mitocondrial ante un paciente con afectación multisistémica.

Es también reseñable que el despistaje familiar es un motivo creciente de diagnóstico debido al mejor conocimiento de la forma de transmisión de las tubulopatías y, a la mayor disponibilidad de estudios genéticos. Sin embargo, la realización de un diagnóstico genético previo al inicio de la sintomatología sin un tratamiento modificador del curso de la enfermedad es controvertido, sobre todo en la edad pediátrica²³⁸. La capacidad limitada del paciente pediátrico para dar su consentimiento a las pruebas y/o investigaciones requeridas y la ardua responsabilidad paternal para decidir qué es lo mejor para su hijo implican problemas éticos, legales y sociales^{239,240}. Como consecuencia, el estudio genético en los menores se transforma en un hecho que debe ser individualizado para cada situación clínica²⁴¹. En general, no se recomienda investigar a los menores en busca de enfermedades de inicio en la edad adulta para las que no exista un tratamiento

que modifique la historia natural de la enfermedad como es el caso de la poliquistosis renal autosómica dominante²⁴²⁻²⁴⁴.

En nuestra serie, realizamos despistaje de tubulopatías en un alto porcentaje de familiares con menores asintomáticos. Una de las tubulopatías más controvertidas, por su tradicional condición de benignidad a pesar de los reportes de casos de muerte súbita o alargamiento del intervalo QT, es el síndrome de Gitelman¹⁵⁷. Las guías KDIGO recomiendan ofrecer el consejo genético al resto de los familiares del caso índice aun estando asintomáticos¹⁵⁸. Coto et al publicó que el 30% de su muestra fue diagnosticado a través de estudio familiar. Fujimura presentó un porcentaje del 5,5%^{204,245} y, según nuestra serie este cifra aumentó al 16%. La diferencia encontrada podría estar relacionada con los problemas éticos en el diagnóstico genético previamente comentados, por el desconocimiento del profesional sanitario de la necesidad de un despistaje familiar a partir del caso índice y/o por el acceso deficitario a la atención médica de la población general y más marcada en la etnia gitana, que es la predominante en este grupo.

Es esperable que el diagnóstico precoz mediante despistaje familiar pueda facilitar un tratamiento temprano y así, disminuir las complicaciones asociadas. No obstante, la ausencia de una alteración genética no excluye la presencia de tubulopatías primarias ya que, con las técnicas actuales, el defecto genético no se encuentra en el 15-20% de los casos investigados^{14,18}.

Las alteraciones bioquímicas junto a las manifestaciones clínicas previamente comentadas, en la mayoría de los casos, deben hacernos sospechar la presencia de una tubulopatía. Sin embargo, la heterogeneidad bioquímica en la misma tubulopatía intensifica la dificultad de su diagnóstico.

El síndrome de Gitelman fue definido como una alcalosis metabólica con hipomagnesemia e hipokaliemia²⁴⁶. La hipomagnesemia es una consecuencia de la reducción en la expresión de los canales de magnesio tanto en el túbulo contorneado distal como en el duodeno resultado en una pérdida extra urinaria e intestinal de este ión¹⁵². La hipocalciuria es un dato bioquímico característico del síndrome de Gitelman y discriminativo del síndrome de Bartter^{154,156} aunque existen algunas excepciones²⁴⁷. Algunos estudios como el siguiente publicado en cincuenta pacientes adultos diagnosticados de síndrome de Gitelman mostraron todos los hallazgos bioquímicos sugerentes de la enfermedad¹⁶¹. Sin embargo, la ausencia de hipocalciuria y/o hipomagnesemia no invalida el diagnóstico de presunción del síndrome de Gitelman ya que se han descrito mutaciones del gen *SLC12A3*^{153,205,248}. Ting Liu en una muestra de 67 pacientes con síndrome de Gitelman confirmado genéticamente presentó una normalidad en los valores séricos de magnesio y urinarios de calcio del 11,9% y el 9 % respectivamente²⁴⁸. Similar a nuestros resultados donde el 15% de nuestra muestra carecía de hipomagnesemia al debut. Las características clínicas, la hipocalciuria y la etnia gitana permitieron realizar un estudio genético dirigido en busca de la mutación responsable más frecuente del síndrome de Gitelman en nuestra área. Es reseñable que recientemente se han publicado casos de herencia digénica en los síndromes de Bartter y Gitelman ya que no se ha demostrado un efecto negativo dominante de una mutación heterocigótica *CLCNKB* o *SLC12A3*^{68,249,250}.

El diagnóstico diferencial de las acidosis tubulares renales distales fue realizado a través de los modelos de herencia familiar y a partir las manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas al debut¹⁷¹. El total de nuestros pacientes con sospecha de acidosis tubular renal distal padecieron estancamiento pondero-estatural y/o vómitos recurrentes asociados a deshidrataciones en la infancia temprana, nefrocalcinosis

ecográfica y un pH urinario mayor de cinco en presencia de acidosis metabólica hiperclorémica. La hipokaliemia estuvo presente en todos los casos excepto, en uno de ellos, a diferencia de la serie de Palazzo donde sólo la mitad debutaron de este modo¹⁷⁵. Otras alteraciones bioquímicas como la proteinuria tubular, la hiperaminoaciduria o las pérdidas de sodio urinarias han sido descritas asociadas a esta tubulopatía¹⁷². Los estudios funcionales para los casos sospechosos de acidosis tubular renal distal¹⁷¹ no pudieron ser recogidos de manera retrospectiva, aunque el test más realizado fue el de furosemida más fludrocortisona. A pesar de que la combinación de estos tests puede ayudar para la investigación del caso, el estudio genético debe realizarse en todos los pacientes que exista una sospecha clara y evidente²⁵¹.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X se caracteriza por hipofosfatemia y fosfaturia por pérdida renal, elevación de la fosfatasa alcalina y niveles elevados de FGF-23^{49,207,252}. Todos nuestros casos cumplieron las características bioquímicas típicas de la tubulopatía. Sin embargo, en ninguno de nuestros casos, el FGF-23 fue determinado por indisponibilidad de la técnica en nuestro hospital en el momento del diagnóstico de estos pacientes. En la actualidad, se aconseja su determinación ya que puede ser definitorio tanto para su diagnóstico como para la aceptación del nuevo tratamiento monoclonal sugerido⁴⁹.

Nuestros resultados muestran, de acorde a lo publicado previamente^{12,15}, que la cistinosis fue la causa más común del síndrome de Fanconi renal. El diagnóstico específico de cistinosis puede realizarse mediante tres modalidades diagnósticas: elevación de niveles de cistina en las células leucocitarias, estudio genético molecular del gen *CTNS* y/ o por detección de cristales de cistina en la córnea⁹⁸. Este último método suele retrasar el diagnóstico ya que su aparición puede ocurrir hasta los dos años de

edad⁹⁸. Nuestros pacientes han sido testigos de la evolución diagnóstica de esta tubulopatía. El primero de los pacientes tuvo un tiempo medio hasta el diagnóstico mayor que los otros dos y fueron los depósitos oculares los que confirmaron su diagnóstico a diferencia de los otros casos más recientes.

Otra alteración iónica que supone un reto al nefrólogo pediátrico es la hipomagnesemia ya que puede tener un origen tubular y se han descritos múltiples tubulopatías asociadas a esta alteración bioquímica²⁵³. No debe olvidarse que en los casos avanzados de enfermedad renal crónica secundaria debido a un síndrome de nefrocalcinosis-hipercalciuria-hipomagnesemia, la hipomagnesemia puede enmascarse en estadios avanzados renales y dificultar aún más su diagnóstico inicial¹⁴⁷.

Haim Mayan definió el síndrome de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo 2 como una acidosis metabólica hiperkaliémica, hipertensión arterial con FGe normal¹⁶⁸. Se ha publicado una familia con dos hijos adolescentes normotensos que padecían alteraciones bioquímicas características, retraso estatur-ponderal y antecedentes paternos de hipertensión arterial con confirmación genéticamente a posteriori de esta tubulopatía en ausencia de hipertensión arterial¹⁶⁵. Es reseñable que nuestro paciente (ID 52), también adolescente, cumplía las características bioquímicas, pero carecía de hipertensión arterial. Este hecho sugiere que un alto porcentaje de los familiares del caso reseñado pudieran ser portadores de la misma mutación y beneficiarios del uso de la tiazida para el control de la tensión arterial y de sus alteraciones metabólicas; como ocurrió con el padre del caso índice.

6.3 El estudio molecular

La introducción de la biología molecular en el campo de las tubulopatías renales primarias ha supuesto una innovación diagnóstica, ha permitido el inicio precoz de tratamientos dirigidos, ha contribuido a un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y de la fisiología renal y, ha aumentado y modificado el conocimiento de la evolución natural de estas enfermedades^{16,254}. Otra ventaja reseñable es la posibilidad de ofrecer un consejo genético adecuado para detectar a los probables casos familiares y, cuando se requiera optar a técnicas de reproducción asistida. A nivel experimental, la determinación genética ha permitido mejorar la comprensión del papel del gen causante de la enfermedad y así, investigar nuevas dianas terapéuticas¹⁴. Afortunadamente, la mayoría de las tubulopatías renales primarias que debutan en la infancia tienen una base genética establecida que ha sido identificada recientemente en la mayoría de los casos¹⁴, en nuestra serie, un alto porcentaje de los pacientes fueron confirmados genéticamente.

La cistinuria es la única tubulopatía que no requiere estudio genético para su confirmación diagnóstica²⁵⁵. Es notable que la mayoría de los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman fueron confirmados genéticamente y, aquellos pertenecientes a la etnia gitana portaron la misma mutación (Tabla XII)¹⁶⁰. La población gitana española se estimó aproximadamente en 750.000 individuos²⁵⁶. La endogamia es una característica intrínseca de esta etnia que multiplica el riesgo de transmisión de enfermedades recesivas, explicando así la mayor frecuencia de la mutación encontrada en nuestra región²⁵⁷. Se han descrito otros grupos étnicos con mutaciones similares como: la mutación pArg642Cys en población japonesa²⁰⁴, la mutación de p.Thr60Met en los habitantes procedentes de China²⁵⁸ y la p.Ser402X en una región de Italia²⁵⁹. Debido al solapamiento fenotípico del síndrome de Bartter y de Gitelman, se han publicado recientemente errores diagnósticos entre estos dos tipos de tubulopatías tras realizarse el estudio genético confirmatorio^{14,134,156}. Pero no sólo las tubulopatías renales generan solapamientos

fenotípicos, las agudizaciones de la enfermedad de Graves y las parálisis periódicas recurrentes que pueden cursar con hipokaliemia grave dificultan su diagnóstico, sin embargo las técnicas de secuenciación masiva genética parecen facilitar su reto diagnóstico^{260,261}. Es también reseñable el caso (ID 7) de un paciente genéticamente confirmado de síndrome de Gitelman que presentó durante su seguimiento un patrón ecográfico renal hiperecogénico y pérdida de diferenciación corticomedular renal. Adalat publicó una serie de casi cincuenta pacientes pediátricos con malformaciones renales y con mutaciones identificadas para el gen *HNF1B* sobre doscientos estudiados, en los que a lo largo de la evolución, se detectaron alteraciones bioquímicas similares a las del síndrome de Gitelman²⁶². Ashton reportó recientemente un caso de diagnóstico clínico de síndrome de Gitelman que tras el estudio genético se encontró una delección heterocigótica de *HNF1B*, responsable de una nefropatía tubulointersticial autosómica dominante, hecho sorprendente pero aun así, real¹⁴. Sería recomendable pues, considerar la ampliación del estudio genético para casos con manifestaciones poco frecuentes en busca de nuevas mutaciones que logren justificar esta presentación atípica.

Hasta en un veinte por ciento de los pacientes diagnosticados con acidosis tubular renal distal no se encuentra la mutación genética responsable del fenotipo clínico acompañante^{170,171,263}. En nuestra serie, tres de los ocho pacientes habían sido diagnosticados clínicamente, bioquímicamente y radiológicamente de esta tubulopatía, pero fueron definidos como “genéticamente no resueltos”. En el primer y segundo caso, el estudio genético mostró una mutación heterocigota en *ATP6V1B1* c.1181G>A; p(Arg394Gln), hallazgo ya descrito previamente en dos casos recientemente publicados con hipoacusia asociada^{14,175}. En el tercer caso se encontró una mutación heterocigota en *ATP6V0A4* c.1188insA; p(Tyr 396Stop). Estas variantes, en principio no patogénicas al no estar incluidas en el Consorcio de Agregación de Exomas¹⁴, descritas en pacientes con un

fenotipo característico, parecen no ser una simple coincidencia. La hipoacusia neurosensorial y el fenotipo de la acidosis tubular renal distal había sido vinculado a un único gen pero, en los últimos estudios parecen encontrarse discrepancias respecto a ello^{14,264,265}. Estos hallazgos permiten hipotetizar sobre la implicación de otros genes no descritos previamente; así, de este modo, la secuenciación del exoma completo puede ser necesario en algunos pacientes seleccionados como son los casos “genéticamente no resueltos” por las técnicas habituales. Gómez publicó diez pacientes a los que se les realizó una secuenciación genética masiva de los siguientes tres genes :*ATP6VOA4*, *ATP6V1B1* y *SLC4A1*, encontrando en uno de ellos la posibilidad de una combinación digénica heterocigota debidas a mutaciones en dos genes diferentes²⁶⁶.

Todos los pacientes diagnosticados clínicamente de raquitismo hipofosfatémico ligado al X de nuestra serie fueron confirmados mediante el hallazgo de una mutación patogénica en el gen *PHEX*, hallazgo algo inesperado comparado con los porcentajes variables de confirmación genética descritos^{48,267-269}. Tres cuartos de las mutaciones encontradas presentan un carácter familiar frente al restante que suelen ser esporádicas^{46,268,269}. En contra de lo publicado , sólo un cuarto de las mutaciones halladas tenía un origen familiar frente a las esporádicas. Lin informan de una variante heterocigota sin sentido de novo en el gen *PHEX* en un paciente con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y describieron un mosaicismo de línea germinal en el esperma del padre no afectado del probando, lo que sugiere el concepto de mosaicismo de línea germinal aislado^{270,271}. Este estudio sugiere que podría incorporarse el estudio del esperma en padres de pacientes con mutaciones aparentemente de novo²⁷¹. Por todo ello, es improbable que existan tantas mutaciones *de novo* como las descritas en nuestro estudio, seguramente el bajo impacto clínico de la enfermedad, el infradiagnóstico de la tubulopatía previamente comentado y el solapamiento con otras enfermedades reumáticas

prevalentes han producido una ausencia de diagnósticos en miembros de una misma familia.

Existen otros tipos de raquitismo hipofosfatémico producidos por mutaciones en los genes *FGF-23*, *el DMP1* y *SLC34A3* descritos con una baja incidencia, al igual que en nuestra serie donde encontramos un único caso de raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria⁴⁸. La relación genotipo-fenotipo tampoco ha podido ser establecida en el grupo de los raquitismos⁴⁸.

En cambio, en otras tubulopatías como en el síndrome de Gordon y en el síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis parece existir una relación genotipo-fenotipo acorde a la gravedad clínica. En el caso del síndrome de Gordon, las mutaciones en *CUL3* suelen corresponder a pacientes jóvenes con una hiperkaliemia severa e hipertensión arterial¹⁶⁷. Se ha establecido un orden descendente de severidad de la clínica en los genes involucrados en esta tubulopatía es el que sigue: *CUL3*, *KLHL3*, *WNK4* y *WNK1*²⁷². Nuestro paciente carece de hipertensión arterial y porta una mutación familiar conocida en el gen menos patogénico de todos. En el síndrome hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis parece existir una relación fenotipo-genotipo bien establecida. Claverie-Martín demostró progresión renal y afectación ocular más severa para aquellos que portaron mutaciones en el gen *CLDN19* antes que en el *CLDN16*¹⁴⁶, tal y como se demuestra en nuestra serie, aunque en la actualidad existe controversia respecto a esta afirmación.

Un diagnóstico genético precoz es el objetivo deseable de cualquier clínico ante un caso sospechoso de tubulopatía renal primaria. El reciente y progresivo crecimiento del número de genes implicado en las enfermedades renales y la disponibilidad de

múltiples técnicas requiere la incorporación de unidades especializadas para optimizar el rendimiento de los recursos^{17,273-275}.

La secuenciación de Sanger se ha convertido en una ardua y tediosa técnica. La incorporación de la secuenciación masiva genética ha permitido una revolución en el abordaje diagnóstico y ha proporcionado información más completa y accesible a la práctica clínica habitual. Ninguno de nuestros pacientes fue estudiado genéticamente mediante panel múltiple de genes o secuenciación masiva del exoma. Sin embargo, en aquellos casos que existan dudas diagnósticas ya bien sea, por solapamiento fenotípico entre similares tubulopatías o bien la presencia de un único síntoma guía, se debiera recomendar solicitar la realización de un panel de secuenciación múltiple genes o incluso del exoma completo^{266,276}. El abaratamiento y la mayor efectividad de estas técnicas la convierten en una herramienta prometedora. Al mismo tiempo, la identificación de nuevas variantes en los genes estudiados lo transforman en un reto interpretativo con el consiguiente aumento de supuestos falsos diagnósticos y un descubrimiento incidental de alteraciones genéticas que producen problemas éticos^{68,277-279}. Para aquellos casos donde existe una alta posibilidad de acierto en el diagnóstico, la secuenciación de Sanger puede ser la escogida. En nuestra serie, los casos sospechosos de síndrome de Gitelman que compartían el fenotipo clínico-bioquímico-geográfico y racial y en el caso de síndrome de Gordon con varios familiares portadores de la misma mutación utilizaron esta última técnica.

6.4 Seguimiento a largo plazo

Otra aportación interesante del presente estudio es la información sobre seguimiento a largo plazo, aspecto sobre el que existen escasas publicaciones²¹. La Tabla XIII muestra datos de evolución de nuestra serie con un seguimiento medio aproximado

de casi dos décadas. En primer lugar, se discutirán las complicaciones extrarrenales asociadas a las tubulopatías y su afectación en el curso y pronóstico de la enfermedad. En segundo lugar, se argumentará la importancia de una adherencia terapéutica óptima, tarea ardua y tediosa debido a su múltiple posología diaria y su cronicidad. A continuación, se examinará acerca de la evolución del crecimiento de su talla final y de cómo ha sido el efecto de los tratamientos convencionales y la rhGH. Tras ello, se comentará la evolución de la función renal glomerular con especial detalle en aquellos pacientes que han requerido terapia renal sustitutiva. Y, por último, se analizará la calidad de vida relacionada con la salud y su impacto sociolaboral.

6.4.1 Complicaciones extrarrenales asociadas

Las complicaciones extrarrenales ligadas a algunas tubulopatías como son las alteraciones oculares en los casos de cistinosis y en los del síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis son bien conocidos y están bien reportadas sobre todo durante la etapa pediátrica^{98,146}. Sin embargo, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus tipo 2 en los casos de síndrome de Gitelman son nuevas complicaciones descritas en la última década^{159,224}.

El presente estudio presenta las complicaciones extrarrenales que se han producido durante un seguimiento de dos décadas de las tubulopatías primarias que han ocurrido como consecuencia de un aumento de la supervivencia, una disminución de la morbilidad y mortalidad debido al diagnóstico precoz de estas enfermedades y a la introducción de nuevos fármacos dirigidos que han permitido cambiar la historia natural de las tubulopatías. .

Las tubulopatías pierde-sal tienen supuestamente una mayor predisposición a la hipovolemia e hipotensión por la estimulación crónica del SRAA^{280,281}. Blanchard en un

estudio con el objetivo de mejorar el control iónico sérico utilizó la indometacina, amiloride o eplerenona en treinta pacientes portadores del síndrome de Gitelman, de los cuales tuvo que ser suspendido en dos casos por hipotensión arterial²⁸². Paradójicamente a lo fisiopatológicamente esperable en un grupo de pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman con adecuado cumplimiento terapéutico, casi la mitad fueron diagnosticados de hipertensión arterial¹⁵⁹. Por otro lado, en otro estudio publicado sólo un cuarto de la muestra era hipertensa si bien, todos éstos padecían factores de riesgo cardiovascular²⁸³. Podría hipotetizarse que la estimulación crónica sobre el SRAA no sea suficiente para mantener la hipotensión y la sobreestimulación crónica secundaria sobre la aldosterona junto a la hipomagnesemia e ingesta excesiva de sodio y potasio pudieran incrementar el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial^{159,284,285}. Es importante remarcar que la mitad de la población adulta es hipertensa²⁸⁶, aún más la que pertenecer a la etnia gitana debido a una mayor tasa de obesidad y malos hábitos higiénicos-dietéticos²⁸⁷. Ninguno de nuestros casos, a pesar de proceder de la etnia gitana habían presentado un diagnóstico previo de hipertensión arterial en el último seguimiento. Resulta complicado, y a veces hasta arriesgado, extrapolar datos sobre desarrollo de hipertensión arterial en el paciente con síndrome de Gitelman. En primer lugar, la hipertensión arterial es una enfermedad muy prevalente y con patrón de herencia de rasgos complejos no mendelianos, multifactorial y poligénica y, en segundo lugar, el efecto fundador puede generar una agregación población que favorezca esta enfermedad. Se requieren más estudios para esclarecer el beneficio de la recomendación dietética de aumentar la ingesta diaria de sodio en estos pacientes y la monitorización de la tensión arterial dado que es probable que el síndrome de Gitelman actúe como factor protector para el desarrollo de hipertensión arterial en las primeras etapas de la vida, pero no por ello debemos asumir una protección infinita e ilimitada. De este modo y de acuerdo a la incertidumbre presente,

sería prudente recomendar la realización de un despistaje de tensión arterial en todos los pacientes diagnosticados de nefropatías pierde sal.

Los casos de muerte súbita y/o arritmias cardiacas potencialmente letales en el contexto de síndrome de Gitelman son limitados en la literatura^{158,288-292} aunque su explicación fisiopatológica se basa en un estado de hipopotasemia y /o hipomagnesemia agudizada que, pueden prolongar el intervalo QT (QTc)²⁹³. Bettinelli demostró una prolongación del QT en más del 40% de los pacientes no tratados con síndrome de Gitelman independientemente de sus niveles séricos de potasio y magnesio²⁹⁴ pero, no existen estudios de este tipo en pacientes tratados. Las guías de práctica clínica no especifican el manejo cardiológico pero, un estudio de expertos en nefrología pediátrica recomienda evitar los fármacos prolongadores del QT y testar los valores séricos de potasio en las descompensaciones metabólicas para evitar que una hipopotasemia severa precipite una arritmia cardiaca letal²⁹⁵. Nuestros resultados muestran que un 18% de nuestros pacientes presentaron síncope recurrentes y ninguno de ellos se encontraba bajo seguimiento cardiológico. Socnamiglio demostró que los pacientes con síndrome de Bartter y de Gitelman presentaron una perfusión miocárdica disminuida y defectos microvasculares en las arterias coronarias durante el ejercicio que, en combinación con las alteraciones iónicas pueden hacer probable el desarrollo de nidos arritmogénicos²⁹⁶. Ejemplo de este hallazgo se ha presentado recientemente en la literatura con un caso de un paciente de 59 años que fue diagnosticado a partir de un episodio de taquicardia ventricular polimórfica²⁹⁷. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que no sólo el síndrome de Gitelman es causa de alargamiento del QT, tal y como relata este caso clínico donde se detectó un síndrome de QT alargado confirmado genéticamente en el contexto de esta tubulopatía²⁹⁸. Es interesante resaltar que un paciente de nuestra serie falleció súbitamente durante el transcurso de la investigación. Si bien es cierto que requería suplementos iónicos

intravenosos debido a las múltiples descompensaciones metabólicas y un cumplimiento terapéutico oral intermitente, la probabilidad de que la causa de la muerte hubiera sido una arritmia cardíaca letal es bastante elevada.

Por todo ello, es prudente recomendar en casos de pacientes con episodios de síncope recurrentes con un adecuado cumplimiento terapéutico o en aquellos que a pesar del tratamiento iónico sustitutivo el QT permanezca alargado durante su seguimiento, la realización de estudios arritmogénicos.

La diabetes mellitus tipo 2 ha sido recientemente descrita en el seguimiento del síndrome de Gitelman, a pesar de que nuestra investigación no reportó ningún caso. Tseng publicó una prevalencia del 12,5% de diabetes mellitus tipo 2²²⁴ y Ting mostró un 19,4% de alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con síndrome de Gitelman²⁴⁸. Parece poder hipotetizarse que la hipokaliemia crónica frena el cierre de los canales de K-ATP-asa en las células beta pancreáticas con la consiguiente disminución de la secreción de insulina²⁹⁹⁻³⁰¹ y por otro lado, la hipomagnesemia crónica puede reducir la sensibilidad de la insulina a la glucosa por resistencia a la misma³⁰². Nuestros resultados no muestran ningún paciente con alteraciones de la glucosa, si bien un mayor tiempo de evolución pudiera hacer florecer esta patología al igual que los múltiples factores que pueden incentivar esta enfermedad como una dieta rica en hidratos de carbono de rápida absorción o la falta de ejercicio físico entre otros.

Nuestros resultados muestran que las descompensaciones metabólicas son frecuentes en los pacientes con síndrome de Gitelman por incumplimiento terapéutico y/o desencadenadas por infecciones gastrointestinales. Herrero-Morín publicó un índice de ingreso hospitalario de 0,03/paciente/mes en una cohorte española¹⁶⁰. Es de remarcar dos pacientes de nuestra serie que presentaron múltiples e incontables estancias hospitalarias

por descompensaciones metabólicas. En el primer paciente señalado, la intensidad de la afectación muscular se tradujo clínicamente en parálisis musculares generalizadas desproporcionadas para los niveles agudizados de potasio que presentaba. Un estudio tiroideo rutinario reveló la coexistencia de una enfermedad de Graves descompensada con anticuerpos anti TSH positivos e hipertiroidismo. Este último hallazgo invita a hipotetizar que la paciente pudiera haber estado sufriendo episodios de parálisis periódicas tirotóxicas. Esta afectación es una complicación rara del hipertiroidismo en la que la mayoría de las ocasiones la causa subyacente es una enfermedad de Graves³⁰³. La incidencia es muy alta en las mujeres asiáticas comparadas con la no asiáticas, aunque esta tendencia está cambiando en la actualidad³⁰⁴. Clínicamente, suele presentarse con parálisis muscular generalizada y parestesias con niveles bajos o muy bajos de potasio, con elevación de la T3 y normalidad en la T4³⁰⁵. Sin embargo, el diagnóstico previo de síndrome de Gitelman en nuestra paciente, desalienta la realización de nuevo diagnóstico diferencial de otra probable etiología de hipopotasemia y a su vez, la favorece su pronóstico dado que las parálisis periódicas tirotóxicas hipokaliémicas se resuelven con la suplementación de potasio³⁰³. A pesar de que el tratamiento farmacológico se había reforzado de manera extraordinaria con suplementos de magnesio oral y diuréticos ahorradores de potasio en nuestra paciente, éstos no fueron suficientes para prevenir nuevos episodios de descompensaciones metabólicas. Así que, se comenzó tratamiento antitiroideo con propranolol y se realizó tratamiento ablativo con yodo radiactivo consiguiendo una disminución de los episodios de debilidad muscular generalizada. Este hallazgo invita a reflexionar que en los pacientes con tubulopatías pierde sal que cursen con hipopotasemia y descompensaciones metabólicas numerables y recurrentes, es esencial realizar la determinación de las hormonas tiroideas para comprobar su situación basal, ya que parece probable que una descompensación tiroidea pueda agravar, más aún

si cabe, la hipopotasemia. El mecanismo de acción fisiopatológico de las parálisis periódicas tirotóxicas hipokaliémicas no está esclarecido³⁰⁶, aunque parece existir una predisposición a la activación de la bomba Na-K/ATPasa por la estimulación de la vía adrenérgica³⁰⁶. Además, la función tiroidea y los valores séricos y dietéticos de magnesio parecen estar relacionados³⁰⁷. Por otro lado, la predisposición genética a la parálisis periódica tirotóxicas no está del todo clara aunque se han encontrado asociaciones de polimorfismos del gen de la subunidad alfa1 del canal de calcio³⁰⁸ sin haberse encontrado correlación con el gen *SLC12A3*. Es de destacar que una familiar cercana a esta paciente y también diagnosticada de síndrome de Gitelman con regular adherencia al tratamiento iónico sustitutivo, sufrió un episodio que fue catalogado de encefalopatía hipomagnesémica. La paciente relató que tras una comida sufrió un episodio de pérdida de fuerza de extremidades inferiores siendo progresivo hacia los músculos de la cintura y de las extremidades superiores sin involucrar a la musculatura respiratoria, ocular o bulbar³⁰⁸. La descripción proporcionada por la paciente sugiere un episodio de parálisis tiroidea tirotóxica, que resulta difícil de comprender dado que esta complicación presenta una agregación familiar a diferencia de las parálisis recurrentes familiares.

La población general que sufre una disfunción tiroidea es elevada comparada con otras enfermedades y el despistaje de la función tiroidea es más frecuentemente testado que otros ejes hormonales de manera rutinaria, y más aún, en pacientes crónicos que se someten a controles analíticos rutinarios³⁰⁹. Si bien es cierto que, existe una escasez de reportes de pacientes con síndrome de Gitelman y parálisis periódicas tirotóxicas^{310,311}; lo discutido previamente invita a considerar seriamente la posible relación entre el síndrome de Gitelman y la disfunción tiroidea.

Nuestros resultados señalan que las descompensaciones metabólicas asociadas a episodios de vómitos recurrentes y deshidrataciones fueron frecuentes en los pacientes con acidosis distal tubular renal en las primeras etapas tras el diagnóstico hasta un ajuste metabólico adecuado. Hay pocos trabajos que muestren la evolución a largo plazo de los pacientes diagnosticados con acidosis tubular renal. Nuestra investigación muestra que al menos la mitad de la muestra tuvieron un episodio de litiasis renal durante su seguimiento, dato quizá más elevado que otra cohorte analizada con menor tiempo de evolución³¹², o bien debido a la influencia de otros factores favorecedores de la precipitación de cristales como puede ser la ingesta hídrica y/o salina y/o el cumplimiento terapéutico. Los episodios de nefrolitiasis publicados son variables en función del tipo mutación encontrada³¹². Son destacables los casos de dos hermanos diagnosticados de acidosis tubular renal (ID22 y ID23). Mientras que la hermana mayor durante su seguimiento desarrolló múltiples episodios de urolitiasis con requerimientos quirúrgicos y litotricias, su hermano que portaba la misma mutación presentó episodios más aislados y menos recurrentes de urolitiasis pudiendo presumirse que una detección precoz de la enfermedad y una instauración temprana del tratamiento puede ser favorable para su evolución y pronóstico.

La hipoacusia neurosensorial típicamente precoz para los portadores de mutaciones en *ATP6V1B1* y tardía para *ATP6V0A4*^{172,263,265}, no mejora tras la administración de tratamiento alcalino en los pacientes con acidosis tubular renal distal³¹³. En nuestra serie, la hipoacusia estaba presente en tres cuartas partes de los pacientes, aunque su tiempo de detección varió desde la primera infancia hasta el final de la adolescencia. De este modo, es prudente recomendar realizar un despistaje auditivo durante el seguimiento de estos pacientes independientemente de su condición genética.

La elevación del FGF23 ha sido identificado como factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica como consecuencia de la disfunción endotelial, el incremento de los marcadores inflamatorios del sistema cardiovascular, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, las calcificaciones vasculares y los estrechamientos arteriales ³¹⁴. De este modo, parece presumible extrapolar su acción por similitud fisiopatológicas al raquitismo hipofosfatémico ligado al X. En la serie pediátrica de RenalTube de esta tubulopatía recientemente publicada sólo un 16,6%, tuvieron una masa ventricular izquierda más elevada que el control fijado sin poderlo correlacionarlo con los valores de FGF-23³¹⁵. Sin embargo, estos hallazgos deben de tenerse en consideración de manera cautelosa ya que la validez y estandarización de las técnicas utilizadas para medir la masa muscular del ventrículo izquierdo al igual que la afectación de la arterial en el paciente pediátrica no se encuentra completamente establecida ^{316,317}. En la misma línea pero en pacientes adultos, Veret en un estudio de once pacientes no encontró ninguna alteración ecocardiográfica significativa³¹⁸; similar a lo reportado por Takashi³¹⁹. Nakamura presentó una incidencia de un 27,4% de hipertensión arterial asociado a un descenso de FGe en adultos con raquitismo hipofosfatémico ligado al X pero, con la excepción de que la mayoría habían sido diagnosticados previamente de hiperparatiroidismo³²⁰. Se ha de tener en cuenta que la introducción del nuevo tratamiento dirigido anti FGF-23 modificará el riesgo cardiovascular dado que el tratamiento sustitutivo favorecía el incremento del FGF-23 ³²¹ y en consecuencia, incrementaba el supuesto riesgo cardiovascular. Se puede concluir que debido a la escasez de estudios sobre el riesgo cardiovascular en pacientes diagnosticados con raquitismo hipofosfatémico ligado al X, estos resultados necesitan ser reconsiderados. Además, la reciente publicación que hasta un tercio de estos pacientes presentan sobrepeso u obesidad ya en la edad pediátrica ³²² motivado probablemente por las limitaciones físicas en su vida

diaria, junto a las alteraciones ya conocidas del metabolismo glucídico y lipídico^{323,324} y a que la longitud más corta de las extremidades inferiores de un adulto se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular más adverso³²⁵, favorece la recomendación de realizar un despistaje cardiovascular más dirigido en este tipo de pacientes.

Ninguna alteración del Chiari tipo I o craneosinostosis o estenosis del canal lumbar fue reportado en nuestro estudio dado que la resonancia magnética no se ha realizado de rutina, hallazgo similar a lo publicado⁵³. La afectación dental es otra complicación muy reportada³²⁶ debido a las alteraciones en la mineralización de la dentina³²⁷; no tanto como la hipoacusia neurosensorial que afecta solo a un 5%⁵³.

Los casos de cistinosis y de citopatía mitocondrial representaron la mayor implicación multisistémica de nuestra serie. La cisteamina ha supuesto un cambio en el desarrollo de las afectaciones renales y extrarrenales de los pacientes con cistinosis. El hipotiroidismo, complicación frecuente y muy reportada, es directamente proporcional a la edad debido al depósito de cistina en la tiroides y la pérdida de proteínas tiroideas por la orina³¹⁸ pero, la introducción precoz de la cisteamina puede reducir su incidencia^{330,331}. Dos de los tres casos diagnosticados de cistinosis desarrollaron hipotiroidismo en la etapa pediátrica requiriendo terapia hormonal sustitutiva. Todos nuestros pacientes tuvieron afectación corneal con afectación de la agudeza visual requiriendo el uso de la cisteamina oftálmica sin embargo, su cumplimiento terapéutico fue subóptimo por su complicada posología y los efectos secundarios asociados ya conocidos³³². Nuestros pacientes no fueron sometidos a ninguna escala respecto a habilidad visuoespacial o motor-visual ni tampoco tuvieron deterioro mental ni cerebral ni síntomas piramidales objetivables. Paradójicamente, sería francamente esperable que tuvieran alguna deficiencia neurológica; ya que aquellos pacientes con inicio de la cisteamina precoz presentaron

una menor tasa de complicaciones neurológicas^{117,330,331,333}. Otra complicación asociada aunque con un índice muy bajo reportado en los pacientes tratados con cisteamina es la afectación restrictiva pulmonar³³⁰. Si bien es cierto, que se ha publicado recientemente un consenso sobre transición y derivación de los pacientes pediátricos diagnosticados con cistinosis a servicios de adultos mediante indicaciones claras sobre los chequeos nefrológicos, oftalmológicos, y endocrinológicos^{99,105} se requiere un protocolo de realización de despistaje de otros órganos como el sistema nervioso central, el metabolismo óseo, las posibilidades de fertilidad o el estado del sistema pulmonar entre otros que debe ser liderado por el nefrólogo responsable del paciente. Ninguno de nuestros pacientes había sido valorado por un médico no nefrológico. El hecho de que la cistinosis sea una enfermedad rara, crónica y multisistémica, refuerza la realización de un seguimiento protocolizado basado en un equipo multidisciplinar para optimizar y detectar los problemas multisistémicos implicados³³⁴.

La paciente diagnosticada genéticamente de citopatía mitocondrial a raíz de un edema corneal y una hiperaminoaciduria desarrolló paulatinamente las complicaciones multisistémicas esperadas⁶⁶: oftalmoparesia externa con ptosis palpebral bilateral, hipoacusia y desmielinización del sistema nerviosa central. Esta paciente pone de manifiesto la necesidad de interpretar de manera adecuada una hiperaminoaciduria en un paciente en edad pediátrica con objeto de iniciar un tratamiento precoz y adelantarse a las complicaciones esperadas.

Otro caso (ID 46) a destacar es el paciente diagnosticado en primer lugar de un síndrome de Fanconi idiopático que, debido a las múltiples descompensaciones metabólicas con rabdomiólisis asociadas a un raquitismo transitorio, se planteó la

posibilidad diagnóstica de una citopatía mitocondrial que posteriormente fue confirmada por análisis de los enzimas de la cadena respiratoria.

Las enfermedades cardiovasculares estuvieron presentes en once pacientes, cifra no despreciable y de suma importancia teniendo en cuenta que todos ellos son enfermos renales crónicos. Es sobradamente conocido la importancia de la detección precoz de los factores de riesgo cardiovascular para la ralentización de la función renal glomerular³³⁵, sin embargo, su alta prevalencia en ocasiones hacen que no sean buscados de manera concienzuda.

Casi un veinte por ciento de nuestros pacientes, todos ellos adultos, habían tenido o presentaron en el último seguimiento desórdenes mentales que pueden ser observados detalladamente en el Anexo X. Un estudio llevado a cabo en población española activa laboralmente objetivó una prevalencia de problemas mentales en torno al 17%³³⁶, cifra similar a la reportada por nuestra serie. Sin embargo, llama la atención que ningún paciente pediátrico haya padecido ningún problema mental durante su seguimiento a pesar de haber sido diagnosticados de enfermedad crónica con las múltiples limitaciones que tienen asociadas. Este hecho permite hipotetizar un posible infradiagnóstico de este tipo de enfermedades en el paciente pediátrico. De hecho, un reciente metaanálisis en niños con diagnóstico de enfermedades crónicas muestran que la somatización de los problemas físicos derivados de su patología son más frecuentes que los propios síntomas derivados de la propia enfermedad³³⁷. Se necesitan más estudios que investiguen la salud psicosocial en los pacientes diagnosticados, tanto pediátricos como adultos, con tubulopatías.

Respecto a los resultados obtenidos y analizados y comparados con la literatura, es evidente que la historia natural de muchas tubulopatías renales durante la etapa adulta

está siendo escrita en el momento actual. La ausencia de experiencia en los médicos de adultos por carecer de data clínica previa junto con la rareza y la heterogeneidad de estas entidades dificultan su correcto seguimiento, que repercute directamente en el pronóstico del paciente. Por todo ello, se requieren nuevos estudios que analicen y examinen las complicaciones extrarenales asociadas y su implicación en el pronóstico a largo plazo.

En el Anexo IX y en el X pueden verse con detalle los hallazgos radiológicos tanto al diagnóstico como en el último seguimiento de la serie. Las lesiones óseas en los pacientes diagnosticados con raquitismo y/o hiperparatiroidismo derivado de la propia tubulopatía o por daño renal progresivo deben de ser valorados por una unidad de metabolismo óseo con un conocimiento e interpretación adecuados ya que la regresión de las lesiones óseas a nivel radiológico no es criterio suficiente de normalidad del metabolismo óseo. Para dificultar más su manejo, las características clínicas de la osteomalacia son inespecíficas ya que incluyen dolor óseo difuso, debilidad muscular y/o fracturas por fragilidad y son responsables de un diagnóstico tardío³³⁸. No existen adecuados marcadores para medir la afectación ósea válidos dado que la biopsia ósea es demasiado invasiva y las escalas analógicas de visualización del dolor son subjetivas en los pacientes adultos^{50,338}. Beck-Nielsen presentó un estudio en pacientes con raquitismo hipofosfatémico para detectar afectación esquelética mediante densitometría objetivando una mayor gravedad en los pacientes masculinos frente a los femeninos³³⁹, sin embargo la reciente guía sobre el manejo de estos pacientes no indica cuándo ha de realizarse⁵⁰. De igual modo, los pacientes afectados de acidosis tubular renal distal presentan disminución de la densidad ósea tanto en el paciente pediátrico como en el adulto¹⁷², sin embargo, en una reciente publicación realizada por expertos en la materia no encuentran un consenso sobre la realización de la densitometría en el beneficio de su seguimiento¹⁷⁴. Ninguno de nuestros pacientes con acidosis tubular renal distal ni con raquitismo

hipofosfatémico ligado al X ha realizado una densitometría para valorar su afectación en el metabolismo óseo. La controversia respecto al manejo sobre el metabolismo óseo queda reflejado en uno de nuestros pacientes. El caso (ID46) previamente comentado diagnosticado de citopatía mitocondrial con debut de síndrome de Fanconi idiopático presentó durante su seguimiento pediátrico incapacidad física con disminución de la vitalidad y energía y dolor de intensidad grave atribuido a un incumplimiento terapéutico con múltiples descompensaciones metabólicas y un trastorno adaptivo de conciencia de su enfermedad durante el periodo adolescente. Sin embargo, la incapacidad física fue aumentando de manera progresiva y fue valorado en la unidad de metabolismo ósea obteniendo los siguientes resultados en las pruebas complementarias realizadas: líneas de Looser-Milkman en ambas diáfisis femorales y tibias-peroneas con múltiples depósitos patológicos en arcos costales bilaterales, en ramas púbicas, acetábulo derecha y trocánter menor derecho, tercio superior de ambos cúbitos todos ellos en relación con pseudofracturas, acuñaamiento patológico en D11-D12 y entesopatía asociada con posible déficit de formación y escasa carga mecánica. En definitiva, el dolor óseo de este paciente era debido a una citopatía mitocondrial y una osteopenia con múltiples pseudofracturas secundarias al raquitismo ocasionado por el síndrome de Fanconi. Se inició tratamiento ortopédico y rehabilitador ajustándose el tratamiento médico con excelentes resultados clínicos. Recientemente, se ha demostrado que las proporciones de isótopos de calcio en sangre y orina podrían funcionar como nuevos marcadores del balance mineral óseo en niños y en adultos ya que refleja la pérdida de calcio ósea en todo el cuerpo y no solo en algunos huesos como hace la densitometría^{340,341}. Debido a ello, es muy probable que esta nueva técnica sea incorporada a nuestra práctica clínica próximamente. Debe recordarse que en muchos pacientes con tubulopatías el metabolismo calcio-fósforo puede verse

afectado por lo que una intervención diagnóstica y terapéutica precoz será esencial para evitar complicaciones óseas posteriores.

La Tabla XIII también muestra que todos los pacientes con acidosis tubular renal distal, enfermedad de Dent, síndrome de Lowe, síndrome de hipomagnesemia-hipercalciuria-nefrocalcinosis o cistinosis tuvieron nefrocalcinosis, hallazgo característico en estas enfermedades y ya presente al diagnóstico. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X que desarrollaron nefrocalcinosis en el seguimiento está presumiblemente relacionado con el tratamiento con fosfato y metabolitos de la vitamina D⁴⁹. La ecografía es una técnica muy sensible para el diagnóstico de nefrocalcinosis y el significado práctico de este hallazgo es cuestionable, no habiéndose relacionado con aparición de síntomas o signos clínicos en pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X^{342,343}, no siendo causa de fallo renal en la cistinosis ni parece ser responsable de la disminución de la filtración glomerular observada en la acidosis tubular renal distal³¹².

Este estudio de investigación ilustra que las complicaciones a largo plazo extrarrenales en los pacientes diagnosticados de tubulopatías renales durante la etapa adulta son poco conocidas por los especialistas médicos de adultos debido a su escasa experiencia por su baja prevalencia y gran heterogeneidad. Las publicaciones relacionadas con el seguimiento de las tubulopatías en el paciente adulto son, en ocasiones escasas y controvertidas dificultando más aún su seguimiento. Se requiere nuevos estudios de seguimiento largo plazo que permitan investigar el efecto de los desórdenes tubulares renales a nivel multisistémico.

6.4.2 Tratamiento y adherencia terapéutica

Nuestro estudio confirma asimismo que el tratamiento médico no corrige totalmente las alteraciones metabólicas de los pacientes con tubulopatías primarias ni evita muchas de sus complicaciones extrarrenales. La incómoda posología y los indeseables efectos secundarios de la medicación sumado a la errónea concepción de aparente benignidad de algunas de estas enfermedades dificulta, aún más, el cumplimiento terapéutico. Aunque deba de insistirse en la necesidad del tratamiento y en su adherencia, así como en la importancia de mantener el seguimiento cuando los pacientes pediátricos son transferidos a unidades de adultos⁹⁹. No debe olvidarse reforzar la transición del adolescente a servicios médicos de adultos ya que las mayores tasas de abandono terapéutico y pérdida de seguimiento ocurren durante esta etapa^{22,99}. Es preciso tener también presente y monitorizar los potenciales efectos adversos de la medicación.

La introducción de tratamientos fisiopatológicamente dirigidos frente a la terapia sustitutiva ha supuesto un cambio en el curso natural de estas enfermedades. En el caso de la cisteamina de manera ya demostrada para la cistinosis¹⁰⁵ y, de manera experimental en forma de ensayo clínico en fase 2-3 con Burosumab para el raquitismo hipofosfatémico ligado al X³⁴⁴, con ADV7103 para la acidosis tubular renal distal³⁴⁵ y con Oxabact para la hiperoxaluria primaria.

El tratamiento del síndrome de Gitelman está basado en terapias iónicas sustitutivas¹⁵². Su instauración depende de las manifestaciones clínicas del paciente que no son correlacionables con los niveles séricos de potasio y magnesio^{334,346}. Las guías KDIGO recomiendan valores de potasio y magnesio cercanos a 3,0mEq/L y 1,2mg/dL respectivamente¹⁹³. Sin embargo, la percepción de la sintomatología del síndrome de Gitelman puede ser muy variable entre los propios enfermos³⁴⁷, dificultado la adherencia terapéutica basada únicamente en la clínica. Nuestros resultados muestran que los niveles

medios de potasio en el último seguimiento ($2,90\pm 0,35$ mEq/l) fueron mínimamente mayores que al diagnóstico ($2,55\pm 0,39$ mEq/l). Se ha de señalar que éste último valor, desglosado por edad, difiere para los casos adultos ($2,73\pm 0,4$ mEq/l) y para los pediátricos ($3,04\pm 0,3$ mEq/l). Esta diferencia puede justificarse porque sólo la mitad de los adultos y el total de los pacientes pediátricos de nuestra serie presentaron una adherencia terapéutica adecuada. Si bien es cierto, que la ingesta salina alimentaria diaria puede influir en estos valores, un cumplimiento más estricto inducido por la responsabilidad paterna respecto al cuidado del paciente pediátrico puede haber influido en estos resultados. La importancia del incumplimiento terapéutico puede reflejarse en una mayor predisposición a padecer problemas cardiológicos tipo arritmias letales¹⁵⁷, o a una mayor astenia, o calambres musculares¹⁶⁰. El cumplimiento terapéutico publicado en esta tubulopatía se encuentra en torno al 35% debido a la posología iónica múltiple, a los efectos gastrointestinales derivados de ésta, y a la ausencia de sintomatología, sumado todo ello a la percepción de ser una condición benigna por el propio paciente¹⁶⁰. En nuestra serie la adherencia terapéutica se sitúa en más de la mitad de la muestra influenciada por el alto porcentaje de cumplimiento en el paciente pediátrico. Con el objetivo de mejorar los valores séricos de potasio, tres adultos y sólo un paciente pediátrico respecto al total incorporaron un diurético ahorrador de potasio. La controversia respecto a su prescripción y beneficio es discutible. La indometacina, el ameride y la eplerenona han demostrado mejorar los niveles séricos de potasio pero, pueden empeorar el estado de hipovolemia crónica y sus efectos a largo plazo son desconocidos²⁸². Respecto al estado de hipovolemia, ha de señalarse que el control sobre los ingresos y los egresos de un paciente pediátrico frente a un paciente adulto difieren; siendo mucho más complicado en el caso del menor. Algunos autores abogan por la recomendación crónica de una dieta rica en sodio¹⁵², sin embargo y a pesar de que

fisiopatológicamente pueda parecer la solución más idónea; se han descrito casos de hipertensión arterial en pacientes con esta tubulopatía¹⁵⁹. Se necesitan estudios de investigación para indagar la heterogénea respuesta clínica y bioquímica en pacientes genótipicamente portadores de la misma mutación y recibidores del mismo tratamiento.

No existen guías clínicas sobre el control metabólico óptimo en los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal. El cociente calcio/creatinina urinaria es un marcador fidedigno del estado metabólico en la acidosis tubular renal distal³¹². Solamente uno de nuestros pacientes presentó este marcador elevado, dato sugerente de que nuestra serie tuvo un control metabólico considerablemente óptimo. Casi el 90% de los pacientes se encontraban bajo seguimiento nefrológico y con una adherencia al tratamiento correcta y, sólo un paciente tratado presentó un bicarbonato sérico en ayunas menor de 20 mEq/l. La introducción de las tiazidas se ha propuesto para mejorar la hipercalciuria¹⁷² aunque en ninguno de nuestros casos ha sido utilizado.

El tratamiento convencional para el raquitismo hipofosfatémico ligado al X ha mejorado el crecimiento, el raquitismo y las deformidades óseas en población pediátrica, pero éste a su vez ha producido efectos secundarios indeseables⁵⁰. Toda nuestra serie recibió tratamiento a base de fósforo y vitamina D al diagnóstico y obtuvo tanto los beneficios como los daños esperados padeciendo nefrocalcinosis ecográfica, hiperparatiroidismo secundario e hipercalciuria durante su seguimiento. La nefrocalcinosis ha sido reportada entre un 30-70% en este tipo de tubulopatía³⁴⁸ con diferencias entre la serie pediátrica y adulta, posiblemente debida a la toma continua de fósforo³⁴⁸. La variabilidad en las indicaciones de la posología del tratamiento conservador y la larga evolución de la serie pueden haber producido una incidencia más elevada de nefrocalcinosis a pesar del estricto y correcto control bioquímico durante toda su evolución. Existe controversia acerca de la continuación del tratamiento conservador

durante el seguimiento adulto. Los objetivos terapéuticos propuestos en adultos consisten en reducir la probabilidad de pseudofracturas y/o fracturas, los dolores óseos y/o musculares, los problemas bucodentales y evitar la pérdida de audición^{339,349,350}; sin embargo, se recomienda su inicio sólo en caso de síntomas relacionados con la enfermedad debido a la falta de evidencia científica⁵⁰. Los estudios realizados hasta la fecha en los adultos, aunque de poca calidad y de baja muestra, parecen mostrar que el tratamiento convencional mejora el dolor, la osteomalacia y la salud bucodental pero no previene el desarrollo de entesopatía y/o la pérdida de audición⁴⁹. Los tres casos adultos de nuestra serie han continuado con el tratamiento convencional, reportando dolores articulares y/o musculares sin padecer problemas de salud bucodental ni fracturas ni problemas lumbares referidos en el último seguimiento. Un aspecto a tener en cuenta es que, como sucede en los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman, se hayan acostumbrado a vivir con ciertas limitaciones³⁴⁷. Por otro lado, la introducción del Burosumab, anticuerpo monoclonal completamente humano, que bloquea la actividad del FGF23 y permite restaurar los niveles de fósforo en plasma, ha sido aprobado recientemente para su uso en edad pediátrica en esta tubulopatía obteniendo resultados satisfactorios en normalización de las deformidades y el raquitismo³⁵¹. Nuestra paciente pediátrica inició este tratamiento presentando tras la primera dosis una normalización metabólica de los niveles de fósforo tanto séricos como urinarios que se ha mantenido hasta la fecha de fin de este estudio. Debido al alto coste económico y a los escasos estudios clínicos a largo plazo, la indicación de administración en edad pediátrica publicada recientemente es limitada para niños mayores de un año o adolescentes en fase de crecimiento que presenten raquitismo, o para aquellos el tratamiento convencional sea refractario por presentar complicaciones asociadas o que presenten una imposibilidad a la adherencia del tratamiento previo⁵⁰. Hasta la fecha, Burosumab no ha reportado

importantes efectos secundarios⁵⁸. No hay duda de que se requieren más estudios a largo plazo para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico en el paciente pediátrico y adulto.

La disponibilidad de cisteamina ha conseguido cambiar el curso de la enfermedad para los pacientes diagnosticados de cistinosis; sin embargo suele asociar un pobre cumplimiento terapéutico por sus múltiples efectos secundarios y por su posología múltiple diaria^{117,328}. Los niveles de cistina intraleucocitaria sirven para comprobar una adherencia terapéutica y un control metabólico óptimo. Se considera un aceptable control valores $< 1 \text{ nmol } 1/2 \text{ cistina/mg}$ ³⁵². Nuestros casos en seguimiento presentan unos valores medios elevados. Si bien es cierto que la adherencia a este fármaco no es sencilla y podría justificar estas varianzas en los niveles de cistina, nuestros pacientes tenían una adherencia terapéutica adecuada, según estimación por control de registro farmacológico mediante la renovación de la receta electrónica. Estudios recientes sugieren que la determinación intracelular de cistina utilizando granulocitos inmunopurificados ha mejorado respecto al utilizado hasta ahora, ya que existen resultados contradictorios entre los diferentes laboratorios en los límites de normalidad para los niveles de cistina^{352,353}. Es remarcable que uno de nuestros pacientes presentó molestias digestivas que tras multitud de estudios etiológicos únicamente cedieron tras la disminución de la dosis de cisteamina y cambio a una presentación microencapsulada. En la actualidad, se han desarrollado nuevos tratamientos de cisteamina tanto sistémicos como oftalmológicos prolongados que minimizan la posología mejorando su tolerancia y su adherencia³⁵⁴.

Nuestros resultados muestran que la adherencia terapéutica es variable en función de la edad, el tipo de tubulopatía y los efectos secundarios asociados (Tabla XIII). El paciente pediátrico suele tener un tasa de cumplimiento farmacológico mayor que el

adulto debido a la percepción parental de vulnerabilidad de su hijo sobre un proceso crónico³⁵⁵. Uno de los objetivos, que no fácil, en el manejo de las enfermedades crónicas es conseguir una mayor adherencia terapéutica³⁵⁶. La creación de nuevos fármacos de liberación prolongada como la cisteamina para la cistinosis³³² o de administración quincenal, como el Burosumab para el raquitismo hipofosfatémico liado al X³⁵⁰ son mayoritariamente dependientes de la industria farmacéutica, aunque su introducción a la práctica clínica es responsabilidad del médico. Por otro lado, la incorporación de la telemedicina a la práctica médica habitual ha permitido mejorar el seguimiento médico y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes crónicos³⁵⁷⁻³⁵⁹. Los sanitarios deberemos realizar un esfuerzo en aplicar nuevas herramientas informáticas para optimizar y facilitar al paciente crónico el cuidado, el seguimiento médico y el cumplimiento terapéutico.

6.4.3 Crecimiento

El presente estudio demuestra que el hipocrecimiento es una manifestación prevalente en las tubulopatías primarias y suministra además datos sobre talla final adulta en pacientes con tubulopatías primarias, una información escasamente notificada en la literatura^{109,360,361}. Nuestros resultados señalan que la instauración del tratamiento precoz mejora el hipocrecimiento y la talla final (Tabla XV). Nuestra investigación muestra también que un 13% de los pacientes precisaron administración de rhGH, aunque en ninguna tubulopatía está aceptada oficialmente como indicación terapéutica en nuestro país.

Las afectaciones del crecimiento varían en función del tipo de tubulopatía implicada. Hay que señalar que la afectación inicial del crecimiento fue particularmente importante en los niños con acidosis tubular renal distal, raquitismo hipofosfatémico

ligado al X y cistinosis, revertiéndose el hipocrecimiento casi a valores de talla próximos a la media en los pacientes con acidosis tubular renal distal y mejorando sólo parcialmente en los individuos con raquitismo hipofosfatémico ligado al X y en aquéllos con cistinosis.

El hipocrecimiento es una manifestación atípica e infrecuente del síndrome de Gitelman, reportada en un 7-31% de las series pediátricas^{204,362}. Una instauración precoz del tratamiento sustitutivo suele restaurar el crecimiento^{204,363}; como ocurrió en nuestra serie (Tabla XV). Los fenotipos bioquímicos más graves se relacionan con un mayor hipocrecimiento probablemente debido a la alteración del eje de la GH/IGF-1^{151,364-366}. Estudios experimentales han sugerido que los roedores con dieta hipopotasémica presentan una maduración anormal de los condrocitos y una resistencia al tratamiento con rhGH. Por otro lado, los cambios en el SRAA pueden contribuir al fallo de medro induciendo anorexia y suprimiendo la producción de IGF-1 al igual que se sugiere en la hipomagnesemia^{366,367}. Se han reportado casos limitados de síndrome de Gitelman con déficit parcial o completo de GH. Aunque la respuesta a la rhGH ha sido favorable en estos casos se desconoce si es consecuencia del suplemento de electrolitos o de la propia rhGH^{368,369}. Fujimura presentó un 15,7% de hipocrecimiento en pacientes diagnosticados genéticamente de síndrome de Gitelman de los cuales sólo un 5,4% presentaron déficit de GH con respuesta no satisfactoria a los tests de provocación y respuesta positiva de aumento de la velocidad de crecimiento en el 30% de los casos tras el inicio de rhGH²⁰⁴. En nuestra serie, 31,5% de los pacientes debutaron con hipocrecimiento y sólo uno (5,3%) se le diagnosticó de un déficit aislado de GH. Parece intuirse que pueda existir un mecanismo patogénico inherente al padecimiento del síndrome de Gitelman que produzca modificaciones en el eje de la hormona del crecimiento/IGF-1. Resulta indudable la sugerencia de testar el eje de la hormona de crecimiento en aquel niño diagnosticado de

síndrome de Gitelman que no presente un catch-up adecuado de la talla tras el inicio del tratamiento sustitutivo.

La acidosis tubular renal distal no tratada produce un marcado efecto adverso sobre el crecimiento con mejoría en su talla y peso una vez que el tratamiento alcaliino se ha instaurado^{172,175,312,370}. El mecanismo de hipocrecimiento es multifactorial por un incremento del catabolismo de las proteínas y/o una inhibición o disfunción de la secreción de la hormona con afectación en la placa de crecimiento³⁷¹. Nuestro estudio muestra la recuperación del crecimiento desde el diagnóstico hasta el último seguimiento (-1,85±2,09 vs -0,60±2,01), parámetros muy similares a los publicados recientemente³¹², gracias a la normalización de la bicarbonatemia por el tratamiento administrado. Es de interés remarcar el hermano gemelo del paciente con ID 21, que presentó una curva de crecimiento siempre en percentiles menores de 3 y alcanzó una talla final menor que la de su hermano enfermo a pesar de no haber sido diagnosticado ni bioquímica ni genéticamente de acidosis tubular renal distal.

Un inicio precoz del tratamiento convencional con fósforo y análogos vitamina D suele ser beneficioso aunque insuficiente para alcanzar la talla final esperada en los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X^{48,49,54,56,372}. Ni el grado de hipofosfatemia ni el crecimiento intrauterino retardado influyen en el crecimiento de estos pacientes^{48,49,54,56,372,373}. Nuestro estudio muestra la recuperación parcial del crecimiento de éstos desde el diagnóstico hasta el último seguimiento (-2,42±0,52 vs -1,71±0,53) con talla final entre los percentiles 3-30. Estos resultados de manera similar acaban de ser reportados en 228 pacientes diagnosticados con raquitismo hipofosfatémico ligado al X mostrando que presentan una disminución de la altura durante ese mismo primer año de edad y que a partir de ahí permanecen por debajo de los percentiles poblacionales³⁷⁴. Se

han reportado déficits completos de hormona de crecimiento en un número reducido de pacientes⁵⁵. La rhGH puede aumentar la reabsorción urinaria de fósforo dando lugar a una mejoría de la densidad ósea y de la talla final sin producir desproporciones o crecimientos disarmónicos como lo reportado previamente^{360,375}. La rhGH fue indicada en una de nuestras pacientes (ID 37) de manera compasiva durante dos años sin acentuar la desproporción corporal. Existen algunos datos reportados sobre el uso de la rhGH aunque sus conclusiones son controvertidas y en la actualidad no se encuentra aprobado como indicación terapéutica³⁷⁶. Gracias a los modelos animales de raquitismo hipofosfatémico ligado al X, se ha observado que los ratones Hyp presentan anomalías profundas en la placa de crecimiento producidas por un deterioro en la mineralización debido a que se inhibe directamente la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento^{377,378}. La introducción reciente del nuevo tratamiento anti monoclonal, diseñado estratégicamente contra el FGF-23, supondrá supuestamente un beneficio en el crecimiento longitudinal y por ende en su talla final como discretamente se intuye en los ensayos clínicos publicados hasta el momento^{58,379}. Otras dianas terapéuticas de manera experimental han sido publicadas últimamente, sugiriendo que la administración de un inhibidor de la cascada del MAPK junto a la administración de rhGH puede ser el tratamiento más beneficioso para mejorar la estructura del hueso y la placa del crecimiento³⁸⁰.

La cistinosis, es el error innato del metabolismo que más afecta al crecimiento en talla^{98,329}. El acúmulo lisosomal de cistina, la acidosis metabólica crónica, los vómitos recurrentes causantes de desnutrición y/o el hipotiroidismo pueden contribuir a esta situación de hipocrecimiento³⁸¹. Es muy importante para garantizar una mejora del crecimiento, optimizar la ingesta nutricional mediante nutrición enteral o parenteral al igual que conseguir un control metabólico adecuado del síndrome de Fanconi mediante

tratamiento sustitutivo³⁸². La cisteamina ha demostrado prevenir el retraso del crecimiento si es iniciada de manera precoz en la etapa prepuberal^{328,330,383} pero, una vez establecido el fallo del crecimiento es poco probable que induzca “un catch up” adecuado³²⁸. La cisteamina tiene un efector promotor del crecimiento en estudios animales y puede disminuir los niveles de somatostatina, antagonista de la GH. En nuestra serie, los dos pacientes postpuberales (ID 39 y ID 40) iniciaron rhGH cuando ya habían desarrollado insuficiencia renal crónica sin obtener unos beneficios claros. Es prudente señalar que tras la instauración del tratamiento con cisteamina y con un adecuado control metabólico y adherencia terapéutica, siempre y cuando el paciente se encuentra en etapa prepuberal e hipoprecido no debe demorarse el inicio de la rhGH³⁸⁴⁻³⁸⁶.

El hipoprecimiento severo tras el nacimiento es una característica típica en el síndrome Lowe pero, independiente del estadio de fallo renal y de la enfermedad ósea^{91,95}. Se publicaron ocho pacientes con esta tubulopatía con somatometría normal al nacimiento que durante los siguientes tres años de vida se estancaron en el percentil tercero y continuaron disminuyendo progresivamente, de igual modo ocurrió en el paciente de nuestra serie (ID 42 y ID43). Se cree que el retraso del crecimiento está producido por la acidosis metabólica crónica, el raquitismo óseo y otros factores desencadenes desconocidos⁹¹. Un único artículo publicado reporta mejoría en la velocidad de crecimiento al iniciarse rhGH^{387,388}. Se requieren estudios endocrinológicos ampliados en este tipo de tubulopatía.

La afectación del crecimiento en la diabetes insípida nefrogénica puede ser explicada por las múltiples descompensaciones metabólicas y la polidipsia que produce una desnutrición. Los dos pacientes diagnosticados de hipoprecimiento al debut (ID 42 y 43) recuperaron su talla gracias a una adecuada adherencia terapéutica y a que las

descompensaciones metabólicas disminuyeron paulatinamente. Existen escasas publicaciones sobre crecimiento en diabetes insípida nefrogénica habiéndose, no obstante, encontrado crecimiento retardado, en dos tercios de los casos en series publicadas.

La talla final es un dato estudiado recientemente en algunas tubulopatías debido al incremento de la esperanza de vida de muchas de ellas. La talla media de la población adulta asturiana es de 173,6 cm para los hombres y 161,4 cm para las mujeres³⁸⁹. Los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman alcanzaron una talla final acorde a su talla genética y esperable a la media de su área geográfica (171,4±12,6 cm y 159,4±3,9cm, varones y mujeres respectivamente); lo que demuestra que la instauración del tratamiento les permitió alcanzar su talla estimada. El cumplimiento del tratamiento de la acidosis tubular renal distal demuestra una mejoría en la talla final respecto a la genética a pesar de la pérdida de algunos centímetros en el caso de los varones. La talla media final del raquitismo hipofosfatémico ligado al X suelen reducirse hasta 20 cm y presentan una D.S. para la talla de -1,9³³⁹, similar a la de nuestra media de -1,7±0,6. En una cohorte francesa de pacientes su talla media final fue de 153 cm, muy similar a lo reportado por nuestra muestra 152,6±2,2cm. La introducción de nuevos tratamientos monoclonales como se ha comentado anteriormente aportará una nueva esperanza a la mejora de la talla final y las deformidades en este tipo de pacientes³⁷⁹. En el caso del Síndrome de Lowe, la talla final reportada en una serie pequeña fue de 147,4±14,9 cm⁹¹, en nuestro caso nuestro paciente alcanzó una talla máxima de 147,2cm. La incorporación de la rhGH no es apta por sus manifestaciones extrarrenales asociadas y retraso psicomotor asociado.

6.4.4 Función renal glomerular

La cistinosis y la cistinuria son causas clásicas de disminución del FGe frente a la reciente incorporación de la acidosis tubular renal distal y síndrome de Gitelman^{110,224,312,390}. La baja prevalencia de estas entidades ligada a su condición de enfermedades raras sumado a los cambios metabólicos que produce el avance del fallo renal glomerular puede dificultar, aún más, su diagnóstico. Nuestros resultados muestran que una tercera parte de los casos presentaron un FGe menor de 90 mL/min/1,73m² en el último seguimiento y, entre estos, cuatro de ellos requirieron terapia renal sustitutiva. No es esperable que las tubulopatías se conviertan en causas etiológicas mayoritarias de fracaso renal crónico³⁹¹ pero sí, que aumente la concienciación de su existencia y por ende su sospecha clínica.

Un porcentaje considerable (11%) de los diagnosticados de síndrome de Gitelman tuvieron un FGe menor de 90 mL/min/1,73m² en el último seguimiento, dato relevante y de implicaciones clínicas evidentes. En un estudio publicado, 7 de los 170 diagnosticados de síndrome de Gitelman presentaron un FGe disminuido de manera más precoz que su población de referencia²²⁴. Se ha observado experimentalmente que la hipokaliemia crónica produce una marcada hiperplasia e hipertrofia de las células tubulares de la zona medular¹⁴³, que adaptadas al incremento de la reabsorción distal de potasio, pueden obstruir el lumen tubular y vacuolizar el túbulo proximal^{392,393} produciendo quistes y una nefritis túbulo-intersticial²²⁴. La hipokaliemia es compartida en la mayoría de las tubulopatías pierde sal¹⁴³. Sin embargo, el fallo renal crónico siempre ha predominado en el síndrome de Bartter antes que en el de Gitelman¹⁴³. Si bien es cierto, que no podemos ignorar que la hipopotasemia puede contribuir al daño renal, las múltiples descompensaciones metabólicas relacionados con los cambios de volumen asociados a la hiperactividad del SRRA y el efecto dañino en los podocitos pueden contribuir al desarrollo de una nefritis tubulointersticial^{143,394,395}. Es importante señalar que otros

factores como la prematuridad en los casos de síndromes de Bartter³⁹⁶ y la condición sanitaria basal del tipo de la población enferma pueden ser agravantes o precipitantes de esta condición. En nuestra serie, un alto porcentaje pertenecen a la etnia gitana, que suele presentar hábitos de vida diferentes a la población general³⁹⁷⁻³⁹⁹. Así, en un estudio de seguimiento, un 62,9% de pacientes diagnosticados de síndrome de Bartter y en un 50% con síndrome de Gitelman se objetivó disminución del FGe tras casi una década de seguimiento¹⁴³. Es fácil hipotetizar que el tratamiento sustitutivo no previene el daño renal crónico en el síndrome de Gitelman y, podría cuestionarse la introducción de fármacos inhibidores del SRAA según criterios fisiopatológicos^{400,401}.

Por último, es interesante remarcar un paciente (ID 19) diagnosticado inicialmente de nefropatía hipokaliémica con normalización de la función glomerular e iónica tras diez años de seguimiento; en la actualización realizada para esta investigación, presentó datos bioquímicos sugerentes de síndrome de Gitelman sin nefropatía asociada. La implicación del daño renal temprano en este paciente fue un hecho sorprendente y poco frecuente que dificultó su definición diagnóstica y, que refleja la necesidad de la incorporación de los estudios genéticos en este tipo de enfermedades. Por tanto, se requieren nuevos estudios de investigación sobre el fallo renal crónico en los pacientes con tubulopatías hipokaliémicas para esclarecer su etiología e iniciar un tratamiento precoz.

La relación entre la enfermedad renal crónica y la acidosis tubular renal distal ha sido descrita recientemente^{170,172,263,312}. Martine reportó un 37,5% de casos con daño renal crónica tras una década de seguimiento en pacientes portadores de esta tubulopatía¹⁷² mientras que López duplica el número de pacientes afectados en su cohorte recientemente³¹². La presencia de quistes renales, la nefrocalcinosis, las urolitiasis, la hipokaliemia crónica y/o las descompensaciones metabólicas pueden ser causas

atribuibles a esta condición^{263,312}. Nuestros resultados muestran que sólo la mitad de los adultos presentaron un FGe < de 90mL/min/1,73m² en el último seguimiento, en contraste con ningún caso de los pacientes en edad pediátrica; a pesar de que uno de cada tres de la serie reportada por López presentó daño renal crónico³¹². La diferencia menor reportada por nuestra serie puede ser debida a un diagnóstico y tratamiento precoz, a una mayor adherencia terapéutica y seguimiento médico y/o a un menor tiempo de evolución de la enfermedad. Todas estas investigaciones apoyan la necesidad de un seguimiento a largo plazo de los casos diagnosticados de acidosis tubular renal distal.

Un caso diagnosticado de cistinosis fue el único que requirió terapia renal sustitutiva de toda la serie en edad pediátrica (Figura 36). La primera célula dañada en la cistinosis es la del túbulo contorneado proximal; manifestándose bioquímicamente como un síndrome de Fanconi e histológicamente como una deformidad en cuello de cisne y conduciendo progresivamente al desarrollo de glomerulonefritis focal y segmentaria^{117,330}. La cisteamina ha retrasado los requerimientos de terapia renal sustitutiva durante la edad pediátrica^{104,107,117,328,330}, hecho reflejado en nuestra serie. Es cierto que el trasplante renal tiene menores posibilidades de fracasar en el caso de los pacientes con cistinosis^{98,124}. Sin embargo, un estudio publicado de una serie de 100 pacientes diagnosticados de cistinosis, el 92%, el 42% y el 6% requirieron uno, dos y tres trasplantes renales respectivamente³³⁰. El paciente ha sido el único que ha necesitado tres trasplantes renales durante su seguimiento (Figura 36) debido presumiblemente al inicio tardío de la cisteamina junto al largo periodo de seguimiento. Es conocido por la literatura el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas post-trasplante y de otras comorbilidades secundarias al tratamiento inmunosupresor en los pacientes receptores de injertos renales^{402,403}. La patogénesis, los factores de riesgo, el tratamiento y el pronóstico de los tumores hematológicos después de un trasplante de riñón no son bien conocidos

⁴⁰² aunque típicamente los tumores linfoproliferativos post-trasplante de células T se desarrollan más tarde que los B y tienen un peor pronóstico⁴⁰⁴. El problema surge en que debe encontrarse un balance entre la reducción de la inmunosupresión y el inicio de la quimioterapia y/o radioterapia⁴⁰⁵. Recientemente, 12.984 receptores de injertos renales adultos fueron estudiados en los países nórdicos durante quince años estimando una incidencia acumulada de cualquier cáncer a los cinco y diez años de realización del trasplante renal del 8,1% y del 16,5% , o lo que es lo mismo uno de cada seis pacientes desarrolló un cáncer en diez años⁴⁰⁶. Uno de nuestro paciente diagnosticado de cistinosis (ID 40) desarrolló un linfoma B de células grandes mientras recibía terapia inmunosupresora tras cuatro años del trasplante renal, inició protocolo quimioterápico y se redujo la dosis de inmunosupresión encontrándose a fecha de fin de este estudio en remisión completa. Sin embargo, los tumores linfoproliferativos post-trasplante de órgano sólido no son los únicos ya que el riesgo se incrementa también para el cáncer de pulmón, de piel y de riñón⁴⁰⁶. De tal modo que, en estos pacientes más si cabe, debe mantenerse un despistaje de procesos cancerígenos malignos más agresivo comparado con la población general.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico del daño glomerular en el síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia nefrocalcinosis. Las infecciones urinarias recurrentes, la alteración de la concentración urinaria, la nefrocalcinosis progresiva y/o la hipercalcemia pueden ser responsables de esta situación. Hasta el 70% de pacientes con esta tubulopatía desarrollaron insuficiencia renal crónica a los cinco años de seguimiento¹⁴⁷ y aquellos con mutaciones en el *CLDN19* presentaron daño renal crónico más grave que los del *CLDN16*^{144,147,407}. En nuestro caso, ambas pacientes, portadora una de ellas de mutaciones en el *CLDN19*, tenían reducción de la filtración glomerular.

Ningún paciente diagnosticado de raquitismo hipofosfatémico ligado al X desarrolló un FGe disminuido, concordante a lo previamente publicado³⁴². La nefrocalcinosis farmacológica en este tipo de tubulopatía, a diferencia de lo pensado hasta ahora, no está directamente relacionada con un empeoramiento de la función renal³⁴³. Un único caso publicado con nefrocalcinosis moderada-severa tuvo un descenso de FGe tratamiento sustitutivo pero que se estabilizó al suprimirse éste⁴⁰⁸.

Nuestros resultados muestran que las agudizaciones de cólicos renales deterioran la función renal en los pacientes diagnosticados de cistinuria (Figura 35 y 36). El tiempo de evolución, los episodios bilaterales de cólicos renales de cistina, los procedimientos quirúrgicos abiertos, las infecciones urinarias y la falta de adherencia al tratamiento de la enfermedad han producido porcentajes heterogéneos de desarrollo de insuficiencia renal en esta tubulopatía^{409,410}. Estos hechos remarcan la necesidad de un control de la función glomerular renal en estos pacientes.

En relación a lo anteriormente expuesto y de acuerdo a lo publicado, nuestros resultados muestran que el descenso del FGe y la necesidad de terapia renal sustantiva suele ocurrir una vez transcurrida la etapa pediátrica. A pesar de que algunas tubulopatías renales se las ha considerado típicamente benignas, el descenso del FGe permite replantearse esa condición tradicional otorgada. Una intervención precoz y acertada permite ralentizar el descenso progresivo del FGe. De este modo, se requieren más estudios de seguimiento sobre la afectación de la función renal glomerular en las tubulopatías renales primarias dado que la incorporación de pacientes con daño renal avanzado secundaria tubulopatías renales a los servicios de adultos es un hecho.

6.4.5 Impacto social y calidad de vida

Las pacientes con enfermedades raras tienen una calidad de vida relacionada con la salud disminuida que impacta sobre su actividad sociolaboral limitando el rendimiento escolar y laboral ⁴¹¹. Un estudio reciente realizado por la Comisión Europea reportó que la tasa de empleo para las personas diagnosticadas de enfermedades crónicas se redujo a la mitad si es comparada con la población activa económicamente ⁴¹². Sin embargo, este problema se exagera aún más para las tubulopatías renales primarias, ya que el diagnóstico de enfermedad ocurre desde la edad pediátrica con la posible pérdida de formación educativa y en consecuencia, la dificultad para encontrar un trabajo más cualificado aumenta. Es necesario recordar que un adecuado estado de salud está condicionado por factores individuales de tipo psicosocial motivacional y por la contextualización grupal cultural ^{413,414}.

Debido a la reciente incorporación de los pacientes adultos diagnosticados de tubulopatías renales al mundo laboral, no hay datos publicados sobre su formación educativa y su ocupación laboral en la literatura. Nuestro estudio pretende, a pesar de su tamaño de muestra, ofrecer datos interesantes y que sean motivadores para su plantear posibles estudios de investigación en el ámbito sociolaboral.

Si bien es cierto, que la tasa de desempleo en el Principado de Asturias es de un 15% ⁴¹⁵, nuestra serie tiene una tasa aproximada del 10% en el del último seguimiento. Si bien, ha de tenerse en consideración el alto porcentaje de pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman que trabajan como vendedores ambulantes; por lo que esta cifra de desempleo puede aumentar más. Al ser enfermedades tan heterogéneas con afectaciones clínicas tan diversas, resulta complicado obtener una idea global de su ocupación laboral y formación académica aunque, podemos afirmar según lo investigado que el padecimiento de una tubulopatías en sí mismas no determina la oportunidad de insertarse

en el mundo laboral. Sin embargo, la tasa actual de estudios universitarios de la población española fue de un 30%⁴¹⁶, cifra mayor que la reportada por nuestra serie. Estas cifras parecen indicar un acceso más complicado para estudios superiores a los pacientes padecedores de esta tubulopatías renales primarias.

Es muy reseñable la alta tasa de desempleados y la ausencia de estudios secundarios en el grupo del síndrome de Gitelman. El hecho de que un alto porcentaje de nuestra muestra sea de origen gitano hace que la extrapolación de la situación no pueda aplicarse al resto de pacientes diagnosticados ni al resto de los pacientes diagnosticados de esta tubulopatía. Es presumible que el propio entorno cultural de esta población haya influenciado en su situación sociocultural⁴¹⁷. Es sobradamente conocido las altas tasas de desempleo permanente, los bajos niveles de educación y las malas condiciones de vida dependientes de apoyo social en la población gitana⁴¹⁸.

A pesar de la hipoacusia neurosensorial que la mayoría de los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal presentaban, las tasas de escolarización y de empleo fueron más elevadas que la media. La introducción de implantes cocleares en la población pediátrica ha permitido la adaptación de los paciente sordos al medio laboral facilitado su inserción educacional, laboral y social⁴¹⁹.

La única tubulopatía renal de nuestra serie que impidió el desempeño laboral fue el caso (ID 42) del paciente diagnosticado de síndrome de Lowe por su retraso mental y psicomotor asociado. Otro factor a tener en cuenta es la necesidad de terapias renales sustitutivas en pacientes activos que producen un impacto fuerte en la educación y en el empleo⁴²⁰. En nuestro caso, todos los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal habían estado trabajando si bien es cierto ninguno de ellos había completado estudios superiores.

La reducida esperanza de vida de los pacientes con tubulopatías renales primarias y el desconocimiento de su forma de transmisión ha causado un escaso interés en la fertilización y concepción de estas personas. Los últimos y recientes avances diagnósticos y farmacológicos han permitido el alcance de la edad reproductiva en la mayoría de los pacientes. La información disponible sobre este tema procede de algún caso aislado de concepción o gestación sin haber sido publicadas guías de práctica clínica que sugieran su manejo terapéutico.

Más de la mitad de la muestra de pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman tuvieron descendencia natural sin objetivarse complicaciones ni durante la gestación ni en el parto, exceptuando mayores requerimientos intravenosos de potasio. El control del crecimiento fetal parece ser uno de los objetivos obligados de seguimiento en una gestante diagnosticada de esta entidad^{421,422}. Si bien es cierto que no existe acuerdo en la necesidad de normalizar los niveles de potasio y magnesio séricos durante la gestación y el parto por la supuesta demanda incrementada de los requerimientos iónicos, la prohibición del uso de la indometacina y la aceptación de la espironolactona como de suplementos orales de potasio y magnesio parece unánime^{421,422}.

Ningún paciente diagnosticado de acidosis tubular renal distal ha tenido descendencia en nuestra serie; probablemente influenciado por la ausencia de pareja estable. Existe muy poca información en la literatura sobre el manejo de las gestantes y parturientas diagnosticadas de esta enfermedad. Hay dos casos publicados de gestantes en las que el diagnóstico de la acidosis tubular renal distal ocurrió durante el parto y el puerperio debido en una de ellas a una rabdomiólisis grave y en el otro caso por una descompensación metabólica difícil de corregir^{423,424}. La acidosis metabólica crónica en

la gestante puede afectar al crecimiento y desarrollo del hueso fetal, así que parece necesario incrementar las dosis de álcali y potasio durante este periodo^{423,424}.

La azoospermia y el hipogonadismo es una característica primaria de los pacientes masculinos diagnosticados de cistinosis en tratamiento con cisteamina⁹⁸. De igual forma para las mujeres, existe un incremento en la dificultad de concepción debido a múltiples factores intrínsecos de la cistinosis como son: la desproporción cefalopélvica, la mayor probabilidad de desarrollo de diabetes gestacional, el hipotiroidismo y la debilidad muscular junto con el trasplante renal y la hipertensión arterial crónica entre otras^{425,426}. Ninguno de nuestros casos ha tenido descendencia hasta la fecha fin de este estudio, sin embargo ya se ha publicado recientemente la primera concepción causada por un paciente varón diagnosticado de cistinosis^{427,428}. Debiera ser contemplado en el seguimiento de estos pacientes, la posibilidad de una valoración por parte de un equipo de fecundación *in vitro*. Una única paciente diagnosticada de raquitismo hipofosfatémico ligado al X tuvo descendencia con tratamiento pautado y fue transmisora de la enfermedad a su hija sin haber realizado consejo genético previamente.

Es también reseñable que no sólo las tubulopatías en sí mismas, si no que algunas complicaciones de éstas como la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica pueden incrementar la proporción de casos de madres gestantes con hipertensión y/o preeclampsia y así, aumentar la mortalidad fetal debido a un crecimiento intrauterino retardado y/o a la prematuridad dificultando aún más la concepción en pacientes diagnosticados de estas entidades⁴²⁹. Resulta necesario la creación de registros de datos sobre el manejo de la gestación y el embarazo en pacientes con tubulopatías renales para establecer una guía de manejo clínico ya que, entre otras complicaciones, las alteraciones iónicas pueden exacerbarse durante este periodo y desencadenar eventos adversos

evitables indeseados. No debe olvidarse la importancia de establecer un consejo genético neonatal o preconcepcional en función del tipo de herencia asociada a cada tubulopatía.

La calidad de vida relacionada con la salud se define como la evaluación subjetiva del estado de salud, los cuidados sanitarios, y las actividades de prevención y promoción de la salud sobre la capacidad del individuo para lograr y mantener un nivel global de funcionamiento que permita seguir aquellas actividades que son importantes para el individuo y que afectan a su estado general de bienestar⁴³⁰. A pesar del incremento de las investigaciones relacionado con este tema en las últimas décadas y su valiosa aportación ofreciendo información adicional y necesaria para el seguimiento clínico de los pacientes, su implementación en la práctica clínica diaria sigue siendo deficitaria. Se han validado científicamente múltiples y variados cuestionarios para cuantificar la calidad de vida relacionada con la salud⁴³¹ e incluso se han realizado estudios poblacionales para obtener de referencia como es el caso de la SF-36 en población española^{194,432,433}.

Los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud tienen la desventaja de poder estar influenciados por la subjetividad del pensamiento humano que influye en los síntomas percibidos por las personas³⁴⁷ y además reflejan un periodo de tiempo limitado que puede estar artefactado por una evolución de la enfermedad alterada respecto a su situación basal.

Nuestros resultados muestran que la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con tubulopatías primarias renales es menor tanto en las puntuaciones de las dimensión física como en las mentales comparado con la población española de referencia existiendo diferencias notables para cada grupo de tubulopatías¹⁹⁸.

Los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman presentaron unas puntuaciones medias menores para las dimensiones relacionadas con la actividad física

que la población española. Muchas variables pueden influir en esta puntuación en los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman : el sexo, la edad, el tipo de mutación encontrada, la ingesta dietética , la adherencia al tratamiento y/o la adaptación al tipo de enfermedad diagnosticada^{160,161}. Un estudio llevado a cabo en niños sobre calidad de vida refiere que esta tubulopatía interfiere en las dimensiones físicas de manera similar a lo que ocurre en los adultos^{160,161}. Nuestros resultados, sólo practicados en pacientes mayores de 14 años, muestran gran variabilidad interpersonal debido a que más de la mitad de los pacientes entrevistados manifestaron no tener limitaciones ni en la función ni en el rol físico, pero de ellos sólo un tercio manifestaban encontrarse con una vitalidad máxima. Un reciente estudio en pacientes con síndrome de Gitelman sugieren que éstos pueden haberse adaptado a convivir con esas limitaciones llegándolas a considerar como normales¹⁶¹. Es necesario remarcar que una gran parte de los pacientes fueron diagnosticados en una descompensación metabólica aguda, o bien en un despistaje familiar o de manera causal sin que en la mayoría de las ocasiones estos pacientes detectaron los síntomas crónicos propios del síntoma de Gitelman reconocidos. En nuestra serie, más de la mitad reconocieron que tenían algún grado de dolor y éste fue cuantificado mediante la SF-36 objetivando una media de puntuación en el apartado de dolor más bajo que la población española de referencia. Sin embargo, no podemos descartar que otras enfermedades pudieran estar contribuyendo a afectar a esta dimensión física ya que parte de ellos presentaron comorbilidades asociadas como la afectación tiroidea previamente comentada. Las puntuaciones mentales en la encuesta SF-36 de los pacientes con síndrome de Gitelman son muy similares a la población general seguramente debido al tipo de estudio transversal diseñado ya que un quince por ciento tuvieron problemas mentales durante su seguimiento. Sólo hay un caso publicado en la

literatura sobre depresión y mejora tras la administración de tratamiento iónico sustitutivo en el síndrome de Gitelman⁴³⁴.

Nuestros resultados muestran que el grupo de los pacientes con acidosis tubular renal distal tuvieron puntuaciones más bajas en relación a la dimensión mental, aunque la física también se encontraba disminuida. La presencia de hipoacusia neurosensorial y la talla baja final pueden actuar como factores influyentes en la percepción mental limitando su autocuidado y su actividad laboral^{419,435}. Sólo una paciente de las no fueron resultas genéticamente, fue la que obtuvo una puntuación máxima tanto en la dimensión física como mental probablemente asociado a que padece una forma media o leve de la enfermedad. El resto de los pacientes presentaron cifras de la escala del dolor y la vitalidad bajas, a pesar de una correcta integración laboral.

Sorprendentemente a lo esperado el grupo de las pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X que suele reportar dolores y cansancio en las series estudiadas⁵⁰, presentó cifras tanto en las dimensiones físicas como las mentales más elevadas que el resto seguramente secundario a un adecuado control del metabolismo calcio-fósforo en estos pacientes. Estos buenos resultados sobre calidad de vida pueden estar relacionado con una adherencia terapéutica continua al tratamiento a pesar de su transición al servicio de adultos.

A pesar de las limitaciones asociadas a los resultados obtenidos de las encuestas de calidad de vida relacionada con la salud, nuestros resultados ilustran de que ésta está disminuida en los pacientes diagnosticados de tubulopatías renales. El concepto de calidad de vida se basa en un equilibrio entre el estado mental, físico y social⁴³¹, por lo que parece necesario una nueva reorganización en los cuidados de estos pacientes para

optimizar su seguimiento médico y su implantación a nivel escolar, social y laboral entre otros.

6.5 Limitaciones

Nuestra investigación presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, aunque es preciso tener en cuenta que es un estudio de recopilación del seguimiento de enfermedades raras que son muy difíciles de diagnosticar. En segundo lugar, los resultados dados como procedentes del último seguimiento y la realización del test de calidad de vida fueron transversales con la limitación de que éstos son el reflejo del estado actual de salud en un momento determinado del tiempo sin tener en cuenta posibles discontinuidades terapéuticas o de seguimiento a lo largo de su evolución. En tercer lugar, es un estudio de una única institución pero que pretende ofrecer información relativa a la transmisión de estas enfermedades en un área limitada geográficamente. Todo esto, podrá ser mejorado mediante la creación de estudios multicéntricos prospectivos y registros internacionales que permitirán aumentar el número de pacientes estudiados y conocer la distribución mundial de las tubulopatías renales.

6.6. Aportaciones

En resumen, este trabajo ofrece datos relevantes sobre las características diagnósticas y evolutivas de tubulopatías primarias confirmadas por análisis genético en la mayor parte de los casos y diagnosticadas en la edad pediátrica. Ratifica que son enfermedades raras, siendo el síndrome de Gitelman la tubulopatía de debut en la infancia más frecuente, y heterogéneas, pero que comparten manifestaciones clínicas y analíticas tanto iniciales como evolutivas. Enfatiza la importancia de la afectación del crecimiento en estas entidades y su grado de reversibilidad según la nefropatía primaria, así como la

necesidad de utilizar rhGH en algunos casos. Además, nuestro estudio provee información sobre seguimiento a largo plazo de los pacientes con tubulopatías primarias diagnosticados en edad pediátrica resaltando la posibilidad de episodios de descompensación metabólica y de la presencia de complicaciones extrarrenales y alerta sobre el alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal glomerular. Aporta datos sobre el impacto en la calidad de vida relacionado con la salud y su relación sociolaboral, destacando la incorporación de estos pacientes a trabajos poco cualificando y objetivando que su calidad de vida suele ser menor que la de la población general.

7 CONCLUSIONES

En el presente estudio se describen las características clínicas y analíticas de una muestra representativa de pacientes diagnosticados de tubulopatías renales primarias diagnosticados en edad pediátrica en el Principado de Asturias. Las tubulopatías renales primaria presentan una gran variabilidad clínica y analítica, aunque suelen debutar en primera década de la vida. El hipocrecimiento y las descompensaciones metabólicas constituyen la sintomatología predominante. Aproximadamente un 30% de los pacientes tienen al diagnóstico una talla inferior a -2 DE de los valores normales de referencia para el mismo sexo y edad. Es posible confirmar el defecto genético causante de la tubulopatía en la mayoría de los casos diagnosticados clínicamente.

Al analizar el seguimiento de estos pacientes y compararlo con el publicado en literatura previa, se puede concluir que:

1. Los tratamientos nuevos basados en dianas terapéuticas han cambiado el curso de la historia renal y extrarrenal de algunas tubulopatías como la cistinosis y el raquitismo hipofosfatémico ligado al X.
2. El crecimiento mejora en la evolución de las tubulopatías renales primarias por una instauración precoz del tratamiento.
3. La afectación renal glomerular condiciona el pronóstico a largo plazo en la edad adulta en muchos casos.
4. Las comorbilidades y manifestaciones extrarrenales son frecuentes.
5. La calidad de vida de los pacientes adultos con tubulopatías renales primarias se encuentra disminuida en relación con la población general a pesar de que algunas de ellas se consideren entidades benignas.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare disease terminology and definitions-a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Heal.* 2015;18(6):906-914. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008
2. Dodge JA, Chigladze T, Donadieu J, et al. The importance of rare diseases: from the gene to society. *Arch Dis Child.* 2011;96(9):791-792. doi:10.1136/adc.2010.193664
3. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet.* 2008;371(9629):2039-2041. doi:10.1016/S0140-6736(08)60872-7
4. Simoens S, Cassiman D, Dooms M PE. Orphan drugs for rare diseases:is it time to revisit their special market access status?. *Drugs.* 2012;72(11):1437-1443. doi:10.2165/11635320-000000000-00000
5. Eurordis. *The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe.* (EuroDIS, ed.); 2009.
6. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The european union policy in the field of rare diseases. *Public Health Genomics.* 2013;16(6):268-277. doi:10.1159/000355930
7. Zurynski Y, Frith K, Leonard H, Elliott E. Rare childhood diseases: How should we respond? *Arch Dis Child.* 2008;93(12):1071-1074. doi:10.1136/adc.2007.134940
8. Zurriaga Lloréns Ó, Martínez García C, Arizo Luque V, et al. Los registros de enfermedades en la investigación epidemiológica de las enfermedades raras en España. *Rev Esp Salud Publica.* 2006;80(3):249-257. doi:10.1590/s1135-57272006000300005
9. Anderson M, Elliot EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: Experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:22. doi:10.1186/1750-1172-8-22
10. Hyry HI, Roos J, Cox TM. Orphan drugs: Expensive yet necessary. *QJM.* 2015;108(4):269-272. doi:10.1093/qjmed/hcu240
11. Groft SC, Posada de la Paz M. Preparing for the future of rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1031:641-648. doi:10.1007/978-3-319-67144-4_34
12. Lichtenberger-Geslin L, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Cochat P. Tubulopatías. *EMC - Pediatría.* 2015;50(4):1-16. doi:10.1016/S1245-1789(15)75023-7
13. Rodríguez Soriano J. Tubulopatías renales hereditarias: De la clínica a la biología molecular. *Nefrología.* 2003;23(1):71-83.
14. 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
15. Topaloglu R, BaskIn E, Bahat E, et al. Hereditary renal tubular disorders in Turkey: Demographic, clinical, and laboratory features. *Clin Exp Nephrol.* 2011;15(1):108-113. doi:10.1007/s10157-010-0367-z
16. Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child.* 2000;83(3):189-191. doi:10.1136/adc.83.3.189
17. Bockenbauer D, Medlar AJ, Ashton E, Kleta R, Lench N. Genetic testing in renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(6):873-883. doi:10.1007/s00467-011-1865-2
18. Mejía N, Santos F, Claverie-Martín F, García-Nieto V, Ariceta G, Castaño L. RenalTube: A network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):775-780. doi:10.1007/s00431-013-1934-6
19. Aymé S, Schmidtke J. Networking for rare diseases: A necessity for Europe. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2007;50(12):1477-1483. doi:10.1007/s00103-007-0381-9

20. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 2007;11(4):366-373. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00704.x
21. Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr Nephrol*. 2014;30(3):385-395. doi:10.1007/s00467-014-2779-6
22. Crawford K, Wilson C, Low JK, Manias E, Williams A. Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):555-567. doi:10.1007/s00467-019-04223-9
23. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012;344:e3718. doi:10.1136/bmj.e3718
24. Downie ML, Garcia SCL, Kleta R, Bockenbauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;CJN:14481119. doi:10.2215/cjn.14481119
25. Kleta R, Bockenbauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: What's New, What's Controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):727-739. doi:10.1681/asn.2017060600
26. Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(11):919-935. doi:10.1007/s004670100671
27. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular Analysis of the SGLT2 Gene in Patients with Renal Glucosuria. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2873-2882. doi:10.1097/01.asn.0000092790.89332.d2
28. Calado J, Loeffler J, Sakallioğlu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. *Kidney Int*. 2006;69(5):852-855. doi:10.1038/sj.ki.5000194
29. Calado J, Sznajder Y, Metzger D, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3874-3879. doi:10.1093/ndt/gfn386
30. Urakami T. Renal glucosuria-most frequent condition with positive urine glucose in a screening program at school. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;7(3). doi:10.26717/BJSTR.2018.07.001506
31. Isaji M, Fujikura H, Fujimori Y, Nakashima I, Katsuno K, Ishikawa-Takemura Y. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327(1):268-276. doi:10.1124/jpet.108.140210
32. Kanduri SR, Kovvuru K, Hansrivijit P, et al. SGLT2 inhibitors and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Clin Med*. 2020;9:2723. doi:10.3390/jcm9092723
33. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(7):424-434. doi:10.1038/nrneph.2010.69
34. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: Recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(1):19-24. doi:10.1007/s00467-004-1663-1
35. Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron - Exp Nephrol*. 2004;98(2):45-50. doi:10.1159/000080255
36. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. *Urolithiasis Basic Sci Clin Pract*. 2007;34(3):347-362. doi:10.1016/j.ucl.2007.04.006
37. Kim JH, Park E, Hyun HS, et al. Genotype and phenotype analysis in pediatric patients with cystinuria. *J Korean Med Sci*. 2017;32(2):310-314. doi:10.3346/jkms.2017.32.2.310
38. Obaid A, Nashabat M, Al Fakeeh K, Al Qahtani AT, Alfadhel M. Delineation of cystinuria in Saudi Arabia: A case series. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):50. doi:10.1186/s12882-017-0469-x

39. Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: Critical reappraisal of long-term results. *J Urol*. 2000;163(5):1419-1423. doi:10.1016/s0022-5347(05)67633-1
40. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int*. 2006;97(6):1285-1290. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06169.x
41. Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metab*. 2006;89(1-2):14-18. doi:10.1016/j.ymgme.2006.03.015
42. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-452. doi:10.1038/nature742
43. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):164-173. doi:10.1097/01.asn.0000105320.04395.d0
44. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):657-665. doi:10.1038/nrneph.2010.121
45. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):171-180. doi:10.1007/s11154-008-9075-3
46. Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone*. 2015;79:143-149. doi:10.1016/j.bone.2015.05.040
47. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet*. 2009;125(4):401-411. doi:10.1007/s00439-009-0631-z
48. Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong H II, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res*. 2005;58(2):329-333. doi:10.1203/01.PDR.0000169983.40758.7B
49. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5
50. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia [published correction appears in *J Bone Miner Res*. 2015 Feb;30(2):394]. *J Bone Min Res*. 2011;27(7):1381-1388. doi:10.1002/jbmr.340
51. Chanakul A, Zhang MYH, Louw A, et al. FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues. *PLoS One*. 2013;8(9):e72816. doi:10.1371/journal.pone.0072816
52. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015;25(2):221-226. doi:10.1007/s00590-014-1496-y
53. Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: An Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):67. doi:10.1186/s13052-019-0654-6
54. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, et al. X-linked hypophosphatemia and growth [published correction appears in *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Mar;20(1):127]. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):107-115. doi:10.1007/s11154-017-9408-1
55. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3591-3597. doi:10.1210/jc.2003-030036

56. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-R30. doi:10.1530/ec-13-0103
57. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-1998. doi:10.1056/NEJMoa1714641
58. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of Burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-Linked Hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1383-1393. doi:10.1002/jbmr.3475
59. Schindeler A, Biggin A, Munns CF. Clinical evidence for the benefits of Burosumab therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and other conditions in adults and children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:338. doi:10.3389/fendo.2020.00338
60. Balani S, Perwad F. Burosumab in X-linked hypophosphatemia and perspective for chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(5):531-536. doi:10.1097/MNH.0000000000000631
61. Finer G, Landau D. Clinical approach to proximal renal tubular acidosis in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(4):351-357. doi:10.1053/j.ackd.2018.05.006
62. Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2):206-210. doi:10.1097/MOP.0000000000000460
63. Horita S, Yamada H, Inatomi J, et al. Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal renal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2270-2278. doi:10.1681/ASN.2004080667
64. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: A not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4273-4287. doi:10.1093/ndt/gfs493
65. Foreman JW. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):159-167. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.002
66. Emma F, Bertini E, Salviati L, Montini G. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(4):539-550. doi:10.1007/s00467-011-1926-6
67. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, Kleta R, Warth R, Bockenhauer D. Renal Fanconi syndrome: Taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1456-1460. doi:10.1093/ndt/gfu377
68. Iancu D, Ashton E. Inherited renal tubulopathies—Challenges and controversies. *Genes (Basel)*. 2020;11(3):277. doi:10.3390/genes11030277
69. Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):169-178. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.003
70. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*. 1998;53(1):3-17. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00718.x
71. Berkel Y van, Ludwig M, Wijk JAE van, Bokenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(10):1851-1859. doi:10.1007/s00467-016-3499-x
72. Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, et al. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int*. 2016;90(2):430-439. doi:10.1016/j.kint.2016.04.022
73. Wrong OM, Norden AGW, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM*. 1994;87(8):473-493.
74. Reinhart SC, Norden AG, Lapsley M, et al. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(7):1451-1461.

75. Devuyst O, Thakker R V. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:28. doi:10.1186/1750-1172-5-28
76. Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB, Jones DB, Hueber P, Schroeder ET. X-Linked recessive nephrolithiasis with renal failure. *N Engl J Med.* 1991;325(10):681-686. doi:10.1056/NEJM199109053251003
77. Devuyst O, Thakker R V. Dent ' s disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):28. doi:10.1186/1750-1172-5-28
78. Claverie-Martín F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: Clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(5):693-704. doi:10.1007/s00467-010-1657-0
79. Ceol M, Tiralongo E, Baelde HJ, et al. Involvement of the tubular ClC-type exchanger ClC-5 in glomeruli of human proteinuric nephropathies. Rastaldi MP, ed. *PLoS One.* 2012;7(9):e45605. doi:10.1371/journal.pone.0045605
80. Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1 [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2007 Sep;81(3):634]. *Am J Hum Genet.* 2005;76(2):260-267. doi:10.1086/427887
81. Utsch B, Bokenkamp A, Benz MR, et al. Novel OCRL1 mutations in patients with the phenotype of Dent Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6). doi:10.1053/j.ajkd.2006.08.018
82. Hoopes RR, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int.* 2004;65(5):1615-1620. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00571.x
83. Cho HY, Lee BH, Choi HJ, Ha SI, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(2):243-249. doi:10.1007/s00467-007-0686-9
84. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron.* 1999;83(3):250-260. doi:10.1159/000045518
85. Wang X, Anglani F, Beara-Lasic L, et al. Glomerular pathology in Dent Disease and its association with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2168-2176. doi:10.2215/CJN.03710416
86. Cramer MT, Charlton JR, Fogo AB, Fathallah-Shaykh SA, Askenazi DJ, Guay-Woodford LM. Expanding the phenotype of proteinuria in Dent disease. A case series. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(10):2051-2054. doi:10.1007/s00467-014-2824-5
87. Frishberg Y, Dinour D, Belostotsky R, et al. Dent's disease manifesting as focal glomerulosclerosis: Is it the tip of the iceberg? *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2369-2373. doi:10.1007/s00467-009-1299-2
88. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:16. doi:10.1186/1750-1172-1-16
89. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe : an update. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(12):2201-2212. doi:10.1007/s00467-016-3343-3
90. Attree O, Olivos IM, Okabe I, et al. The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate-5-phosphatase. *Nature.* 1992;358(6383):239-242. doi:10.1038/358239a0
91. Kim HK, Kim JH, Kim YM, et al. Lowe syndrome: A single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr.* 2014;57(3):140-148. doi:10.3345/kjp.2014.57.3.140
92. Hichri H, Rendu J, Monnier N, et al. From Lowe syndrome to Dent disease: Correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat.* 2011;32(4):379-388. doi:10.1002/humu.21391
93. Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM, Gahl WA. Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med.* 1991;324(19):1318-1325. doi:10.1056/NEJM199105093241904

94. Bockenhauer D, Bökenkamp A, van't Hoff W, et al. Renal phenotype in Lowe Syndrome : A selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1430-1436. doi:10.2215/CJN.00520108
95. Bökenkamp A, Bockenhauer D, Cheong H II, et al. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr*. 2009;155(1):94-99. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.049
96. 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
97. 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>
98. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, Van Den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: A review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:47. doi:10.1186/s13023-016-0426-y
99. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatric to adult care. *Nefrología*. 2016;36(6):616-630. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.012
100. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: An update. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2):168-178. doi:10.1097/MOP.0000000000000462
101. Manz F, Gretz N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. Coordination and analysis of the data. *J Inher Metab Dis*. 1985;8(1):2-4. doi:10.1007/BF01805472
102. Hult M, Darin N, Von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2014;103(12):1258-1263. doi:10.1111/apa.12807
103. Bois E, Feingold J, Frenay P, Briard ML. Infantile cystinosis in France: genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet*. 1976;13(6):434-438. doi:10.1136/jmg.13.6.434
104. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2):168-178. doi:10.1097/MOP.0000000000000462
105. 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
106. Servais A, Morinière V, Grünfeld J-P, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):27-35. doi:10.2215/CJN.01740407
107. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-121. doi:10.1056/NEJMra020552
108. Kiehntopf M, Schickel J, Gönne B von, et al. Analysis of the CTNS gene in patients of German and Swiss origin with nephropathic cystinosis. *Hum Mutat*. 2002;20(3):237. doi:10.1002/humu.9063
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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
113. Chiaverini C, Sillard L, Flori E, et al. Cystinosin is a melanosomal protein that regulates melanin synthesis. *FASEB J*. 2012;26(9):3779-3789. doi:10.1096/fj.11-201376
114. Besouw MTP, Van Dyck M, Cassiman D, Claes KJ, Levtchenko EN. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(8):1349-1360. doi:10.1007/s00467-015-3117-3
115. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):51-59. doi:10.1007/s00467-012-2242-5
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. Schneider JA. Treatment of cystinosis: simple in principle, difficult in practice. *J Pediatr*. 2004;145(4):436-438. doi:10.1016/j.jpeds.2004.05.049
121. 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
122. Wühl E, Haffner D, Offner G, et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 2001;138(6):880-887. doi:10.1067/MPD.2001.113263
123. Besouw MTP, Van Dyck M, Francois I, Van Hoyweghen E, Levtchenko EN. Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(11):2123-2127. doi:10.1007/s00467-012-2213-x
124. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-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
125. Walsh PR, Tse Y, Ashton E, et al. Clinical and diagnostic features of Bartter and Gitelman syndromes. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):302-309. doi:10.1093/ckj/sfx118
126. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):121-134. doi:10.1016/j.pcl.2018.08.010
127. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:291-301. doi:10.2147/IJNRD.S155397
128. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter Syndrome: A Review. *Int J Pediatr*. 2012;2012:857136. doi:10.1155/2012/857136
129. Finer G, Shalev H, Birk OS, et al. Transient neonatal hyperkalemia in the antenatal (ROMK defective) Bartter syndrome. *J Pediatr*. 2003;142(3):318-323. doi:10.1067/mpd.2003.100
130. Fretzayas A, Gole E, Attilakos A, Daskalaki A, Nicolaidou P, Papadopoulou A. Expanding the spectrum of genetic mutations in antenatal Bartter syndrome type II. *Pediatr Int*. 2013;55(3):371-373. doi:10.1111/j.1442-200X.2012.03716.x

131. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2540-2552. doi:10.1681/ASN.2016101057
132. Birkenhäger R, Otto E, Schürmann MJ, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet*. 2001;29(3):310-314. doi:10.1038/ng752
133. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1314-1319. doi:10.1056/NEJMoa032843
134. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(8):1449-1459. Accessed March 3, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906158>
135. Rodríguez-Soriano J. Síndrome de Bartter y síndromes afines. In: *Nefrología Pediátrica*. Tercera ed. Elsevier; 2008:400-413.
136. Fremont OT, Chan JCM. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr*. 2012;8(1):25-30. doi:10.1007/s12519-012-0333-9
137. Lee BH, Cho HY, Lee H, et al. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1516-1521. doi:10.1093/ndt/gfr475
138. Estévez R, Boettger T, Stein V, et al. Barttin is a Cl⁻ channel β -subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature*. 2001;414(6863):558-561. doi:10.1038/35107099
139. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics*. 2001;108(1):e53151. doi:10.1542/peds.108.1.e5
140. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(9):2259-2266. doi:10.1097/01.asn.0000025781.16723.68
141. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Aguirre M. Bone mineral density and bone turnover in patients with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1120-1125. doi:10.1007/s00467-005-1901-1
142. Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):2976-2981. doi:10.1093/ndt/gfq119
143. Walsh SB, Unwin E, Vargas-Poussou R, Houillier P, Unwin R. Does hypokalaemia cause nephropathy? an observational study of renal function in patients with Bartter or Gitelman syndrome. *QJM*. 2011;104(11):939-944. doi:10.1093/qjmed/hcr095
144. Claverie-Martin F. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: Clinical and molecular characteristics. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):656-664. doi:10.1093/ckj/sfv081
145. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, Von Vigier RO, Truttmann AC, Bianchetti MG. Hypomagnesaemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: A report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):605-610. doi:10.1093/ndt/15.5.605
146. Claverie-Martín F, García-Nieto V, Loris C, et al. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53151. doi:10.1371/journal.pone.0053151
147. Sikora P, Zaniew M, Haisch L, et al. Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to CLDN16 mutations. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):636-644. doi:10.1093/ndt/gfu374
148. Konrad M, Schaller A, Seelow D, et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):949-957. doi:10.1086/508617
149. Wolf MTF, Dötsch J, Konrad M, Böswald M, Rascher W. Follow-up of five patients with FHHNC due to mutations in the Paracellin-1 gene. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(8):602-608. doi:10.1007/s00467-002-0884-4

150. Knoers NVAM, Levtchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:22. doi:10.1186/1750-1172-3-22
151. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1271-1283. doi:10.1681/ASN.2006101095
152. Santos F, Gil-Peña H, Blázquez C, Coto E. Gitelman syndrome: a review of clinical features, genetic diagnosis and therapeutic management. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2016;4(10):1005-1009. doi:10.1080/21678707.2016.1223542
153. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG BR. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005;115(6):1651-1658. doi:10.1172/JCI24134
154. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr.* 1992;120(1):38-43. doi:10.1016/s0022-3476(05)80594-3
155. Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML. Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman Syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):304-312. doi:10.1053/j.ajkd.2003.10.018
156. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(1):24-33. doi:10.1016/j.kint.2016.09.046
157. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, et al. Cardiac work up in primary renal hypokalaemia-hypomagnesaemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1398-1402. doi:10.1093/ndt/gfh204
158. Calderari MZ, Vigier RO, Bettinelli A, Bianchetti MG. Electrocardiographic QT prolongation and sudden death in renal hypokalemic alkalosis. *Nephron.* 2002;91(4):762-763. doi:10.1159/000065045
159. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1533-1542. doi:10.1093/ndt/gfs600
160. Herrero-Morin JD, Rodriguez J, Coto E, et al. Gitelman syndrome in Gypsy paediatric patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):151-155. doi:10.1093/ndt/gfq352
161. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB, Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int.* 2001;59(2):710-717. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002710.x
162. Gordon R. The syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate: Gordon's syndrome. *Aust N Z J Med.* 1986;16(2):183-184. doi:10.1111/j.1445-5994.1986.tb01145.x
163. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2001;13(9):2399-2414. doi:10.1097/01.asn.0000028641.59030.b2
164. Mayan H, Munter G, Shaharabany M, et al. Hypercalciuria in familial hyperkalemia and hypertension accompanies hyperkalemia and precedes hypertension: Description of a large family with the Q565E WNK4 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4025-4030. doi:10.1210/jc.2004-0037
165. Cichon-Kawa K, Mizerska-Wasiak M, Cieslik M, Zaniew M, Malgorzata Panczyk-Tomaszewska. Czy zespół Gordona zawsze przebiega w postaci nadciśnienia tętniczego? – opis przypadku jednej rodziny [Does Gordon's syndrome always manifest as hypertension? - a case report of one

- family]. *Pol Merkur Lek.* 2019;47(281):193-196.
166. David H Ellison M. Pseudohypoaldosteronism Type II. GeneReviews® [Internet]. Published 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65707/?report=printable>
167. Lynn M BOyden, Choi M, Choate KA, et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature.* 2012;482(7383):98-102. doi:10.1038/nature10814.Mutations
168. Mayan H, Vered I, Mouallem M, Tzadok-Witkon M, Pauzner R, Ferfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3248–3254. doi:10.1210/jcem.87.7.8449
169. Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. La acidosis tubular renal distal: Una enfermedad hereditaria en la que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrologia.* 2013;33(3):289-296. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11592
170. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent advances and challenges ahead. *Pediatr Heal Med Ther.* 2018;9:181-190. doi:10.2147/phmt.s174459
171. Santos F, Ordóñez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Peña H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2099-2107. doi:10.1007/s00467-015-3083-9
172. Besouw MTPP, Bienias M, Walsh P, et al. Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children [published correction appears in *Pediatr Nephrol.* 2017 Jun;32(6):1095]. *Pediatric Nephrology.* 2017:987-996.
173. Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion. *Nefrologia.* 2013;33(3):289-296. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11592
174. Alexander RT, Law L, Gil-Peña H, Greenbaum LA, Santos F. Hereditary distal renal tubular acidosis. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. Published 2019. Accessed September 27, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31600044>
175. Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2017;91(5):1243-1255. doi:10.1016/j.kint.2016.12.017
176. Chadha V, Alon US. Hereditary Renal Tubular Disorders. *Semin Nephrol.* 2009;29(4):399-411. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.03.013
177. Zennaro MC, Lombès M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):264-270. doi:10.1016/j.tem.2004.06.003
178. Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature.* 1992;357(6376):333-335. doi:10.1038/357333a0
179. Knoers N, van der Heyden H, van Oost BA, Ropers HH, Monnens L, Willems J. Nephrogenic diabetes insipidus: close linkage with markers from the distal long arm of the human X chromosome. *Hum Genet.* 1988;80(1):31-38. doi:10.1007/BF00451451
180. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(10):576-588. doi:10.1038/nrneph.2015.89
181. Kambouris M, Dlouhy SR, Trofatter JA, et al. Localization of the gene for X-linked nephrogenic diabetes insipidus to Xq28. *Am J Med Genet.* 1988;29(1):239-246. doi:10.1002/ajmg.1320290138
182. Wesche D, Deen PMT, Knoers NVAM. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(12):2183-2204. doi:10.1007/s00467-012-2118-8
183. van Lieburg AF, Verdijk MA, Schoute F, et al. Clinical phenotype of nephrogenic diabetes

- insipidus in females heterozygous for a vasopressin type 2 receptor mutation. *Hum Genet.* 1995;96(1):70-78. doi:10.1007/BF00214189.
184. Saborio P, Tipton GA, Chan JCM. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev.* 2000;21(4):122-129. doi:10.1542/pir.21-4-122
185. Colliver D, Storey R, Dickens H, Subramaniam R. Nonobstructive urinary tract dilatation in children with diabetes insipidus. *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):752-755. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.08.007
186. Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, LópezSiguero J, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2011;2 (Suppl):53-58. doi:10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP
187. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-4217. doi:10.1210/jc.2008-0509
188. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110. doi:10.1016/j.ghir.2007.11.004
189. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-308.
190. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-180. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5
191. Rodríguez F, Huertes B. Renal Function Pediatrics. *Protoc diagnósticos y Ter en Pediatría.* 2014;(1):21-35.
192. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-627. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337
193. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [published correction appears in *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1]. *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001
194. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-150. doi:10.1157/13074369
195. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) I . Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care.* 2015;30(6):473-483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002
196. Ware JE, Kosinski M KS. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales. 1994;(May).
197. Alonso J, LPrieto, Antó M. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical resu. *Med Clin (Barc).* 1995;104(20):771-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7783470>
198. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc).* 1998;111(11):410-416. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834913>

199. Kiran B, Barman H, Iyengar A, Kiran BV, Barman H, Iyengar A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: A single center experience. *Indian J Nephrol.* 2014;24(6):362-366. doi:10.4103/0971-4065.133002
200. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Perdomo-Ramírez A et al. Considerations about the molecular basis of some kidney tubule disorders in relation to inbreeding and population displacement. Consideraciones acerca de las bases moleculares de algunas tubulopatías en relación con la endogamia y los desplazamientos pobl. *Nefrología.* 2020;40(2):126-132. doi:10.1016/j.nefro.2019.08.004
201. Pardiñas AF, Roca A, García-Vazquez E, López B. Assessing the genetic influence of ancient sociopolitical structure: micro-differentiation patterns in the population of Asturias (Northern Spain). *PLoS One.* 2012;7(11):e50206. doi:10.1371/journal.pone.0050206
202. Nieto VMG, Yanes MIL, Carreño PT, Suárez GP, Mesa TM. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease?. La hipercalciuria idiopática revisada. ¿Anomalía metabólica o enfermedad?. *Nefrología.* 2019;39(6):592-602. doi:10.1016/J.NEFRO.2019.02.011
203. Hureauux M, Ashton E, Dahan K, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int.* 2019;96(6):1408-1416. doi:10.1016/j.kint.2019.08.027
204. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Gitelman Syndrome. *Kidney Int Reports.* 2019;4(1):119-125. doi:10.1016/j.ekir.2018.09.015
205. Lin SH, Shiang JC, Huang CC, Yang S Sen, Hsu YJ, Cheng CJ. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2500-2507. doi:10.1210/jc.2004-1905
206. Urwin S, Willows J, Sayer JA. The challenges of diagnosis and management of Gitelman syndrome. *Clin Endocrinol.* 2020;92(1):3-10. doi:10.1111/cen.14104
207. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: Prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811-816. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0275
208. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136. doi:10.1530/EJE-15-0515
209. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497. doi:10.1530/EJE-08-0818
210. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):543-551. doi:10.1681/ASN.2014040388
211. García-Marcos L, Pérez Guillen J, Martínez Torres A, Martín Caballero M, Barbero Marí P, Borrajo Guadarrama E. Tasas de mortalidad en la infancia y sus causas en España. 1991 [Mortality rates in childhood and their causes in Spain. 1991]. *An Esp Pediatr.* 1998;48(1):39-43.
212. Hodgkin JB, Corey HE, Kaplan BS, D'Agati VD. Dent disease presenting as partial Fanconi syndrome and hypercalciuria. *Kidney Int.* 2008;73(11):1320-1323. doi:10.1038/sj.ki.5002785
213. Farfel A, Mayan Ha, Melnikow S, Holtzman EJ, Pinhas-Hamiel O, Farfel Z. Effect of age and affection status on blood pressure, serum potassium and stature in familial hyperkalemia and hypertension. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26(5):1547-1553. doi:10.1093/ndt/gfq612
214. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, et al. Short-term variability and nocturnal decline in ambulatory blood pressure in normotension, white-coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension: A population-based study of older individuals in Spain. *Hypertens Res.* 2017;40(6):613-619. doi:10.1038/hr.2017.9

215. Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: A single centre study. *BJU Int.* 2015;116(Suppl 3):31-35. doi:10.1111/bju.13169
216. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenhauer D, Smeulders N. Epidemiology of paediatric renal stone disease : a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):136. doi:10.1186/s12882-017-0505-x
217. Robinson C, Shenoy M, Hennayake S. No stone unturned : The epidemiology and outcomes of paediatric urolithiasis in Manchester , United Kingdom. *J Pediatr Urol.* 2020;16(3):372.e1-372.e7. doi:10.1016/j.jpuro.2020.03.009
218. Ramya K, Krishnamurthy S, Sivamurukan P. Etiological profile of nephrocalcinosis in children from southern India. *Indian Pediatr.* 2020;57(5):415-419. doi:10.1007/s13312-020-1814-x
219. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649-658. doi:10.1056/NEJMra1301564
220. Mantan M, Bagga A, Singh Virdi V, Menon S, Hari P. Etiology of nephrocalcinosis in northern Indian children. doi:10.1007/s00467-006-0425-7
221. Guimerà J, Martínez A, Tubau V, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate stones. *World J Urol.* 2020;38(3):789-794. doi:10.1007/s00345-019-02804-9
222. Shavit L, Chen L, Ahmed F, et al. Selective screening for distal renal tubular acidosis in recurrent kidney stone formers: Initial experience and comparison of the simultaneous furosemide and fludrocortisone test with the short ammonium chloride test. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1870-1876. doi:10.1093/ndt/gfv423
223. Zhong F, Ying H, Jia W, et al. Characteristics and follow-up of 13 pedigrees with Gitelman syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(6):653-665. doi:10.1007/s40618-018-0966-1
224. Tseng MH, Yang S Sen, Hsu YJ, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1478-E1482. doi:10.1210/jc.2012-1707
225. Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH. School urinalysis screening in Korea: Prevalence of chronic renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1126-1128. doi:10.1007/s004670100043
226. Gu X, Su Z, Chen M, Xu Y, Wang YI, Wang Y. Acquired Gitelman syndrome in a primary Sjögren syndrome patient with a SLC12A3 heterozygous mutation: A case report and literature review. *Nephrology.* 2017;22:652-655. doi:10.1111/nep.13045
227. Masab M, Goyal A, Abrol S, Rangaswami J. Acquired Gitelman syndrome associated with systemic sclerosis acquired Gitelman syndrome is a rare disorder affecting the NaCl cotransporter in the distal. *Cureus.* 2019;11(1):e3923. doi:10.7759/cureus.3923
228. Evans RDR, Antonelou M, Sathiananthamoorthy S, et al. Inherited salt-losing tubulopathies are associated with immunodeficiency due to impaired IL-17 responses. *Nat Commun.* 2020;11(1):4368. doi:10.1038/s41467-020-18184-3
229. Manna S, Chakrabarti SS, Gautam DK, Gambhir IS. Sheehan syndrome with Gitelman syndrome, tackling additive morbidity. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(6):417-418.
230. Atmış B, Kışla-Ekinci RM, Melek E, et al. Concomitance of familial mediterranean fever and gitelman syndrome in an adolescent. *Turk J Pediatr.* 2019;61(3):444-448. doi:10.24953/turkped.2019.03.021
231. Santos F, Rey C, Málaga S, Rodríguez LM, Orejas G. The syndrome of renal tubular acidosis and nerve deafness. Discordant manifestations in dizygotic twin brothers. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(2):235-2378. doi:10.1007/BF01095962
232. Gil H, Santos F, García E, et al. Distal RTA with nerve deafness: Clinical spectrum and mutational analysis in five children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(6):825-828. doi:10.1007/s00467-006-0417-7

233. Wong L-JC. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion*. 2007;7(1-2):45-52. doi:10.1016/j.mito.2006.11.025
234. Lee JJ, Tripi LM, Erbe RW, Garimella-Krovi S, Springate JE. A mitochondrial DNA deletion presenting with corneal clouding and severe Fanconi syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):869-872. doi:10.1007/s00467-011-2096-2
235. Kuwertz-Bröking E, Koch HG, Marquardt T, et al. Renal Fanconi syndrome: first sign of partial respiratory chain complex IV deficiency. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(6):495-498. doi:10.1007/s004670050802
236. Martín-Hernández E, García-Silva MT, Vara J, et al. Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1299-1305. doi:10.1007/s00467-005-1948-z
237. Thirumurugan A, Thewles A, Gilbert RD, et al. Urinary L-lactate excretion is increased in renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1767-1773. doi:10.1093/ndt/gfh213
238. Committee on Bioethics. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics*. 2001;107(6):1451-1455. doi:10.1097/MOP.0000000000000418
239. Burke W, Appelbaum P, Dame L, et al. The translational potential of research on the ethical, legal and social implications of genomics. *Genet Med*. 2015;17(1):12-20. doi:10.1038/gim.2014.74
240. Hercher L, Jamal L. An old problem in a new age: Revisiting the clinical dilemma of misattributed paternity. *Appl Transl Genomics*. 2016;8:36-39. doi:10.1016/j.atg.2016.01.004
241. Newson AJ. Whole genome sequencing in children: Ethics, choice and deliberation. *J Med Ethics*. 2017;43(8):540-542. doi:10.1136/medethics-2016-103943
242. Ross LF. Predictive genetic testing of children and the role of the best interest standard. *J Law, Med Ethics*. 2013;41(4):899-906. doi:10.1111/jlme.12099
243. Shkedi-Rafid S, Fenwick A, Dheensa S, Lucassen AM. Genetic testing of children for adult-onset conditions: Opinions of the British adult population and implications for clinical practice. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(10):1281-1285. doi:10.1038/ejhg.2014.221
244. Torra Balcells R, Ars Criach E. Diagnóstico molecular de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología*. 2011;31(1):35-43. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10727
245. Coto E, Rodriguez J, Jeck N, et al. A new mutation (intron 9+1 G> T) in the SLC12A3 gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int*. 2004;65(1):25-29. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00388.x
246. Gitelman HJ, Graham JB WL, Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A familial disorder characterized by hypokalemia and hypomanganesemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1966;79:221-235.
247. Kong Y, Xu K, Yuan K, et al. Digenetic inheritance of SLC12A3 and CLCNKB genes in a Chinese girl with Gitelman syndrome [published correction appears in *BMC Pediatr*. 2019 Sep 10;19(1):324]. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):114. doi:https://doi.org/10.1186/s12887-019-1498-3
248. Liu T, Wang C, Lu J, Zhao X, Lang Y, Shao L. Genotype/phenotype analysis in 67 chinese patients with Gitelman's Ssyndrome. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):159-168. doi:10.1159/000448694
249. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med*. 2016;18(2):180-188. doi:10.1038/gim.2015.56
250. Leclerc D, Boutros M, Suh D, et al. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int*. 2002;62(5):1550-1559. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00602.x
251. Kyono Y, Nozu K, Nakagawa T, et al. Combination of furosemide and fludrocortisone as a loading test for diagnosis of distal renal tubular acidosis in a pediatric case. *CEN Case Reports*. 2020;9(1):81-86. doi:10.1007/s13730-019-00432-1

252. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: Circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11). doi:10.1210/jc.2010-0589
253. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol.* 1987;1(3):465-72. doi:10.1007/BF00849255
254. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, et al. Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2005;288(4):R782-R795. doi:10.1152/ajpregu.00600.2004
255. Botzenhart E, Vester U, Schmidt C, et al. Cystinuria in children: Distribution and frequencies of mutations in the SLC3A1 and SLC7A9 genes. *Kidney Int.* 2002;62(4):1136-1142. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid552.x
256. Ministerio de Sanidad PS e I. *Diagnóstico Social de La Comunidad Gitana En España. Un Análisis Contrastado de La Encuesta Del CIS a Hogares de Población Gitana 2007.*; 2011.
257. Gamella JF. Consanguineous marriages among Andalusian Gitanos/Calé: a genealogical analysis (1925-2006) [published online ahead of print, 2019 Dec 13]. *J Biosoc Sci.* Published online 2019:1-23. doi:10.1017/S0021932019000804
258. Shao L, Lang Y, Wang Y, et al. High-frequency variant p.T60M in naCl cotransporter and blood pressure variability in Han Chinese. *Am J Nephrol.* 2012;35(6):515-519. doi:10.1159/000339165
259. Syrén ML, Borsa Ghiringhelli N, Bettinelli A, et al. The mutation c.1196-1202dup7bp (p.Ser402X) in the SLC12A3 gene clusters in Italian Gitelman syndrome patients and reflects the presence of a common ancestor. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):557-561. doi:10.1093/ndt/gfq458
260. Oba T, Kobayashi S, Nakamura Y, et al. A case of Gitelman syndrome that was difficult to distinguish from hypokalemic periodic paralysis caused by Graves' disease. *J Nippon Med Sch.* 2019;86(5):301-306. doi:10.1272/jnms.JNMS.2019_86-505
261. Gao M, Lang Q, Zhang K, et al. Clinical and genetic analysis of a patient with Gitelman syndrome misdiagnosed as hypokalemic periodic paralysis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2020;37(6):653-656. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.06.014
262. Adalat S, Hayes WN, Bryant WA, et al. HNF1B mutations are associated with a Gitelman-like tubulopathy that develops during childhood. *Kidney Int Reports.* 2019;4(9):1304-1311. doi:10.1016/j.ekir.2019.05.019
263. Park E, Cho MH, Hyun HS, et al. Genotype-phenotype analysis in pediatric patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):513-521. doi:10.1159/000488698
264. Vargas-Poussou R, Mouillier P, Le Pettier N, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: Evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1437-1443. doi:10.1681/ASN.2005121305
265. Alonso-Varela M, Gil-Peña H, Coto E, et al. Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1523-1529. doi:10.1007/s00467-018-3965-8
266. Gómez J, Gil-Peña H, Santos F, et al. Primary distal renal tubular acidosis: Novel findings in patients studied by next-generation sequencing. *Pediatr Res.* 2018;79(1-1):190. doi:10.1038/pr.2015.243
267. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(3):312-318. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03919.x
268. Rowe PSN, Oudet CL, Francis F, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with

- X-linked hypophosphataemic rickets (HYP). *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):539-549.
doi:10.1093/hmg/6.4.539
269. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet.* 2012;57(7):453-458. doi:10.1038/jhg.2012.56
270. Lin Y, Cai Y, Xu J, et al. "Isolated" germline mosaicism in the phenotypically normal father of a girl with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Endocrinol.* 2019;182(1):K1-K6.
doi:10.1530/EJE-19-0472
271. Pasmant E. Should we genotype the sperm of fathers from patients with ' de novo ' mutations ? *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):C1-C3. doi:10.1530/EJE-19-0759
272. Healy JK. Pseudohypoaldosteronism type II: history, arguments, answers, and still some questions [published correction appears in *Hypertension.* 2014 Jun;63(6):e174]. *Hypertension.* 2014;63(4):648-654. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02187
273. Soeiro EM, Helou CM. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. *J Bras Nefrol.* 2015;37(3):385-398. doi:10.5935/0101-2800.20150060
274. Alkanderi S, Yates LM, Johnson SA, Sayer JA. Lessons learned from a multidisciplinary renal genetics clinic. *QJM.* 2017;110(7):453-457. doi:10.1093/qjmed/hcx030
275. Thomas CP, Freese ME, Ounda A, et al. Initial experience from a renal genetics clinic demonstrates a distinct role in patient management. *Genet Med.* 2020;22(0):1025-1035.
doi:10.1038/s41436-020-0772-y
276. Bai Y, Liu N, Shao M, Qin G, Gao X, Kong X. Mutation analysis of four pedigrees affected with hypophosphatemic rickets through targeted next-generation sequencing. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2018;35(5):638-7634. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.05.004.
277. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2418-2425. doi:10.1056/NEJMra1312543
278. Goldstein DB, Allen A, Keebler J, et al. Sequencing studies in human genetics: Design and interpretation. *Nat Rev Genet.* 2013;14(7):460-470. doi:10.1038/nrg3455
279. Groopman EE, Gharavi AG. Expanding opportunities and emerging challenges: broadening the scope of genetic testing in nephrology. *Kidney Int.* 2019;95(4):743-746.
doi:10.1016/j.kint.2018.12.032
280. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996;12(1):24-30. doi:10.1038/ng0196-24
281. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* 2008;40(5):592-599. doi:10.1038/ng.118
282. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, et al. Indomethacin, Amiloride, or Eplerenone for Treating Hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):468-475.
doi:10.1681/ASN.2014030293
283. Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(4):665-673. doi:10.1530/EJE-11-0224
284. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens.* 2012;2012:754250. doi:10.1155/2012/754250
285. Northcott CA, Watts SW. Low [Mg²⁺]e enhances arterial spontaneous tone via phosphatidylinositol 3-kinase in DOCA-salt hypertension. *Hypertension.* 2004;43(1):125-129.
doi:10.1161/01.HYP.0000103631.68328.03

286. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-578. doi:10.1016/j.recesp.2015.11.036
287. Olišarová V, Tóthová V, Bárťlová S, et al. Cultural features influencing eating, overweight, and obesity in the Roma people of South Bohemia. *Nutrients*. 2018;10(7):838. doi:10.3390/nu10070838
288. Elkoundi A, Kartite N, Bensghir M, Doghmi N, Lalaoui SJ. Gitelman syndrome: a rare life-threatening case of hypokalemic paralysis mimicking Guillain-Barré syndrome during pregnancy and review of the literature. *Clin Case Reports*. 2017;5(10):1597-1603. doi:10.1002/ccr3.1122
289. Scognamiglio R, Negut C, Calò LA. Aborted sudden cardiac death in two patients with Bartter's/Gitelman's syndromes. *Clin Nephrol*. 2007;67(3):193-197. doi:10.5414/CNP67193
290. Al Banna R, Husain A, Al-Ghamdi B. Ventricular arrhythmia and tachycardia-induced cardiomyopathy in Gitelman syndrome, hypokalaemia is not the only culpable. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e23208613. doi:10.1136/bcr-2019-232086
291. Nakane E, Kono T, Sasaki Y, et al. Gitelman's syndrome with exercise-induced ventricular tachycardia. *Circ J*. 2004;68(5):509-511. doi:10.1253/circj.68.509
292. Pachulski RT, López F, Sharaf R. Gitelman's not-so-benign syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(8):850-851. doi:10.1056/NEJMc051040
293. Ma Q, Li Z, Guo X, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):276. doi:10.1186/s12872-019-1244-7
294. Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int*. 2002;62(2):580-584. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00467.x
295. Cortesi C, Foglia PEG, Bettinelli A, Bianchetti MG. Prevention of cardiac arrhythmias in pediatric patients with normotensive-hypokalemic tubulopathy. Current attitude among European pediatricians. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(8):729-730. doi:10.1007/s00467-003-1222-1
296. Scognamiglio R, Calò LA, Negut C, Coccato M, Mormino P, Pessina AC. Myocardial perfusion defects in Bartter and Gitelman syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(12):888-895. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02034.x
297. Dastidar DG, Gupta A, Das D, Byomesh T. Gitelmans syndrome- a rare cause of recurrent syncope. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(9):92-93.
298. Darbar D, Sile S, Fish FA, George AL. Congenital long QT syndrome aggravated by salt-wasting nephropathy. *Heart Rhythm*. 2005;2(3):304-306. doi:10.1016/j.hrthm.2004.11.015
299. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels--neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Engl J Med*. 2006;355(5):507-510. doi:10.1056/NEJMe068142
300. Howell SL, Taylor KW. Potassium ions and the secretion of insulin by islets of Langerhans incubated in vitro. *Biochem J*. 1968;108(1):17-24. doi:10.1042/bj1080017
301. Cutler JA. Thiazide-associated glucose abnormalities: Prognosis, etiology, and prevention - Is potassium balance the key? *Hypertension*. 2006;48(2):198-200. doi:10.1161/01.HYP.0000231339.51310.b3
302. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1981;68(4):957-969. doi:10.1172/JCI110350
303. Pothiwala P, Levine SN. Analytic review: thyrotoxic periodic paralysis: a review. *J Intensive Care Med*. 2010;25(2):71-77. doi:10.1177/0885066609358849

304. Elston MS, Orr-Walker BJ, Dissanayake AM, Conaglen J V. Thyrotoxic, hypokalaemic periodic paralysis: Polynesians, an ethnic group at risk. *Intern Med J.* 2007;37(5):303-307. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01313.x
305. Pompeo A, Nepa A, Maddestra M, Feliziani V, Genovesi N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: An overlooked pathology in western countries. *Eur J Intern Med.* 2007;18(5):380-390. doi:10.1016/j.ejim.2007.03.003
306. De Carvalho JGR, De Morais A, Traple F, Carvalho M. Hypokalaemia and the thyroid - Is there a link? *NDT Plus.* 2010;3(1):89-90. doi:10.1093/ndtplus/sfp131
307. Moncayo R, Moncayo H. The WOMED model of benign thyroid disease: Acquired magnesium deficiency due to physical and psychological stressors relates to dysfunction of oxidative phosphorylation. *BBA Clin.* 2015;3:44-64. doi:10.1016/j.bbacli.2014.11.002
308. Kung AWC. Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2490-2495. doi:10.1210/jc.2006-0356
309. Aminorroaya A, Meamar R, Amini M, Feizi A, Tabatabae A, Faghieh Imani E. Incidence of thyroid dysfunction in an Iranian adult population: The predictor role of thyroid autoantibodies: Results from a prospective population-based cohort study. *Eur J Med Res.* 2017;22(1):21. doi:10.1186/s40001-017-0260-2
310. Zhou H, Liang X, Qing Y, et al. Complicated Gitelman syndrome and autoimmune thyroid disease: A case report with a new homozygous mutation in the SLC12A3 gene and literature review. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):82. doi:10.1186/s12902-018-0298-3
311. Imashuku S, Teramura-Ikeda T, Kudo N, Kaneda S, Tajima T. Concurrence of thyrotoxicosis and Gitelman's syndrome-associated hypokalemia-induced periodic paralysis. *Pediatr Rep.* 2012;4(2):e18. doi:10.4081/pr.2012.e18
312. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, et al. Treatment and long-Term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(6):981-991. doi:10.1093/ndt/gfy409
313. Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3691-3704. doi:10.1093/ndt/gfs442
314. Stöhr R, Schuh A, Heine GH, Brandenburg V. FGF23 in Cardiovascular Disease: Innocent Bystander or Active Mediator? [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 18;9:422. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:351. doi:10.3389/fendo.2018.00351
315. Hernández-Frías O, Gil-Peña H, Pérez-Roldán JM, et al. Risk of cardiovascular involvement in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):1077-1086. doi:10.1007/s00467-018-4180-3
316. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* Published online 2020. doi:10.1007/s00467-020-04732-y
317. Kousios A, Kouis P, Hadjivasilis A, Panayiotou A. Cardiovascular risk assessment using ultrasonographic surrogate markers of atherosclerosis and arterial Stiffness in patients with chronic renal impairment: a narrative review of the evidence and a critical view of their utility in clinical practice. *Can J Kidney Heal Dis.* 2020;7. doi:10.1177/2054358120954939
318. Vered I, Vered Z, JE P, AS J, MP W. Normal left ventricular performance in children with x-linked hypophosphatemic rickets: A doppler echocardiography study. *J Bone Miner Res.* 1990;5(5):469-474. doi:10.1002/jbmr.5650050508
319. Takashi Y, Kinoshita Y, Hori M, Ito N, Taguchi M, Fukumoto S. Patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia do not present with left ventricular hypertrophy. *Endocr Res.* 2017;42(2):132-137. doi:10.1080/07435800.2016.1242604
320. Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y. Hypertension is a characteristic

- complication of X-linked hypophosphatemia. *Endocr J.* 2017;64(3):283-289. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0199
321. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1846-1850. doi:10.1210/jc.2009-1671
322. Zhukouskaya V V., Rothenbuhler A, Colao A, et al. Increased prevalence of overweight and obesity in children with x-linked hypophosphatemia. *Endocr Connect.* 2020;9(2):144-153. doi:10.1530/EC-19-0481
323. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OHI, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens.* 2008;21(10):1144-1151. doi:10.1038/ajh.2008.252
324. Murdolo G, Angeli F, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(1):29-41. doi:10.1007/s40292-014-0068-x
325. Kumaran K, Joshi SM, Gravio C Di, et al. Do components of adult height predict body composition and cardiometabolic risk in a young adult South Asian Indian population? Findings from a based cohort study in Pune, India: Pune Children's Study. *BMJ Paediatr Open.* 2020;10(10):e036897. doi:10.1136/bmjopen-2020-036897
326. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dent Res.* 2017;96(4):388-395. doi:10.1177/0022034516677528
327. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58. doi:10.1186/s13023-019-1014-8
328. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2459-2467. doi:10.1007/s00467-010-1641-8
329. Wilmer MJ, Schoeber JP, Van Den Heuvel LP, Levchenko EN. Cystinosis: Practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):205-215. doi:10.1007/s00467-010-1627-6
330. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: Natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):242-250. doi:10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00006
331. Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c12-c18. doi:10.1159/000245065
332. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):571-578. doi:10.1007/s00467-017-3856-4
333. Lisa Viltz DAT. Effect of age of treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013;163(2):489-492. doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.027
334. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89(6):1192-1203. doi:10.1016/j.kint.2016.01.033
335. Kim HY, Choi HS, Kim CS, et al. Effect of urinary angiotensinogen and high-salt diet on blood pressure in patients with chronic kidney disease: results from the Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(1):93-102. doi:10.23876/j.krcp.20.007
336. Arias-de la Torre J, Artazcoz L, Molina AJ, Fernández-Villa T, Martín V. Inequalities in mental health in the working population of Spain: a National Health Survey-based study. *Gac Sanit.* 2016;30(5):339-344. doi:10.1016/j.gaceta.2016.02.011

337. Pinguart M. [Psychological Health of Children with Chronic Physical Illness and their Parents - Results from Meta-Analyses]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr.* 2017;66(9):656-671. doi:10.13109/prkk.2017.66.9.656
338. Tiefenbach M, Scheel M, Maier A, et al. Diagnostik und Therapie [Osteomalacia-Clinical aspects, diagnostics and treatment]. *Z Rheumatol.* 2018;77(8):703-718. doi:10.1007/s00393-018-0510-x
339. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
340. Eisenhauer A, Müller M, Heuser A, et al. Bone reports calcium isotope ratios in blood and urine : a new biomarker for the diagnosis of osteoporosis. *Bone Reports.* 2019;10:100200. doi:10.1016/j.bonr.2019.100200
341. Shroff R, Fewtrell M, Heuser A, et al. Naturally Occurring Stable Calcium Isotope Ratios in Body Compartments Provide a Novel Biomarker of Bone Mineral Balance in Children and Young Adults [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *J Bone Min Res.* Published online 2020. doi:10.1002/jbmr.4158
342. Keskin M, Savaş-Erdeve E, Salsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1333-1337. doi:10.1515/jpem-2014-0447
343. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone.* 1997;21(6):515-520. doi:10.1016/s8756-3282(97)00199-3
344. Collins M. Burosumab: at long last, an effective treatment for FGF23-associated hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1381-1382. doi:10.1002/jbmr.3544
345. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silvan MA, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments [published online ahead of print, 2020 Jul 26] [published correction. *Pediatr Nephrol.* Published online 2020. doi:10.1007/s00467-020-04693-2
346. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, Berger L, Skorecki K, Magen D. Gitelman’s syndrome: A pathophysiological and clinical update. *Endocrine.* 2012;41(1):53-57. doi:10.1007/s12020-011-9556-0
347. Caiata-Zufferey M, Zanini CA, Schulz PJ, et al. Living with Gitelman disease: an insight into patients’ daily experiences. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(8):3196-3201. doi:10.1093/ndt/gfs017
348. Colares Neto G de P, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, et al. Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):1053-1061. doi:10.1210/js.2018-00338
349. Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):325-333. doi:10.1530/EJE-15-0661
350. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The lifelong impact of X-Linked Hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-1334. doi:10.1210/js.2018-00365
351. Imel EA, Gray AK, Padgett LR, Econs MJ. Iron and fibroblast growth factor 23 in X-linked hypophosphatemia. *Bone.* 2014;60:87-92. doi:10.1016/j.bone.2013.12.001
352. Guevara Morales JM, Echeverri Peña OY. Implementacion de un método para la cuantificacion de cistina intraleucocitaria como apoyo diagnóstico para la cistinosis. *Nefrología.* 2020;40(1):99-103. doi:10.1016/j.nefro.2019.05.005

353. Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa, C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and monitoring of cystinosis using immunomagnetically purified granulocytes. *Clin Chem*. 2016;62(5):766-772. doi:10.1373/clinchem.2015.252494
354. Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(1):91-97. doi:10.1007/s00467-016-3438-x
355. Anthony KK, Gil K, LE S. Brief report: Parental perceptions of child vulnerability in children with chronic illness [published correction appears in *J Pediatr Psychol*. 2003 Jul-Aug;28(5):following page 373]. *J Pediatr Psychol*. 2003;28(3):185-190. doi:10.1093/jpepsy/jsg005
356. Harsha N, Ko Rösi L, Pálkás A, et al. Determinants of primary nonadherence to medications prescribed by general practitioners among adults in Hungary: Cross-sectional evaluation of health insurance data. *Front Pharmacol*. 2019;10:1280. doi:10.3389/fphar.2019.01280
357. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD012675. doi:10.1002/14651858.CD012675.pub2
358. Drake TM, Ritchie JE. The surgeon will skype you now: Advancements in e-clinic. *Ann Surg*. 2016;263(4):636-637. doi:10.1097/SLA.0000000000001505
359. Udayaraj UP, Watson O, Ben-Shlomo Y, et al. Establishing a tele-clinic service for kidney transplant recipients through a patient-codesigned quality improvement project. *BMJ Open Qual*. 2019;8(2):e000427. doi:10.1136/bmjopen-2018-000427
360. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics*. 2004;113(6):e593-596. doi:10.1542/peds.113.6.e593.
361. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. Published online 2018. doi:10.1007/s00467-017-3820-3
362. Shanbag P, Kotwamery G, Patel D. Comment on Gitelman's syndrome: Rare presentation with growth retardation. *Indian J Nephrol*. 2014;24(5):337. doi:10.4103/0971-4065.133054
363. Peters M, Jeck N, Reinalter S, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Am J Med*. 2002;112(3):183-190. doi:10.1016/S0002-9343(01)01086-5
364. Gil-Penã H, Garcia-Lopez E, Alvarez-Garcia O, et al. Alterations of growth plate and abnormal insulin-like growth factor I metabolism in growth-retarded hypokalemic rats: Effect of growth hormone treatment. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2009;297(3):F639-F645. doi:10.1152/ajprenal.00188.2009
365. Flyvbjerg A, Dørup I, Everts ME, Ørskov H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating levels of growth hormone and insulin-like growth factor I. *Metabolism*. 1991;40(8):769-775. doi:10.1016/0026-0495(91)90001-D
366. Schaefer F, Yoon SA, Nouri P, et al. Growth hormone-mediated janus associated kinase-signal transducers and activators of transcription signaling in the growth hormone-resistant potassium-deficient rat. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(9):2299-2306. doi:10.1097/01.ASN.0000137885.63580.92
367. Sgambat K, Moudgil A. Optimization of bone health in children before and after renal transplantation: Current perspectives and future directions. *Front Pediatr*. 2014;2:13. doi:10.3389/fped.2014.00013
368. Min SR, Cho HS, Hong J, Cheong H II, Ahn SY. Gitelman syndrome combined with complete growth hormone deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(1):36-39.

- doi:10.6065/apem.2013.18.1.36
369. Huang K, Dai YL, Zhang JW, et al. Gitelman syndrome combined with growth hormone deficiency: Three cases report. *Med.* 2019;98(40):e17244. doi:10.1097/MD.00000000000017244
370. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Bardia A, Mantan M. Long-term outcome in children with primary distal renal tubular acidosis. *Indian Pediatr.* 2005;42(4):321-328.
371. Fawcett J, Hsu FW, Tsao T, Rabkin R. Effect of metabolic acidosis on the insulin-like growth factor-I system and cathepsins B and L gene expression in the kidney. *J Lab Clin Med.* 2000;136(6):468-475. doi:10.1067/mlc.2000.110606
372. Živičnjak M, Schnabel D, Billing H, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):223-231. doi:10.1007/s00467-010-1705-9
373. Schütt SM, Schumacher M, Holterhus PM, Felgenhauer S, Hiort O. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):317-321. doi:10.1530/eje.0.1490317
374. Mao M, Carpenter TO, Whyte MP, et al. Growth curves for children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa495. doi:10.1210/clinem/dgaa495
375. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* 2001;138(2):236-243. doi:10.1067/mpd.2001.108955
376. Rothenbuhler A, Esterle L, Gueorguieva I, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Horm IGF Res.* 2017;36:11-15. doi:10.1016/j.ghir.2017.08.001
377. Miao D, Bai X, Panda D, McKee MD, Karaplis AC, Goltzman D. Osteomalacia in Hyp mice is associated with abnormal Phex expression and with altered bone matrix protein expression and deposition. *Endocrinology.* 2001;142(2):926-939. doi:10.1210/endo.142.2.7976
378. Miao D, Bai X, Panda DK, Karaplis AC, Goltzman D, McKee MD. Cartilage abnormalities are associated with abnormal Phex expression and with altered matrix protein and MMP-9 localization in Hyp mice. *Bone.* 2004;34(4):638-647. doi:10.1016/j.bone.2003.12.015
379. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):120]. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-2427. doi:10.1016/S0140-6736(19)30654-3
380. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, et al. MAPK inhibition and growth hormone: a promising therapy in XLH. *FASEB J.* 2019;33(7):8349-8362. doi:10.1096/fj.201802007r
381. Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr.* 1993;152(3):244-249. doi:10.1007/BF01956154
382. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(6):945-951. doi:10.1007/s00467-014-3018-x
383. Ehrich JHH, Brodehl J, Byrd DI, et al. Renal transplantation in 22 children with nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(6):708-714. doi:10.1007/BF00857880
384. Haffner D, Wühl E, Schaefer F, Nissel R, Tonshoff B, Mehls O. Factors predictive of the short- and long-term efficacy of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(10):1899-1907.
385. Blum WF, Mehls O, European THE, et al. Serum Insulin-Like Renal Failure : Relationship to

- Height and Glomerular Filtration Rate *? 2015;80(9):3-10.
386. Hokken-Koelega ACS, Van Zaal MAE, Van Bergen W, et al. Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res*. 1994;36(3):323-328. doi:10.1203/00006450-199409000-00009
387. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(9):730-735. doi:10.1016/S0929-6646(09)60397-1
388. Dai C, Wang L, Li Y, et al. Lowe syndrome with extremely short stature: growth hormone deficiency may be the pathogeny. *Growth Factors*. 2019;37(3-4):170-177. doi:10.1080/08977194.2019.1669589
389. Margolles M, Donate I, Juan Salvadores. III Encuesta de Salud para Asturias 2012. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Gobierno del Principado de Asturias. Published 2014. https://www.asturias.es/webasturias/GOBIERNO/ACTUALIDAD/castellano/ficheros/ESA_IB_7_medantrop.pdf
390. Tuso P, Barnett M, Yasunaga C, Nortman D. Cystinuria and renal transplantation. *Nephron*. 2008;63(4):478. doi:10.1159/000187262
391. Kari J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Nephropathol*. 2012;1(3):162-163. doi:10.5812/nephropathol.8113
392. Hansen GP, Tisher CC, Robinson RR. Response of the collecting duct to disturbances of acid-base and potassium balance. *Kidney Int*. 1980;17(3):326-337. doi:10.1038/ki.1980.38
393. Stetson DL, Wade JB, Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int*. 1980;17(1):45-56. doi:10.1038/ki.1980.6
394. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31(6):541-550. doi:10.1159/000313363
395. Lu Y, Ku E, Campese VM. Aldosterone in the pathogenesis of chronic kidney disease and proteinuria. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(4):303-306. doi:10.1007/s11906-010-0116-4
396. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: Prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013;131(6):1168-1179. doi:10.1542/peds.2013-0009
397. Babinská I, Gecková AM, Jarčuška P, et al. Does the population living in Roma settlements differ in physical activity, smoking and alcohol consumption from the majority population in Slovakia? *Cent Eur J Public Health*. 2014;22:S22-S27. doi:10.21101/cejph.a3897
398. La Parra-Casado D, Mosquera PA, Vives-Cases C, Sebastian MS. Socioeconomic inequalities in the use of healthcare services: Comparison between the Roma and general populations in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1). doi:10.3390/ijerph15010121
399. La Parra Casado D, Gil González D, de la Torre Esteve M. The social class gradient in health in Spain and the health status of the Spanish Roma. *Ethn Heal*. 2016;21(5):468-479. doi:10.1080/13557858.2015.1093096
400. Lee AFC, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: A longitudinal study. *Eur J Heart Fail*. 1999;1(4):401-406. doi:10.1016/S1388-9842(99)00046-X
401. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;175(1-2):157-171. doi:10.1016/S0303-7207(01)00384-7
402. Yamane H, Ide K, Tanaka A, et al. Successful treatment of chronic myeloid leukemia with dasatinib after kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2020;52(2):600-603. doi:10.1016/j.transproceed.2019.06.006

403. Illésy L, Szabó RP, Kovács DÁ, Fedor R, Nemes B. Non-hodgkin lymphoma in a kidney transplant patient: a case report. *Transplant Proc.* 2019;51(4):1286-1288. doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.014
404. Su IC, Lien HC, Chen CM. Primary brain T-cell lymphoma after kidney transplantation: a case report. *Surg Neurol.* 2006;66(Suppl. 2):S60-63. doi:10.1016/j.surneu.2006.05.024
405. Lim WH, Russ GR, Coates PTH. Review of Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder post-solid organ transplantation. *Nephrology.* 2006;11(4):355-366. doi:10.1111/j.1440-1797.2006.00596.x
406. Benoni H, Eloranta S, ODahle D, et al. Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients – a population-based study [published online ahead of print, 2020 Sep 8]. *Transpl Int.* Published online 2020. doi:10.1111/TRI.13734
407. Godron A, Harambat J, Boccio V, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: Phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):801-809. doi:10.2215/CJN.12841211
408. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Hoead NJ et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Eng J Med.* 1991;325(26):1843-1848. doi:10.1056/NEJM199112263252604
409. Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1235-1245. doi:10.2215/CJN.10981114
410. Strologo L Dello, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2547-2553. doi:10.1097/01.asn.0000029586.17680.e5
411. Wynne-Jones G, Buck R, Porteous C, et al. What happens to work if you're unwell? Beliefs and attitudes of managers and employees with musculoskeletal pain in a public sector setting. *J Occup Rehabil.* 2011;21(1):31-42. doi:10.1007/s10926-010-9251-7
412. European Commission (EU). European Disability Strategy 2010–2020: A Renewed Commitment to a Barrier-Free Europe; EU: Brussels, Belgium. Published 2010. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2010:0636>:
413. Haritatos J, Mahalingam R, James SA. John Henryism, self-reported physical health indicators, and the mediating role of perceived stress among high socio-economic status Asian immigrants. *Soc Sci Med.* 2007;64(6):1192-1203. doi:10.1016/j.socscimed.2006.10.037
414. Čvorović J, James SA. John Henryism, gender and self-reported health among roma/gypsies in Serbia. *Cult Med Psychiatry.* 2018;42(2):295-314. doi:10.1007/s11013-017-9561-8
415. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. *Informe Del Mercado de Trabajo de Trabajo Estatal.*; 2017. https://www.sepe.es/contenidos/que_es_el_sepe/publicaciones/pdf/pdf_mercado_trabajo/imt2017_datos2016_estatal_general.pdf
416. Educación M de. *Panorama de La Educación. Indicadores de La OCDE 2011. Informe Español.*; 2011.
417. Janka EA, Vincze F, Ádány R, Sándor J. Is the definition of roma an important matter? The parallel application of self and external classification of ethnicity in a population-based health interview survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(2):353. doi:10.3390/ijerph15020353
418. Bosakova L, Geckova AM, van Dijk JP, Reijneveld SA. Increased employment for segregated roma may improve their health: Outcomes of a public–private partnership project. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2889. doi:10.3390/ijerph16162889
419. Goh T, Bird P, Pearson J, Mustard J. Educational, employment, and social participation of young

- adult graduates from the paediatric Southern Cochlear Implant Programme, New Zealand. *Cochlear Implants Int.* 2016;17(1):31-51. doi:10.1179/1754762815Y.0000000018
420. Murray PD, Brodermann MH, Gralla J, Wiseman AC, Harden PN. Academic achievement and employment in young adults with end-stage kidney disease. *J Ren Care.* 2019;45(1):29-40. doi:10.1111/jorc.12261
421. Ducarme G, Davitian C, Uzan M, Belenfant X, Poncelet C. Syndrome de Gitelman et grossesse: à propos d'un cas et revue de la littérature [Pregnancy in a patient with Gitelman syndrome: a case report and review of literature]. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2007;36(3):310-313. doi:10.1016/j.jgyn.2006.10.004
422. Basu A, Dillon RDS, Taylor R, Davison JM, Marshall SM. Is normalisation of serum potassium and magnesium always necessary in Gitelman Syndrome for a successful obstetric outcome? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2004;111(6):630-634. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00148.x
423. Srisuttayasathien M. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis as a result of distal renal tubular acidosis in a pregnant woman: a case report and literature review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:947617. doi:10.1155/2015/947617
424. Alkhasoneh M, Jacobs J, Kaur G. A case of severe metabolic acidosis during pregnancy. *Clin Case Reports.* 2019;7(3):550-552. doi:10.1002/ccr3.2042
425. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388-2404. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x
426. Blakey H, Proudfoot-Jones J, Knox E, Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clin Kidney J.* 2019;12(6):855-858. doi:10.1093/ckj/sfz047
427. Veys KR, D'Hauwers KW, Dongen AJCM van, et al. First successful conception induced by a male cystinosis patient. *JIMD Rep.* 2018;38:1-6. doi:10.1007/8904
428. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtschenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1880-1883. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.113
429. Tyer-Viola LA, Lopez RP. Pregnancy with Chronic Illness. *JOGNN - J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43(1):25-37. doi:10.1111/1552-6909.12275
430. Lizán Tudela L. La calidad de vida relacionada con la salud. *Aten Primaria.* 2009;41(7):411-416. doi:10.1016/j.aprim.2008.10.019
431. Garratt a, Schmidt L, Mackintosh a, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *Bmj.* 2002;324(7351):1417. doi:10.1136/bmj.324.7351.1417
432. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, Fuente L de la. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Send to Med Clin (Barc).* 1998;111(11):410-416.
433. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-150. doi:13074370 [pii]
434. Enya M, Kanoh Y, Mune T, et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO4 in Gitelman's syndrome. *Intern Med.* 2004;43(5):410-414. doi:10.2169/internalmedicine.43.410
435. Krupnik V, Cherkasova M V. Size matters stature is related to diagnoses of depression in young military men. *SAGE Open.* 2014;4(3). doi:10.1177/2158244014542783

9 ANEXOS

9.1 ANEXO I: Consentimiento médico

ESTUDIO DE TUBULOPATÍAS PRIMARIAS

Unidad de Nefrología Infantil - AGC Pediatría

Hospital Universitario Central de Asturias



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se va a iniciar un estudio de investigación clínica dirigido a conocer la evolución de las tubulopatías primarias diagnosticadas durante la infancia. Este documento pretende informarle sobre las características de este estudio y solicitar su autorización para incluirle en el mismo. La tubulopatía de la que usted ha sido diagnosticado(a) es:

.....
.....

OBJETIVO

Se pretende conocer la situación del paciente y su evolución desde el diagnóstico hasta la fecha mediante:

- Evaluación de datos diagnósticos, parámetros bioquímicos, informes somatométricos y estudios adicionales al diagnóstico.
- Análisis de seguimientos y evolución del paciente bajo tratamiento/s.
- Correlación de complicaciones, eventos hospitalarios y extrahospitalarios con la enfermedad de base.
- Estimación de la calidad de vida mediante encuesta validada.

PARTICIPACIÓN

Su colaboración consistirá en:

- Uso de sus datos clínicos registrados desde el debut clínico y posterior diagnóstico de su enfermedad.
- Entrevista personal con los doctores implicados en el estudio.

En alguna ocasión, podrá ser requerida una extracción analítica sanguínea para obtener información de la función renal o estudios genéticos posteriores u otros estudios relevantes para el estudio.

RIESGOS DERIVADOS DEL ESTUDIO

Únicamente los inherentes a una extracción de sangre venosa en caso de ser necesaria la toma de una muestra: dolor, pequeña hemorragia local, infección

CESIÓN DE INFORMACIÓN

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión. En ningún caso se transmitirá información confidencial personalizada que pueda identificar a los pacientes.

En cualquier momento y sin necesidad de dar explicaciones puedo renunciar a colaborar en el estudio.

FIRMA DE PARTICIPANTE

Firma del participante o representante:

He leído y comprendido la información anterior, he sido informado y entiendo que los datos obtenidos del estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Nombre:

Participante/Representante.

Firma:

INVESTIGADOR que proporciona la información:

Nombre:.....

.....

Firma:

Fecha:

Hospital Universitario Central de Asturias.

Oviedo, Asturias.

9.2 ANEXO II: Hoja de información para el paciente



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON TUBULOPATÍAS PRIMARIAS DIAGNOSTICADAS EN EDAD PEDIÁTRICA

Hospital Universitario Central de Asturias

EQUIPO INVESTIGADOR

Cristina Julia Blázquez Gómez – AGC Pediatría, HUCA.

Helena Gil Peña – AGC Pediatría, HUCA

Fernando Santos Rodríguez – AGC Pediatría, HUCA.

ANTECEDENTES

Las tubulopatías primarias son enfermedades hereditarias raras. De difícil diagnóstico y con manifestaciones clínicas diversas, estas enfermedades pueden cursar en su evolución con complicaciones comprometiendo en ocasiones la calidad de vida de los pacientes, en su mayoría pediátricos. Se ha observado que un diagnóstico y tratamiento precoces mejoran significativamente su pronóstico. La existencia de estudios sobre la evolución de pacientes con tubulopatías, pone de manifiesto las particularidades clínicas y/o complicaciones más recurrentes post-tratamiento, facilitando un acercamiento al abordaje de la enfermedad durante la vida de los pacientes con tubulopatías primarias.

Bibliografía relevante

1. Kiran BV, Barman H, Iyengar A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: A single center experience. *Indian J Nephrol.* 2014;24(6):362-366. doi: 10.4103/0971-4065.133002.
2. Haffner D, Weinfurth A, Manz F. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *KNephron.* 1999;83(3):250-260. doi:10.1159/000045518
3. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr.* 1992;121(2):233-41. doi:10.1016/s0022-3476(05)81194-1
4. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2459-2467. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8.
5. Pournasiri Z, Madani A, Ghaemi A, Adl Z, Salehpour S. Long-Term Effect of Nephrocalcinosis on Renal Function and Body Growth Index in Children: A Retrospective Single Center Study, *Iran J Pediatr.* 2018 ; 28(4):e22029. doi: 10.5812/ijp.22029.
6. Herrero-Morín JD1 , Rodríguez J, Coto E, Gil-Peña H, Alvarez V, Espinosa L, Loris C, Gil-Calvo M, Santos F. Gitelman syndrome in Gypsy paediatric patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):151-155. doi:10.1093/ndt/gfq352

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo general: Conocer la evolución a largo plazo de pacientes con tubulopatías primarias

Objetivos específicos:

Averiguar el curso evolutivo de los enfermos diagnosticados de tubulopatías primarias durante la edad infantil en relación con:

1. Crecimiento y lesiones óseas
2. Función renal
3. Desarrollo de nefrocalcinosis o urolitiasis
4. Complicaciones intercurrentes
5. Interferencia de la enfermedad en su calidad de vida.

METODOLOGÍA

Los objetivos propuestos se desarrollarán en dos fases de trabajo:

1ª. Análisis retrospectivo de datos diagnósticos, clínicos y de tratamiento de los pacientes con tubulopatías primarias, así como análisis genéticos, antecedentes familiares y personales relacionados con la enfermedad. Para ello se dispondrá de acceso a las Historias Clínicas de los casos del HUCA.

2º. Entrevista con el paciente para conocer su situación clínica y personal en torno a la enfermedad perfilar la evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el último seguimiento. Análisis de las variables detalladas en el anexo. La muestra estará formada por pacientes diagnosticados en la Unidad de Nefrología Infantil del HUCA de tubulopatías primarias. En alguna ocasión, podrá ser requerida una extracción analítica sanguínea para obtener información de la función renal o estudios genéticos posteriores u otros estudios relevantes para el estudio.

PLAN DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo en el Área de Gestión de Pediatría del HUCA. La inclusión en el estudio irá precedida de un consentimiento informado de cesión de datos clínicos con fines de investigación, donde el paciente será informado específicamente del objetivo del estudio.

Cronograma:

- 0-6 m: selección de los pacientes con tubulopatías primarias diagnosticados en el HUCA desde 1975 hasta la actualidad, acercamiento mediante contacto telefónico y concertación de citas presenciales.
- 6-18 m: Análisis de datos y de información obtenida mediante entrevista presencial con los pacientes.
- 12-30 m: Difusión de resultados: divulgación en congresos y simposios, publicaciones en revistas científicas, tesis doctoral.

9.3 ANEXO III: Variables

Filiación: nombre y apellidos, domicilio, email o teléfono, fecha de nacimiento

Datos epidemiológicos:

- .-Antecedentes neonatales: Peso al nacimiento, talla al nacimiento.
- .-Antecedentes familiares: Padres consanguineidad.
- .-Edad actual, raza sexo, ciudad de nacimiento, ciudad de residencia.

Datos en relación con la tubulopatía diagnosticada

- .-Edad del diagnóstico
- .-Clínica de los síntomas al diagnóstico.
- .-Estudio genético.
- .-Función renal
- .-Datos analíticos relativos a cada tubulopatía

Datos en relación con el crecimiento y la talla

- .-Progenitores talla
- .-Talla y peso al nacimiento
- .-Tallas y peso al diagnóstico
- .-Tallas y peso al ser dado de alta del servicio de Pediatría
- .-Talla actual

Función renal

- .-Actual Aclaramiento de creatinina con FGe
- .-Insuficiencia renal SI/ NO

Evolución

- .-Supervivencia. Si fallecimiento, causas de éste.
- .-Complicaciones: Nefrocalcinosis, nefroliatitis ecográfica o radiológica
- .-Ingresos en el hospital: número y causa
- ._Lesiones óseas: fracturas, deformidades
- .-Datos de enfermedad sistémica (Otras enfermedades relacionadas o no)
- ._Tratamientos que ha seguido y tratamientos en la actualidad
- .-Consulta de Seguimiento
- ._Encuesta calidad de vida

9.4 ANEXO IV: Cuestionario de recogida de datos

1. Datos de filiación:

- Nombre y apellidos:
- Fecha de nacimiento:
- Fecha actual:
- Edad actual:
- Ciudad de nacimiento:
- Ciudad de residencia actual:
- Teléfono de contacto/ Móvil:
- Correo electrónico:
- Domicilio:
- Raza:

2. Antecedentes de interés:

- Consanguineidad en familia: Sí/No
- Peso recién nacido (gramos):
- Talla recién nacida (cm) :
- Gestación, tipo de parto:
- Antecedentes familiares de interés:

3. Manejo de la tubulopatía al debut:

- Enfermedad diagnosticada:
- Fecha aproximada del diagnóstico:
- Edad aproximada del inicio de los síntomas:
- Edad al diagnóstico definitivo:
- Tiempo en diagnosticarla:
- Clínica:
 - Descompensación metabólica: Sí/No
 - Fallo de medro: Sí/No
 - Vómitos recurrentes: Sí/No
 - Dolor abdominal: Sí/No
 - Poliuria y/o polidipsia: Sí/No
 - Litiasis renal: Sí/No
 - Despistaje familiar: Sí/No
 - Sospecha de infección: Sí/No
 - Causal: Sí/No
 - Otros (específica):
- Estudio genético realizado Sí/No
 - Indicar la mutación/mutaciones encontradas.....
- Estudio en los familiares: Sí/No
 - Hallazgos encontrados.....
- Datos analíticos al diagnóstico:
-Síndrome de Gitelman:

- Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l; cloro.....mEq/l; magnesio:mg/dl; creatinina:mg/dl; pH:; bicarbonato:mEq/l.
- Analítica de orina: potasio:mEq/l; cloro:mEq/l; creatinina:mg/dl; magnesio:mg/dl; calcio:mg/dl.

-Acidosis tubular renal distal:

- Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l; cloro.....mEq/l; creatinina:mg/dl; pH: ;bicarbonato:mEq/l.
- Analítica de orina: pH :; calcio:mg/dl; creatinina:mg/dl; cloromEq/l; potasiomEq/l.

-Raquitismo hipofosfatémico ligado al X:

- Analítica de sangre: fósforo:mg/dl; calciomg/dl; fosfatasa alcalina..... U/l; hormona paratiroideapg/ml; calcidiolng/ml.; creatinina.....mg/dl
- Analítica de orina: fósforo:.....mg/dl; calcio :mg/dL; creatinina:mg/dl.

-Cistinosis:

- Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l pH.....; bicarbonatomEq/l; ácido úricomg/dl; magnesio.....mg/dl; fosfatomg/dl; fosfatasa alcalinaU/l; creatinina:.....mg/dl; niveles de cistina:..... nmol 1/2 cistina/mg proteína.
- Analítica de orina :fósforo:mg/dl; creatinina:mg/dl; calcio :.....mg/dL; ácido úricomg/dL; potasiomEq/l; proteínasmg/dL; glucosa..... mg/dL, aminoácidos en orina.....

- Datos radiológicos:
 - Ecografía renal: Sí/No
 - Hallazgos encontrados:
 - Radiografía de muñeca izquierda: Sí/No
 - Hallazgos encontrados:
 - Tratamiento al inicio
 -

4. Datos de crecimiento evolutivos

- Talla actual (cm) :
- Peso actual (kg):
- Talla madre (cm):
- Talla padre (cm) :
- ¿Problemas de crecimiento diagnosticados en la infancia? Sí/No
- Talla al diagnóstico (cm):

- Adjunte los datos somatométricos disponibles según lo adjunta:

Fecha de exploración

Talla (cm)

Peso (kg)

.....

.....

.....

.....
.....
.....

- Uso de hormona de crecimiento humana recombinante: Sí/No
 - En caso afirmativo
 - Motivo:
 - Edad al inicio:
 - Duración de la terapia:

6. Datos clínicos evolutivos

- Servicio médico responsable del paciente:
- Hospitalización en relación con la tubulopatía: Sí /No.
 - Número de ingresos:.....
 - Causa de cada uno de los ingresos y tratamiento requerido
 -
 -
 -
- Intervenciones quirúrgicas en relación con la tubulopatía: Sí/No ;
 - Tipo de ingresos.....
 - Causa de cada uno de los ingresos
 -
 -
 -
- Intervenciones quirúrgicas no relacionados con la tubulopatía: Sí/No ;
 - Tipo de ingresos.....
 - Causa de cada uno de los ingresos
 -
 -
 -
- Enfermedades asociadas a la propia tubulopatía Sí/ No
 - Indique cual ha sido
 - Tratamiento.....
- Enfermedades no asociadas a la propia tubulopatía Sí/ No
 - Indique cual ha sido
 - Tratamiento.....
- Analítica en el último seguimiento:
 - Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l; cloro.....mEq/l; magnesio:mg/dl; creatinina:mg/dl; pH:; bicarbonato:mEq/l.
 - Analítica de orina: potasio:mEq/l; cloro:mEq/l; creatinina:mg/dl; magnesio:mg/dl; calcio:mg/dl.

-Acidosis tubular renal distal:

- Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l; cloro.....mEq/l; creatinina:mg/dl; pH: ;bicarbonato:mEq/l.
- Analítica de orina: pH :; calcio:mg/dl; creatinina:mg/dl; cloromEq/l; potasiomEq/l.

-Raquitismo hipofosfatémico ligado al X:

- Analítica de sangre: fósforo:mg/dl; calciomg/dl; fosfatasa alcalina..... U/l; hormona paratiroideapg/ml; calcidiolng/ml; creatinina.....mg/dl
- Analítica de orina: fósforo:.....mg/dl; calcio :mg/dL; creatinina:mg/dl.

-Cistinosis:

- Analítica de sangre: sodio:.....mEq/l; potasio:.....mEq/l pH.....; bicarbonatomEq/l; ácido úricomg/dl; magnesio.....mg/dl; fosfatomg/dl; fosfatasa alcalinaU/l; creatinina:.....mg/dl; niveles de cistina:..... nmol 1/2 cistina/mg proteína.
- Analítica de orina :fósforo:mg/dl; creatinina:mg/dl; calcio :.....mg/dL; ácido úricomg/dL; potasiomEq/l; proteínasmg/dL; glucosa..... mg/dL, aminoácidos en orina.....

---En caso de función renal crónica dañada, anote los valores de creatinina asociada a cada fecha de extracción analítica en la siguiente:

| Fecha de exploración | Valores de creatinina en sangre |
|----------------------|---------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

- **Datos radiológicos:**
 - Ecografía: Sí/No
 - Hallazgos encontrados:
 - Radiografía ósea: Sí/No
 - Hallazgos encontrados:
 - Otras pruebas Sí/No
 - Hallazgos encontrados:
- **Tratamientos**

- Tratamientos actuales :Si/No
- Indique cuáles.....
- Adherencia terapéutica (Se considera correcta adherencia terapéutica más de un 65% de la dosis semanal): Correcta/incorrecta
- Otros tratamientos utilizados.....

7. Encuesta impacto social-laboral:

- **Nivel educacional:**
 - Estudios primarios (EGB o similar) : Sí/No
 - Secundarios (BUP o similar) : Sí/No
 - Universitarios Medios (Diplomatura...): Sí/No
 - Universitarios superiores (Licenciatura, Doctorado, Máster...): Sí/No
- **Estado laboral:**
 - Contrato de trabajo: Sí/No. Cuál.....
 - Tiempo completo: Sí/No
 - Tiempo parcial : Sí/No
 - Desempleado : Sí/No
 - Retirado : Sí/No
 - Estudiante: Sí/No
 - Otros (especificar).....
- **Estado civil:**
 - Soltero
 - Pareja estable
 - Casado
 - Viudo
 - Separado
 - Divorciado
 - Otro.....
- **Descendencia:** Sí/No
 - Número
 - Enfermos.....
 - Abortos.....
 - Complicaciones en el embarazo.

9.5 ANEXO V: Cuestionario de Salud SF-36



11549035

Datos para el estudio

| Día: | Mes: | Año: (20...) | Número identificador: |
|---|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> Enero <input type="checkbox"/> Julio | 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> Febrero <input type="checkbox"/> Agosto | 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15 | <input type="checkbox"/> Marzo <input type="checkbox"/> Septiembre | 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 17 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 19 <input type="checkbox"/> 20 | <input type="checkbox"/> Abril <input type="checkbox"/> Octubre | 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 21 <input type="checkbox"/> 22 <input type="checkbox"/> 23 <input type="checkbox"/> 24 <input type="checkbox"/> 25 | <input type="checkbox"/> Mayo <input type="checkbox"/> Noviembre | 4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 26 <input type="checkbox"/> 27 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/> 29 <input type="checkbox"/> 30 | <input type="checkbox"/> Junio <input type="checkbox"/> Diciembre | 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> 31 | | 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| | | 9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Cuestionario de Salud SF-36 (versión 2)

Versión española de SF-36v2™ Health Survey © 1996, 2000
adaptada por J. Alonso y cols 2003.

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS)
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
c/Doctor Aiguader, 80 E-08003 Barcelona
Tel. (+34) 93 225 75 53, Fax (+34) 93 221 40 02
www.imim.es



IMAS
Institut Municipal
d'Investigació Mèdica. IMIM

Este instrumento ha superado los estándares de calidad del **Medical Outcome Trust** y de la Red Cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (**Red IRYSS**).
El cuestionario y su material de soporte están disponibles en BiblioPRO, la biblioteca virtual de la Red IRYSS (www.rediryss.net).



Su Salud y Bienestar

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> ¹ Excelente | <input type="checkbox"/> ² Muy buena | <input type="checkbox"/> ³ Buena | <input type="checkbox"/> ⁴ Regular | <input type="checkbox"/> ⁵ Mala |
|--|--|--|--|---|

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Mucho mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ¹ | Algo mejor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ² | Más o menos igual que hace un año <input type="checkbox"/> ³ | Algo peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁴ | Mucho peor ahora que hace un año <input type="checkbox"/> ⁵ |
|--|---|--|--|---|



11549035

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
|---|---|---|---------------------------------------|
| a <u>Esfuerzos intensos</u> , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| b <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| c Coger o llevar la bolsa de la compra. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| d Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| e Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| f Agacharse o arrodillarse. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| g Caminar <u>un kilómetro o más</u> ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| h Caminar varios centenares de metros. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| i Caminar unos 100 metros. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |
| j Bañarse o vestirse por sí mismo. ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ |

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|---|---|---|---|---------------------------------------|
| a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas? ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ ----- | <input type="checkbox"/> ⁴ ----- | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ ----- | <input type="checkbox"/> ⁴ ----- | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| c ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ ----- | <input type="checkbox"/> ⁴ ----- | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| d ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)? ----- | <input type="checkbox"/> ¹ ----- | <input type="checkbox"/> ² ----- | <input type="checkbox"/> ³ ----- | <input type="checkbox"/> ⁴ ----- | <input type="checkbox"/> ⁵ |



11549035

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| b ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| c ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

| | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| No, ninguno | Sí, muy poco | Sí, un poco | Sí, moderado | Sí, mucho | Sí, muchísimo |
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ | <input type="checkbox"/> ⁶ |

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

| | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |



11549035

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a se sintió lleno de vitalidad? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| b estuvo muy nervioso? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| c se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| d se sintió calmado y tranquilo? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| e tuvo mucha energía? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| f se sintió desanimado y deprimido? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| g se sintió agotado? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| h se sintió feliz? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| i se sintió cansado? | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

| Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

| | Totalmente cierta | Bastante cierta | No lo sé | Bastante falsa | Totalmente falsa |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| b Estoy tan sano como cualquiera | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| c Creo que mi salud va a empeorar | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |
| d Mi salud es excelente | <input type="checkbox"/> ¹ | <input type="checkbox"/> ² | <input type="checkbox"/> ³ | <input type="checkbox"/> ⁴ | <input type="checkbox"/> ⁵ |

Gracias por contestar a estas preguntas



11549035



SF-36 v2.0
6 / 7





OBTENCIÓN AUTOMÁTICA DE LAS PUNTUACIONES DEL CUESTIONARIO

Este cuestionario ha sido diseñado con un software de captura automática de las respuestas (TeleForm®), que hace posible obtener rápidamente y sin errores una base de datos con las puntuaciones mediante lectura por escáner.

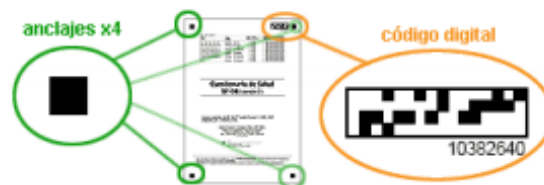
Si desea utilizar este servicio de Obtención de las puntuaciones y entrada de datos póngase en contacto con :

BiblioPRO@imim.es

MUY IMPORTANTE

Si desea utilizar este servicio **no debe realizar modificaciones** del cuestionario (la impresión debe ser clara y absolutamente fiel al documento PDF descargado).

El **código digital** y los **puntos de anclaje** (los cuatro cuadrados negros de las esquinas) deben de estar bien definidos para poder escanear satisfactoriamente el cuestionario. Tenga mucho cuidado con los dos cuadrados inferiores, si quedaran recortados por un error de impresión no se podría capturar la información.



Para obtener más información sobre este servicio y sus tarifas consulte la sección de "Puntuaciones" de la página principal de BiblioPRO en www.rediryss.net

*Esta página **NO** es necesaria para el estudio ni para la captura de datos.
Aconsejamos no incluir ésta hoja en los cuestionarios del estudio.*

9.6 ANEXO VI: Informe clínico para paciente

Informe Seguimiento médico de Consultas Externas de Pediatría-Nefrología

Datos administrativos del paciente:

Nombre y apellidos:

Número de historia clínica:

Teléfono de contacto:

Dirección:

Fecha de nacimiento:

Procedencia:

Número de Episodio:

Oviedo, XX/XX/XXXX

INFORME DE SEGUIMIENTO TUBULOPATÍA: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Pediatría-Hospital Universitario Central de Asturias

Según lo acordado tras la última consulta, se le adjunta la información general, así como de las pruebas complementarias realizadas:

.-Analítica de sangre:

.-Analítica de orina:

.-Gasometría venosa:

RECOMENDACIONES:

.-Control y seguimiento habitual por su MAP

Gracias nuevamente por su colaboración

Un saludo

Fernando Santos

Directo AGC Pediatría

Hospital Universitario Central de Asturias

9.7 ANEXO VII: Aprobación del comité de ética



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del
Principado de Asturias
C/ Celestino Villamil s/n
33006.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 16 de Diciembre de 2015

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 148/15, titulado: "EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON TUBULOPATÍAS PRIMARIAS DIAGNOSTICADAS EN EDAD PEDIÁTRICA". Investigadores Principales Dr. Fernando Santos, Dra. Helena Gil y Dra Cristina Blázquez del S. de Pediatría del HUCA.

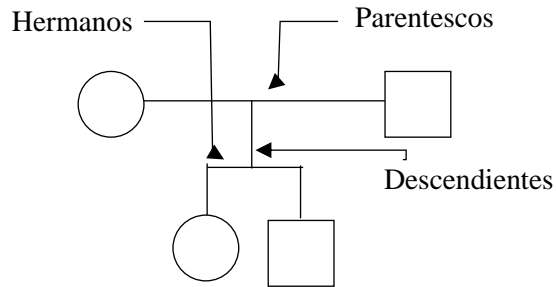
El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá comunicarlo a la Fiscalía de Menores guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



9.8 ANEXO VIII: Nomenclatura árbol genealógico



| | | | |
|-------|-------|--|--|
| | | | Masculino , femenino, sexo no especificado |
| | | | Caso índice |
| | | | Fallecido |
| | | | Enfermo con rasgos hereditarios |
| | | | Aborto espontáneo |
| M | M | | Mortinato |
| | | | Caso estudiado por despistaje |

9.9 ANEXO IX: Hoja de datos al diagnóstico de la serie

ID: número de identificación asignado a cada paciente; DE: desviación estándar; NC: nefrocalcinosis; LO: lesiones óseas; NL ó UL; nefrolitiasis o urolitiasis.

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|----------------------|-------------------|--|----------|---|---|---|---|---|
| 1 | Síndrome de Gitelman | 9 años y 7 meses | Abdominalgia, cefalea, síncope y vómitos | -2,98 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 2 | Síndrome de Gitelman | 18 años y 9 Meses | Asintomático. Despistaje familiar | -1,57 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de magnesio |
| 3 | Síndrome de Gitelman | 12 años y 5 meses | Asintomático. Despistaje familiar | -0,11 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de magnesio |
| 4 | Síndrome de Gitelman | 8 años y 6 meses | Espasmos musculares | -0,31 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de magnesio |
| 5 | Síndrome de Gitelman | 6 años y 0 meses | Asintomático. Despistaje familiar | 1,66 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 6 | Síndrome de Gitelman | 7 años y 3 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -2,1 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 7 | Síndrome de Gitelman | 5 años y 0 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | - | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No Intervenido de estenosis hipertrófica de píloro | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|----------------------|--------------------|---|----------|--|--|---------------------|--|--|
| 8 | Síndrome de Gitelman | 3 años y 3 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -1,73 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 9 | Síndrome de Gitelman | 5 años y 1 mes | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -1,27 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No Ureterohidronefrosis unilateral grado III izquierda e hipoplasia renal homolateral 1 | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 10 | Síndrome de Gitelman | 13 años y 10 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | 1,72 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 11 | Síndrome de Gitelman | 8 años y 7 meses | Espasmos musculares | -1,16 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No /No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 12 | Síndrome de Gitelman | 5 años y 2 meses | Asintomático. Hallazgo casual | -2,18 | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Nada |
| 13 | Síndrome de Gitelman | 6 años y 9 meses | Asintomático. Hallazgo casual | -1,2 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing/ c.20_21delCA; p.Thr7ArgfsStop22 | Dieta rica en sodio y potasio Nada |
| 14 | Síndrome de Gitelman | 5 años y 4 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -1,28 | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnésémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |

| ID | Tubulopatía | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|-------------------------------|-------------------|--|----------|--|---|------------------------|---|---|
| 15 | Síndrome de Gitelman | 15 años y 9 meses | Astenia | -0,94 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 16 | Síndrome de Gitelman | 12 años y 5 meses | Espasmos musculares, parestesias y deshidratación en gastroenteritis aguda | -0,34 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | No/No/No | No | Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1142C>T; p. Thr381Met / c.2982 C>A; p.Cys994Stop | Dieta rica en sodio y potasio. Sales orales de potasio y magnesio |
| 17 | Síndrome de Gitelman | 10 años y 9 meses | Astenia, dolor abdominal y parestesias | 0,12 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | No/No/No | No | Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, splicing | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 18 | Síndrome de Gitelman | 12 años y 3 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -2,80 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | No/No/No | Déficit aislado de GH | Heterocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> . c.2954 G >A; p.Cys985Tyr/ no segunda variante. Estudio de <i>CLCNKB</i> normal. | Dieta rica en sodio y potasio Sales orales de potasio |
| 19 | Síndrome de Gitelman | 11 meses | Deshidratación en gastroenteritis aguda | -2,51 | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnesémica hipocalciuria y disminución FGe | No/No Pobre diferenciación cortico medular con áreas hipercogénicas de la cortical | Hipotonía generalizada | No realizado | Dieta rica en sodio y potasio Sale de potasio |
| 20 | Acidosis distal tubular renal | 4 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes | -1,64 | Acidosis metabólica hipopotasémica hipercalcemia | Sí / No/No | No | Heterocigosis. Gen <i>ATP6V0A4</i> . c.1188insA; p.Tyr396Stop / no segunda variante: | Citrato potásico |

| ID | Tubulopatía | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|-------------------------------|------------------|---|----------|---|---|---------------------|--|-----------------------------|
| 21 | Acidosis distal tubular renal | 1 años y 1 mes | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes | -3,78 | Acidosis metabólica hipopotasémica hipercalcemia | Sí/No/No | Hipoacusia | Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A, splicing | Citrato potásico |
| 22 | Acidosis distal tubular renal | 1 año y 1 mes | Despistaje familiar | -0,58 | Acidosis metabólica normopotasémica hipercalcemia | Sí / No/No | Hipoacusia | Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A | Citrato potásico |
| 23 | Acidosis distal tubular renal | 5 años y 7 meses | Abdominalgia y poliuria | -2,95 | Acidosis metabólica hipopotasémica normocalciuria | Sí/No/Si | Hipoacusia | Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A | Citrato potásico |
| 24 | Acidosis distal tubular renal | 3 años y 3 meses | Abdominalgia, deshidratación en contexto de vómitos recurrentes, poliuria | 1,69 | Acidosis metabólica hipopotasémica normocalciuria | Sí/No/No | No | Heterocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.1182 G>A; Arg394Gln / no segunda variante | Citrato potásico |
| 25 | Acidosis distal tubular renal | 5 años y 0 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes | 0,1 | Acidosis metabólica hipopotasémica hipercalcemia | Sí /No/No | No | Heterocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.1181G>A; Arg394Gln/ no segunda variante | Citrato potásico |
| 26 | Acidosis distal tubular renal | 5 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes | -3,96 | Acidosis metabólica normopotasémica hipercalcemia | Sí / No/No | Hipoacusia | Heterocigosis compuesta. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A, splicing / c.1075G>A; p.Glu330Lys | Citrato potásico |
| 27 | Acidosis distal tubular renal | 10 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes | -3,65 | Acidosis metabólica hipopotasémica hipercalcemia | Sí/No/No | Hipoacusia | Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A | Citrato potásico |
| 28 | Cistinuria | 3 años y 0 meses | Asintomático Despistaje familiar | 0,56 | Hiperaminoaciduria | No/No/No | No | No realizado | Dieta abundante en líquidos |

| ID | Tubulopatía | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/LO/NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|-------------|--------------------|--|----------|--|---|---------------------|--|---|
| 29 | Cistinuria | 14 años y 3 meses | Cólico nefrítico | -0,54 | Hiperaminoaciduria | No/No/Sí | No | No realizado | Dietas abundantes en líquidos Citrato potásico |
| 30 | Cistinuria | 13 años y 8 meses | Asintomático Despistaje familiar | -1,1 | Hiperaminoaciduria | No/No/No | No | No realizado | Dieta abundante en líquidos |
| 31 | Cistinuria | 1 año y cero meses | Asintomático Despistaje familiar | -1,06 | Hiperaminoaciduria | No/No/No | No | No realizado | Dieta abundante en líquidos |
| 32 | Cistinuria | 2 años y 0 meses | Asintomático Despistaje familiar | -0,46 | Hiperaminoaciduria | No/No/No | No | No realizado | Dieta abundante en líquidos |
| 33 | Cistinuria | 8 años y un mes | Asintomático Despistaje familiar | 0,43 | Hiperaminoaciduria | No/No/No | No | No realizado | Dieta abundante en líquidos |
| 34 | RHLX | 5 años y un mes | Marcha anómala y deformidades óseas en EEII y en parrilla costal | -2,94 | Elevación de fosfatasas alcalinas, fosfaturia e hipofosfatemia | No/Sí/No | No | Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.871C>T; p. Arg291Stop. De novo. | Sales de fosfato y vitamina D activa |
| 35 | RHLX | 1 año y 4 meses | Deformidad en EEII Despistaje familiar | -1,75 | Elevación de fosfatasas alcalinas, fosfaturia e hipofosfatemia | No/Sí/No | No | Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.871C>T; p. Arg291Stop. Familiar | Sales de fosfato y vitamina D activa |

| ID | Tubulopatía | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|-------------|------------------|--|----------|--|--|-------------------------------|--|---|
| 36 | RHLX | 8 años y 0 meses | Marcha anómala, deformidades en columna lumbar y dolores óseos | -2,69 | Elevación de fosfatasas alcalinas, fosfatúria e hipofosfatemia | No/Sí/No | No | Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.871C>T; p. Arg291Stop. De novo | Sales de fosfato y vitamina D activa |
| 37 | RHLX | 1 año y 1 mes | Anorexia. Marcha anómala y deformidades en EEII | -2,28 | Elevación de fosfatasas alcalinas, fosfatúria e hipofosfatemia | No/Sí/No | No | Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.1404G>C; p.Lys468Asn. De novo | Sales de fosfato y vitamina D activa |
| 38 | RHHC | 12 años y 1 mes | Abdominalgia | -1,13 | Elevación de fosfatasas alcalinas, , hipofosfatemia e hipercalciuria. | Sí/No/No | No | Heterocigosis. Gen <i>SLC34A3</i> : c.232G>A; p.Gly78Arg / no segunda variante | Sales de fósforo Hidroclorotiazida |
| 39 | Cistinosis | 3 años y 1 mes | Deshidratación asociada a vómitos recurrente. | -3,58 | Acidosis metabólica con hipouricemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasas alcalinas, , hipopotasemia, glucosuria, proteinuria, fosfatúria e uricosuria | Sí/ Sí/No | Depósitos oculares de cistina | Homocigosis. Gen <i>CTNS</i> : indel 57 kb | Citrato potásico Bicarbonato sódico Cisteamina (oral y oftálmico) Sales de fosfato oral Alfacalcidol Ameride Vitamina D |
| 40 | Cistinosis | 2 años y 9 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrente. | -2,27 | Acidosis metabólica con hipouricemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasas alcalinas, , hipopotasemia, glucosuria, proteinuria, fosfatúria e uricosuria | Sí/ Sí/No | Depósitos oculares de cistina | Homocigosis. Gen <i>CTNS</i> : indel 57 kb | Citrato potásico Bicarbonato sódico Cisteamina (oral y oftálmico) Sales de fosfato oral Alfacalcidol Ameride Vitamina D |
| 41 | Cistinosis | 10 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrente | -2,45 | Acidosis metabólica con hipouricemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasas alcalinas, , hipopotasemia, glucosuria, proteinuria, fosfatúria e uricosuria, hipercalciuria, hiperaminoaciduria | Sí/ Sí/No | Depósitos oculares de cistina | Homocigosis. Gen <i>CTNS</i> : indel 57 kb | Citrato potásico Bicarbonato sódico Cisteamina (oral y oftálmico) Sales de fosfato oral Alfacalcidol Ameride Vitamina D |

| ID | Tubulopatía | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|--------------------|------------------|-----------------------------|----------|---|--|--|--|--|
| 42 | Enfermedad de Lowe | 7 meses | Fenotipo neonatal | -1,41 | Proteinuria, hiperaminoaciduria | No/No/No | Cataratas congénitas, Agenesia parcial de cuerpo caloso, Hipotonía generalizada Retraso psicomotor | No realizado | Carnitina Suplementos de fósforo y análogos de vitamina D |
| 43 | Enfermedad de Lowe | 0 días de vida | Fenotipo neonatal | 1,11 | Proteinuria, glucosuria, fosfaturia, hiperaminoaciduria | No/No/No | Cataratas congénitas, hipotonía generalizada y criptorquidia derecha | Heterocigosis. Gen <i>OCRL1</i> : c.1666 A>T; p. Arg556Stop. <i>Familiar</i> . | Carnitina Suplementos de fósforo y análogos de vitamina D |
| 44 | Enfermedad de Dent | 7 años y 1 mes | Dolor abdominal y hematuria | -2,88 | Acidosis tubular tipo I, proteinuria ,hipercalciuria, FGe disminuido. | No/No/No | No | Mutación puntual (Y140X) en el gen <i>CLCN5</i> . <i>Familiar</i> | Bicarbonato sódico Hidroclorotiazida |
| 45 | Enfermedad de Dent | 4 años y 0 meses | Hallazgo casual | 0,96 | Proteinuria , hipercalciuria y hematuria | Sí/No/Sí | No | Delección grande que incluye toda la región codificante del gen <i>CLCN5</i> (exones del 2 al 12). <i>De novo o familiar</i> | Nada |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos clínicos | DE Talla | Hallazgos bioquímicos | Hallazgos radiológicos: NC/LO/NL o UL/Otras | Hallazgos asociados | Estudio genético | Tratamiento |
|----|--|--------------------|---|----------|--|---|--------------------------------------|--|--|
| 46 | Enfermedad mitocondrial | 4 años y 6 meses | Asintomático Hallazgo casual (Infección urinaria) | -2,1 | Hipouricemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasas alcalinas,, hipopotasemia, glucosuria, proteinuria, fosfaturia e uricosuria, hipercalcemia, hiperaminoaciduria | No/ Sí/No | No | Heterocigosis compuesta. Gen <i>BCS1L</i> : c.355C>T (p.ARG119*) (patogénica) /c.-172G>C localizada en la zona reguladora 5'UTR (significado incierto) | Citrato potásico Bicarbonato sódico Sales de fosfato oral Alfacalcidol Ameride Vitamina D |
| 47 | Enfermedad mitocondrial | 6 meses y 10 meses | Edema corneal bilateral fotofobia Hallazgo casual/ de extensión | -0,86 | Hiperaminoaciduria, mínima glucosuria | No/ No/No | Edema corneal bilateral | Delección de 5-6Kb sobre 16.9Kb de ADN mitocondrial | Carnitina Vitamina C, B2,E Decorenone Idebena |
| 48 | Diabetes insípida nefrogénica | 1 año y 2 meses | Deshidratación asociada a poliuria y polidipsia e infecciones | -2,15 | Hipernatremia e hipoosmolalidad urinaria | No/ No/No Ureterohidronefrosis derecha moderada | Distrofia muscular I-II | No realizado | Hidroclorotiazida |
| 49 | Diabetes insípida nefrogénica Forma parcial | 6 años y 10 meses | Deshidratación asociada a vómitos recurrentes y poliuria | -2,85 | Hipernatremia hipoosmolalidad urinaria | No/ No/No | No | Homocigosis. Gen <i>AVPR2</i> : c.877T>G; p.Trp293Gly | |
| 50 | Síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-hipercalcinosis | 6 años y 2 meses | Astenia, deshidratación asociada a poliuria y polidipsia, dolores en EEII. Dificultades de visión | -0,53 | Acidosis metabólica , hipomagnesemia e hipercalcemia | Sí/No/No | Coriorretinitis | No realizado | Sales de magnesio Citrato potásico |
| 51 | Síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-hipercalcinosis | 4 años y 2 meses | Abdominoalgia, poliuria y polidipsia | -1,88 | Hipomagnesemia e hipercalcemia e hipocitraturia , hipostenuria | Sí/No/No | Miopía y astigmatismo | Homocigosis. Gen <i>CLDN19</i> : c.59G>A; p. Gly20Asp | Sales de magnesio Citrato potásico |
| 52 | Síndrome de Gordon | 12 años y 3 meses | Asintomático. Despistaje familiar | 0,78 | Acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica | No/No/No | No | Heterocigosis. Gen <i>WNK1</i> : c.1888A>G p.E630G | Hidroclorotiazida |
| 53 | Defecto del receptor del FCE | 1 año y 3 mees | Deshidratación y fiebre | -4,31 | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica | No/No/No Nefromegalia y mala diferenciación corticomedular | Eritrodermia generalizada y alopecia | Homocigosis. Gen <i>EGFR</i> : c.1283G>A; p.G428D | Suplementos orales de potasio y de magnesio Espironolactona Hidroclorotiazida Indometacina |

9.10 ANEXO X: Hoja de datos evolutivos de la serie

ID: número de identificación asignado a cada paciente; DE: desviación estándar ; FGe: filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m²); NC: nefrocalcinosis; LO: lesiones óseas; NL ó UL; nefrolitiasis o urolitiasis CT: cumplimiento terapéutico

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|----------------------|--------------------|---|-----|---|----------|---|---|---|-----------|
| 1 | Síndrome de Gitelman | 29 años y 3 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 96 | No/No/No | -1,95 | Lumbalgias cervicales crónicas por inversión de lordosis | Síncope vasovagales | Sales de potasio y magnesio orales Espironolactona (hace 6 años). Transitorio 3 años: rofecoxib | Sí |
| 2 | Síndrome de Gitelman | 40 años y 6 mes | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 76 | No/No/No/Quiste medular | .1,64 | Lumbalgias y cervicalgia crónicas mecánica. Migrañas. Pielonefritis aguda Depresión y ansiedad | Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalario. | Sales de potasio y magnesio orales Requerimientos intravenosos de potasio y magnesio intermitentes | Irregular |
| 3 | Síndrome de Gitelman | 34 años y 12 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 116 | No/No/No | -0,44 | Hipotiroidismo autoinmune Enfermedad de Basedow. (tirodril e yodo radiactivo) Enfermedad celiaca. Migrañas Depresión y ansiedad | Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalario-múltiples durante tres años | Sales de potasio y magnesio orales Requerimientos intravenosos de potasio y magnesio intermitentes Espironolactona Indometacina Ameride | Irregular |
| 4 | Síndrome de Gitelman | 30 años y 8 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 129 | No/No/No/Quiste medular | -0,18 | Escoliosis de convexidad derecha y hernias cervicales posteriores centrales. Lumbociática izquierda Ansiedad. Hipotiroidismo Migrañas | Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalarios con afectación neurológica y muscular Encefalopatía hipomagnesémica. Síncope vaso vagues | Sales de potasio y magnesio orales Requerimientos intravenosos de potasio y magnesio intermitentes | Irregular |
| 5 | Síndrome de Gitelman | 21 años y 6mes | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 106 | No/No/No | -0,07 | Nada | Ninguna | Sales de potasio orales | Ninguna |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|----------------------|-------------------|--|-----|---|----------|---|--|--|-----------|
| 6 | Síndrome de Gitelman | 31 años y 6 mes | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 192 | No/No/No | 0,85 | Nada | Ninguna | Sales de potasio orales | Ninguna |
| 7 | Síndrome de Gitelman | Fallecido (años) | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 167 | No/No/No/ Pobre diferenciación cortico medular con áreas hipercogénicas de la cortical | / | Depresión y ansiedad Movilidad física limitada Hipocrecimiento constitucional Malnutrición grado II Intervenido de estenosis hipertrófica de píloro | Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalario-múltiples durante años | Sales de potasio y magnesio orales Requerimientos iv de potasio y magnesio crónicos Diurético ahorrador de potasio | Irregular |
| 8 | Síndrome de Gitelman | 16 años y 8 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 132 | No/No/No | -0,42 | Nada | Ninguna | Sales de potasio y magnesio orales | Si |
| 9 | Síndrome de Gitelman | 12 años y 6 mes | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 116 | No/No/No /Ureterohidronefrosis unilateral grado II unilateral y atrofia renal homolateral | .1,43 | Reflujo vesicoureteral unilateral izquierda sin requerir cirugía. Disimetría renal (81 vs 19%) | Ninguna | Sales de potasio y magnesio orales | Si |
| 10 | Síndrome de Gitelman | 22 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 97 | No/No/No | 2,12 | Obesidad mórbida. Hiperuricemia. Anomalías cardíacas congénitas (Insuficiencia Tricúspidea y Bloqueo Auriculo Ventricular) | Síncopes estudiados sin etiología clara. | Sales de potasio y magnesio orales | Irregular |
| 11 | Síndrome de Gitelman | 12 años y 8meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 125 | No/No/No | -1,16 | Nada | Ninguna | Sales de potasio y magnesio orales Espironolactona | Si |
| 12 | Síndrome de Gitelman | 8 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnesémica hipocalciuria | 87 | No/No/No | -2,1 | Estreñimiento crónico que requiere fármacos. | Ninguna | Sales de potasio y magnesio orales | Si |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO/NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|----------------------|-------------------|--|-----|---|----------|---|---|--|----|
| 13 | Síndrome de Gitelman | 9 años y 11 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnésémica hipocalciuria | 107 | No/No/No | -0,89 | Encopresis. Incontinencia urinaria diurna Enuresis nocturna primaria | Ninguna | No requiere nada | Sí |
| 14 | Síndrome de Gitelman | 8 años y 1 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnésémica hipocalciuria | 144 | No/No/No | -1,27 | Nada | Ninguna | Sales de potasio orales | Sí |
| 15 | Síndrome de Gitelman | 18 años y 2meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica normomagnésémica hipocalciuria | 126 | No/No/No | -1,38 | Nada | Ninguna | Sales de potasio orales | Sí |
| 16 | Síndrome de Gitelman | 15 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | 135 | No/No/No | 0,63 | Nada | Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalario | Sales de potasio y magnesio orales Requerimientos iv de potasio y magnesio intermitentes | Sí |
| 17 | Síndrome de Gitelman | 13 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | 148 | No/No/No | 0,22 | Colitis ulcerosa-Pancreatitis autoinmune. Herpes zóster- Alopecia areata. Ooforectomía unilateral, laparoscopia y salpinguectomía unilateral parcial. Incontinencia vesical e infecciones de orina de repetición. Obesidad mórbida | Ninguna | Sales de potasio y magnesio orales | Sí |
| 18 | Síndrome de Gitelman | 14 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | 161 | No/No/No | -2,55 | Déficit aislado de GH. Enuresis nocturna primaria Hipertrofia adenoidea oclusiva no intervenida quirúrgicamente Alergia a proteína de leche de vaca y huevo ya superada. | Hipocrecimiento Descompensaciones metabólicas con ingresos hospitalarios | Sales de potasio orales Vitamina D (Deltius) Requerimientos iv de potasio y magnesio intermitentes | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO/NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------------------|--------------------|---|-----|---|----------|--|--|------------------|----|
| 19 | Síndrome de Gitelman | 27 años y 11 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésémica hipocalciuria | 119 | No/No/No | -2,57 | Nada | Ninguna | No requiere nada | Sí |
| 20 | Acidosis tubular renal distal | 30 años y 5 mes | Normoacidemia y normobicarbonatemia. Normocalciuria | 69 | Si/No/No / Quiste renal cortical | 1,07 | Fenómeno de Raynaud | Pielonefritis agudas. Pérdida de audición requiere prótesis auditivas (28 años) Descompensaciones metabólicas agudas | Citrato potásico | Sí |
| 21 | Acidosis tubular renal distal | 41 años y 1 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 56 | Si/No/Sí / Ureterohidronefrosis derecha. Múltiples litiasis impactadas en tercio inferior ureteral. | -2,65 | Cólicos renales en tres ocasiones. Descompensaciones metabólicas durante los primeros años tras el diagnóstico Depresión y ansiedad | Pérdida de audición sin prótesis auditivas (2años) | Citrato potásico | Sí |
| 22 | Acidosis tubular renal distal | 18 años y 10 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 154 | Si/No/Sí / Litiasis en polo inferior del riñón izquierdo- | -2,55 | Nada | Urolitiasis renales sin intervención quirúrgica. Pérdida de audición con prótesis auditivas (2 años) | Citrato potásico | Sí |
| 23 | Acidosis tubular renal distal | 24 años y 8 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 101 | Si/No/Sí /Múltiples litiasis renales bilaterales, una coraliforme en el riñón izquierdo | -0,8 | Nada | Múltiples urolitiasis con intervención quirúrgica: extracción de cálculos por ureteroscopia, colocación de dobles J, litotricia extracorpórea Pérdida de audición con prótesis auditivas (4 años) | Citrato potásico | Sí |
| 24 | Acidosis tubular renal distal | 9 años y 5 mes | Acidosis hipobicarbonatemia hiper calciuria | 164 | Si/No/No / Quiste renal cortical | 3,03 | Retraso del lenguaje | Ninguna | Citrato potásico | Sí |
| 25 | Acidosis tubular renal distal | 8 años y 10 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 160 | Si/No/No / Quiste renal medular | 0,04 | Nada | Ninguna | Citrato potásico | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------------------|-------------------|---|-----|---|----------|---|---|--------------------------------|----|
| 26 | Acidosis tubular renal distal | 22 años y 3 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 74 | Si/No/Si / Dilatación del cáliz superior del riñón derecho. | -1,86 | Dacriocistitis congénita | Cólico renal izquierdo sin intervención quirúrgica resuelto. Pérdida de audición (2 años) | Citrato potásico | Sí |
| 27 | Acidosis tubular renal distal | 43 años y 2 meses | Acidosis normobicarbonatemia normocalciuria | 69 | Si/No/No / | -2,26 | Ansiedad e ideación suicida | Cólico renal izquierdo sin intervención quirúrgica resuelto. Pérdida de audición (2 años) | Citrato potásico | Sí |
| 28 | Cistinuria | 7 años y 5 meses | | 105 | No/No/No / | -0,06 | Nada | | No requiere nada | Sí |
| 29 | Cistinuria | 41 años y 1 meses | | 45 | No/No/Sí / Mínima ureterohidronefrosis derecha en relación a litiasis en región distal uréter derecho. Litiasis en pelvis renal derecha. Uretritis. | -0,07 | Dislipidemia | Múltiples litiasis de repetición con requerimientos quirúrgicos múltiples y variados. Infecciones urinarias asociadas. | Citrato potásico Tiopronina | Sí |
| 30 | Cistinuria | 52 años y 6 meses | | 52 | No/No/Sí / Riñón izquierdo atrófico con quistes. Litiasis en grupo calicial derecho superior. | -1,86 | Hipotiroidismo. Obesidad. Hiperuricemia no controlada Riñón atrófico | Múltiples litiasis de repetición con requerimientos quirúrgicos múltiples y variados. Infecciones urinarias asociadas | Citrato potásico Tiopronina | Sí |
| 31 | Cistinuria | 21 años y 4 meses | | 106 | No/No/No / | -0,52 | Nada | | No requiere nada | Sí |
| 32 | Cistinuria | 15 años y 3 meses | | 135 | No/No/No / | 0,65 | Nada | | No requiere nada | Sí |
| 33 | Cistinuria | 28 años y 2 meses | | - | No/No/No / | 0,65 | Nada | | No requiere nada | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/LO/NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------|-------------------|---|-----|---|----------|---|---|---|----|
| 34 | RHLX | 44 años y 6 meses | Normofosfatasa, fosfaturia e hipofosfatemia | 137 | Si/No/No Densitometría ósea normal | -2,03 | Obesidad mórbida Ansiedad | Deformidades persistentes Espolón calcáneo | Sales de fosforo y análogos de vitamina D | Sí |
| 35 | RHLX | 10 años y 1 meses | Normofosfatasa y normofosfatemia | 141 | No/No/No. | -1,05 | Nada | Nada | Burosumab | Sí |
| 36 | RHLX | 53 años y 2 meses | Normofosfatasa fosfaturia e hipofosfatemia | 121 | Si/No/No Densitometría ósea normal | -1,52 | Ansiedad. Obesidad mórbida Hipotiroidismo Hipercolesterolemia | Deformidades persistentes | Sales de fosforo y análogos de vitamina D | Sí |
| 37 | RHLX | 33 años y 6mes | Normofosfatasa, fosfaturia e hipofosfatemia | 115 | Si/No/No | -2,24 | Cirugía para corrección de problemas ortopédicos en dos ocasiones (Osteotomía femoral bilateral correctora y colocación de orthofix) Luxación de rótula en dos ocasiones Inclusión dentaria con exodoncia | Deformidades persistentes Espolón calcáneo | Sales de fosforo y análogos de vitamina D rocaltrol y vitamina D3 KERN | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------|-------------------|--|-----|--|----------|---|--|--|----|
| 38 | RHHC | 31 años y 5 meses | Hipovitaminosis D, Normofosfatemia Normofosfatemia | 70 | Si/No/Sí Litiasis renal bilateral | -0,77 | Hipertensión arterial. Dislipemia mixta. Esteatosis hepática. Cifoescoliosis de convexidad izquierda. Dolores osteomusculares y contracturas. Neuritis óptica izquierda. | Litiasis renal bilateral Pielonefritis derecha | Hidroferol mensual Hidroclorotiazida Sales de fosfato previas (infancia) | Sí |
| 39 | Cistinosis | 37 años y 9 meses | Hipomagnesemia, Proteinuria no nefrótica , glucosuria, fosfaturia, hematuria, proteinuria, hipercalcemia | 90 | Si/No/No Riñones nativos atróficos, sin parénquima reconocible. Pequeños quistes milimétricos. Injerto renal en fosa iliaca derecha de tamaño normal con buena vascularización e índices de resistencia | -3,5 | Hipotiroidismo, miopatía, tórax en quilla, elongaciones de ambos fémures por hipometría de ambas extremidades inferiores, Ginecomastia farmacológica. Encefalitis varicelosa. Pérdida de agudeza visual. Hernioplastia derecha Intervenido de pectus carinatum (23 años) Alopecia Enfermedad coronaria de dos vasos diagnosticada por coronariografía Elongación ambos fémures(21 años) | Terapia de remplazo renal (Diálisis peritoneal, hemodiálisis y/o trasplante renal). Primer trasplante renal: -Rechazo agudo del injerto e infarto en polo superior injerto renal. -Peritonitis por Syaphylococcus aureus. -Múltiples crisis hipertensivas. -Rechazo crónico. Segundo trasplante: -Hipertensión y proteinuria por nefrotoxicidad. -Múltiples hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca congestiva -Embolización de injerto renal. Tercer trasplante: -Nefritis por BK | Tratamiento inmunosupresor(rapamicina, tacrolimus, prednisona) Cystagon Eutirox Adiro Estatina Ramipril | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/LO/NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------|-------------------|--|-----|--|----------|--|--|---|----|
| 40 | Cistinosis | 25 años y 6 meses | Hipomagnesemia, Proteinuria no nefrótica, glucosuria, fosfaturia, microhematuria, hipercalciuria | 29 | Si/No/No Riñones nativos atróficos, sin parénquima reconocible. Pequeños quistes milimétricos Trasplante renal en fosa iliaca derecha de buen aspecto ecográfico con atrofia del polo inferior y buena vascularización e índices de resistencia. | -1,48 | Linfoma difuso de células grandes. (Estadio IV A. IPI 2) Pérdida de agudeza visual, de tamaño testicular y fuerza muscular. Depresión | Terapia de remplazo renal (Trasplante renal). Primer trasplante renal: Estenosis de arterial renal. Reintervención Diarrea prolongada que cede tras cambio a Procysbi | Inmunosupresor (Tacrolimus, prednisona) Bicarbonato. Ácido fólico Vitamina B1, B6 y B12. Hidroferol periódico. Procysbi (No tolerancia Cystagon) Gel de cisteamina oftálmico (No tolerancia Cystadrops) | Sí |
| 41 | Cistinosis | 8 años y 3 meses | Hipouricemia, hipopotasemia, hipofosfatemia, normofosfatasa, fosfaturia, uricosuria, glucosuria, proteinuria nefrótica, hipercalciuria | 102 | Si/No/No Leve ectasia pielocalicial bilateral. Aumento de la ecogenicidad de la corteza renal. | -2,4 | Hipospadias distal intervenido Infección urinaria por <i>Proteus mirabilis</i> . Invaginación intestinal Hipotiroidismo subclínico con requerimientos hormonales Tricolomanía | Pérdida de agudeza visual. Desnutrición moderada con necesidad de gastrostomía endoscópica percutánea Ingresos por intolerancia oral. | Citrato potásico Bicarbonato sódico Cisteamina oral y oftálmico) Sales de fosfato oral Alfacalcidol Ameride Vitamina D Transitorio fludrocortisona | Sí |
| 42 | Síndrome de Lowe | 21 años y 7 meses | Fosfaturia, proteinuria en rango no nefrótica, hiperaminoaciduria generalizada, incremento de beta-2 microglobulina, | 50 | Si/No/No Riñones atróficos con pérdida de diferenciación corticomedular. Quistes renales bilaterales. | -4,7 | Colocación fijadora externo. Elongación ambos fémures. Crisis epilépticas tipo ausencias Nistagmus rotatorio y horizontal Hipotonía más marcada de tórax. Afaquia bilateral Resección de tumoración plantar Extracción de diente en paladar | Retraso madurativo, cataratas congénitas bilaterales intervenidas, criptorquidia derecha, resección de tumoración plantar y extracción de diente en paladar. | Suplementos de fósforo Vitamina D | Sí |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|-------------------------|--------------------|---|-----|---|----------|---|--|--|-----------|
| 43 | Síndrome de Lowe | Fallecido(6 años) | | - | Si/No/No Riñones con pequeños focos ecogénicos | -2,4 | Epilepsia | Retraso madurativo, crisis epilépticas y cataratas congénitas bilaterales intervenidas. | | Sí |
| 44 | Enfermedad de Dent | 40 años y 7 meses | Acidosis metabólica con hipopotasemia, proteinuria no nefrótica | 16 | Si/No/No/Riñón izquierdo atrófico, Riñón derecho de pequeño tamaño con cortical hipercogénica con quistes corticales. | -3,2 | Enfermedad de Perthes (6 años) Trastornos depresivos Vena varicosa gigante en pierna izquierda Hiperlipidemia mixta Lumbociática | Litiasis renal (nefrolitotomía) Pielolitotomía (17 años) Hipercalcemia (11 años) Hipertensión secundaria Hiperparatiroidismo secundario Anemia secundaria Terapia de remplazo renal. | Ácidos grasos poliinsaturados Darbepoetina alfa Ezetimibe y atorvastatina Bicarbonato oral Paracalcio Candarsentan Hidroferol Suplementos de hierro | Sí |
| 45 | Enfermedad de Dent | 8 años y 8 meses | Proteinuria en rango nefrótico glomerular y tubular, incremento de beta-2 microglobulina, | 161 | Si/No/No | 0,1 | Ninguna | Ninguna | Ameride Ramipril | Si |
| 46 | Enfermedad mitocondrial | 24 años y 1 meses | Hipouricemia, hipofosfatemia, proteinuria en rango no nefrótico , glucosuria, fosfaturia | 62 | Si/Sí/No Múltiples depósitos patológicas en arcos costales inferiores de la parrilla izquierda, arcos costales de la parrilla derecha, en ramas púbicas, acetábulo derecha y trocánter menor derecho, tercio superior de ambos cúbitos todos ellos en relación con pseudofracturas. Acuñaamiento en D11-D12 y entesopatía asociada con posible déficit de formación y escasa carga mecánica/No/Riñones de tamaño menor de los normal. Pólipos vesicales biliares. Líneas de Looser-Milkman en ambas diáfisis femorales y tibias-peroneas. | -1,6 | Enfermedad mitocondrial por citopatía mitocondrial por déficit del completo I + III Trastorno de adaptación/depresión Episodio psicótico probablemente secundario a cannabis. | Descompensaciones metabólicas. Crisis de hipokaliemia, rabdomiólisis y fallo renal agudo Raquitismo transitorio por incumplimiento terapéutico Escoliosis marcada. Necesidad de apoyos para su deambulacion. Hipoacusia con caída en agudos.. | Decorenone (coenzima Q10) Alcalka Calcitriol Vitamina D3 Sales de fosfato oral Carnicor solución Indometacina | Irregular |

| ID | Tubulopatía renal | Edad | Hallazgos bioquímicos | FGe | Hallazgos radiológicos: NC/ LO /NL o UL/Otras | DE Talla | Comorbilidades NO propias | Comorbilidades propias | Tratamiento | CT |
|----|--|-------------------|---|-----|--|-------------|---|---|---|----------|
| 47 | Enfermedad mitocondrial | 26 años y 3 meses | No tiene | 122 | - | -0,18 | Alteración eléctrica cardiaca de la rama derecha. Implante coclear. Edema corneal bilateral. Retinopatía. Desmielización supratentorial, tronco y diencéfalo. Ptosis palpebral bilateral con oftalmoparesia externa. Marcha anserina con hiperlordosis. Debilidad cervical y abdominal. Hipoacusia con implantes cocleares. Trastornos depresivos | | Carnicor solución Redoxon Coenzima Q 10 Idebenona Vitamina B12 | Sí |
| 48 | Diabetes insípida nefrogénica | 42 años y 8 meses | | | - | -0,85 | Trastornos depresivos-ansiosos. | Nada | Hidroclorotiazida | Sí |
| 49 | Diabetes insípida nefrogénica | 16 años y 2 meses | | 198 | - | -1,6 | Nada | Nada | | No tiene |
| 50 | Síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-hipercalcinosis | Desconocido | Hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperparatiroidismo, fosfaturia, proteinuria no nefrótica. | 15 | Si/No/No | -3,24 | Coriorretinitis | Descompensación metabólica Hipertensión arterial Hiperuricemia Anemia secundaria a ERC Hiperparatiroidismo secundario | Alopurinol Sales de magnesio orales Calcitriol Nifedipino Sales de aluminio, calcio y magnesio orales Enalapril | - |
| 51 | Síndrome de hipomagnesemia-hipercalcemia-hipercalcinosis | 16 años y 8 meses | Hipomagnesemia e hipercalcemia | 71 | Sí/No/No/ Riñones pequeños con buena diferenciación cortico medular | -0,94 | Miopía y astigmatismo | Nada | Citrato potásico Sales de magnesio orales | Sí |
| 52 | Síndrome de Gordon | 15 años y 3 meses | Normobicarbonatemia y normopotasémica | 100 | No/No/No/ Leve ectasia pielocalicial derecha | 1,01 | Esofagitis crónica. | Nada | Hidroclorotiazida | Sí |
| 53 | Defecto del receptor del FCE | 11 años y 2 meses | Alcalosis metabólica hipopotasémica hipomagnésica, proteinuria tubular y glomerular | 114 | No/No/No/Nefromegalia bilateral y pérdida de diferenciación corticomédular | -4,21 | Coriorretinitis: lesión macular retiniana por distrofia retiniana degenerativa congénita Alopecia Dermatitis crónica severa papulopustulosa generalizada | Proteinuria. Biopsia renal | Espiro lactona, Hidroclorotiazida Indometacina Sales orales de potasio | Sí |

9.11 ANEXO XI: Hoja de datos analíticos evolutivos

Datos bioquímicos al diagnóstico de los pacientes diagnosticados de Síndrome de Gitelman

ID: número de identificación asignado a cada paciente;; Cr: creatinina; HCO₃⁻: bicarbonato; Cl: cloro; Mg: magnesio; K: potasio; EF Mg: excreción fraccional de magnesio; EF K: excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario.

| ID | Valores bioquímicos séricos | | | | | | | Valores bioquímicos urinarios | | |
|----|-----------------------------|-----------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|-------------|------------------|
| | pH | HCO ₃ (mEq/L) | Na (mEq/l) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | Mg (mg/dL) | Cr (mg/dL) | EF Mg (%) | EF K (%) | Ca/Cr (mg/mg) |
| 1 | 7,38 | 26,20 | 136 | 2,50 | 94 | 1,58 | 0,50 | 9,20 | 18,70 | 0,03 |
| 2 | 7,46 | 27,20 | 141 | 3,00 | | 1,24 | 0,76 | 5,18 | 18,53 | 0,03 |
| 3 | 7,47 | 28,70 | 141 | 3,03 | 103 | 1,20 | 0,69 | 8,30 | 18,57 | 0,02 |
| 4 | 7,45 | 26,60 | 139 | 2,60 | 98 | 1,06 | 0,50 | | 20,40 | 0,03 |
| 5 | | | | | | | | | | |
| 6 | 7,54 | 37,50 | 137 | 2,40 | | 1,20 | 0,50 | 9,00 | 21,50 | 0,04 |
| 7 | 7,52 | 26,30 | 136 | 3,00 | 100 | 1,06 | 0,52 | 6,45 | 34,60 | |
| 8 | 7,50 | 37,50 | 138 | 2,20 | 99 | 1,20 | | | | 0,02 |
| 9 | 7,34 | 21,00 | 135 | 2,00 | 98 | 1,68 | 0,40 | | | |
| 10 | 7,49 | 26,00 | 137 | 2,30 | 98 | 1,53 | 0,88 | | | |
| 11 | 7,52 | 29,60 | 138 | 2,40 | 96 | 1,30 | 0,38 | 6,15 | 23,24 | 0,06 |
| 12 | 7,49 | 25,70 | 135 | 1,80 | 97 | 1,89 | 0,59 | | 12,20 | 0,02 |
| 13 | 7,42 | 30,30 | 137 | 2,60 | 98 | 1,50 | 0,52 | 4,90 | 16,62 | 0,01 |
| 14 | 7,44 | 26,50 | 136 | 2,50 | 99 | 1,70 | 0,34 | 2,94 | 40,95 | 0,05 |
| 15 | 7,47 | 34,90 | 139 | 2,60 | 102 | 1,65 | 0,53 | 7,28 | 12,50 | 0,02 |
| 16 | 7,53 | 29,00 | 139 | 2,10 | 98 | 1,60 | | 7,48 | | 0,00 |
| 17 | 7,44 | 29,20 | 138 | 3,30 | 98 | 1,09 | 0,43 | 4,76 | 15,62 | 0,00 |
| 18 | 7,49 | 27,50 | 140 | 2,90 | 102 | 1,59 | 0,41 | 4,90 | 21,58 | 0,00 |
| 19 | 7,66 | 34,80 | 138 | 2,80 | 90 | 2,21 | 0,50 | | 55,50 | 0,04 |

Datos bioquímicos en el último seguimiento de los pacientes diagnosticados de síndrome de Gitelman

ID: número de identificación asignado a cada paciente;; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Mg: magnesio; Cr: creatinina; EF Mg: excreción fraccional de magnesio; EF K: excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario.

| ID | Valores bioquímicos séricos | | | | | | | Valores bioquímicos urinarios | | |
|----|-----------------------------|--|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|----------|------------------|
| | pH | HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | Na (mEq/l) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | Mg (mg/dL) | Cr (mg/dL) | EF Mg (%) | EF K (%) | Ca/Cr (mg/mg) |
| 1 | 7,40 | 31,90 | 143 | 3,40 | 98 | 1,58 | 0,93 | 19,20 | 37,05 | 0,04 |
| 2 | 7,50 | 26,60 | 140 | 2,50 | 103 | 1,05 | 0,83 | 3,25 | 7,95 | 0,00 |
| 3 | 7,44 | 27,40 | 137 | 2,20 | 96 | 1,26 | 0,59 | 6,34 | 21,14 | 0,01 |
| 4 | 7,40 | 29,60 | 137 | 2,80 | 99 | 1,16 | 0,55 | 6,22 | 8,39 | 0,02 |
| 5 | 7,41 | 30,60 | 143 | 2,90 | 93 | 1,24 | 0,91 | 9,89 | 28,98 | 0,00 |
| 6 | | | 143 | 2,40 | | | 0,36 | | | |
| 7 | 7,47 | 31,50 | | 2,40 | | 0,78 | | | | |
| 8 | 7,38 | 28,40 | 138 | 3,10 | 95 | 1,36 | 0,51 | 11,60 | 9,10 | 0,00 |
| 9 | 7,43 | 28,50 | | 2,60 | | 1,22 | | 7,83 | 10,31 | 0,01 |
| 10 | 7,48 | 27,20 | 139 | 2,60 | | 1,16 | 0,81 | | | 0,01 |
| 11 | 7,45 | 28,60 | 141 | 3,00 | 96 | 1,24 | 0,46 | 3,89 | 15,15 | 0,01 |
| 12 | 7,38 | 28,40 | 137 | 3,00 | 96 | 1,55 | 0,50 | 4,86 | 26,50 | 0,00 |
| 13 | 7,48 | 27,40 | 138 | 3,40 | 93 | 1,74 | 0,48 | 4,00 | 5,40 | 0,00 |
| 14 | 7,40 | 27,80 | 140 | 3,10 | 92 | 1,65 | 0,31 | 4,76 | 25,83 | 0,01 |
| 15 | 7,40 | 26,70 | 140 | 3,20 | 97 | 2,27 | 0,54 | 5,50 | 19,18 | 0,00 |
| 16 | 7,33 | 26,40 | 143 | 3,20 | 98 | 1,53 | 0,45 | 7,04 | 16,78 | 0,00 |
| 17 | 7,44 | 27,90 | 139 | 3,40 | 104 | 1,60 | 0,41 | 9,75 | 4,39 | 0,01 |
| 18 | 7,46 | 31,20 | 139 | 2,60 | 97 | 1,55 | 0,51 | 7,90 | 6,40 | 0,00 |
| 19 | 7,52 | 33,80 | 143 | 2,90 | 96 | 1,55 | 0,78 | 2,90 | 2,39 | 0,03 |

Datos bioquímicos al diagnóstico de los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal.

ID: número de identificación asignado a cada paciente; pCO₂: presión de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Cr: creatinina;

EF Na: excreción fraccional de sodio; EFK : excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario.

| ID | Valores bioquímicos séricos | | | | | | | | Valores bioquímicos urinarios | | |
|----|-----------------------------|----------------------------|--|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------------------------|------------------|--------------|
| | pH | pCO ₂ (mmhg) | HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | Anión GAP | Cr (mg/dL) | pH | Ca/Cr (mg/mg) | Anión Gap |
| 20 | 6,98 | 60,00 | 6,70 | 132,0 | 2,50 | 118 | 9,80 | 1,40 | 6,50 | 0,46 | 13,30 |
| 21 | 7,26 | 24,50 | 13,00 | 136,0 | 2,20 | 126 | 6,2 | 0,71 | 6,90 | 0,37 | 5,20 |
| 22 | 7,29 | 25,30 | 11,00 | 135,0 | 4,30 | 106 | 22,30 | 0,64 | 7,00 | 0,80 | 22,30 |
| 23 | 7,29 | 22,80 | 10,80 | 138,0 | 3,00 | 111 | 19,20 | 0,64 | 7,10 | 0,09 | 19,20 |
| 24 | 7,26 | 26,00 | 11,70 | 133,0 | 1,70 | 106 | 17,00 | 0,32 | 7,00 | 0,17 | 17,00 |
| 25 | 7,26 | 25,30 | 18,40 | 136,0 | 1,70 | 106 | 13,30 | 0,32 | 7,00 | 0,48 | 22,00 |
| 26 | 7,27 | 23,50 | 14,70 | 135,0 | 3,70 | 116 | 8,00 | 1,03 | 6,00 | 0,70 | 17,20 |
| 27 | 7,21 | 40,50 | 13,00 | 136,0 | 3,20 | 118 | 8,2 | 0,92 | 7,00 | 0,41 | 12,20 |

Datos bioquímicos en el último seguimiento de los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal distal. .

ID: número de identificación asignado a cada paciente;; pCO₂: presión de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Cl: cloro; Cr: creatinina;

EF Na: excreción fraccional de sodio; EF K : excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario.

| ID | Valores bioquímicos séricos | | | | | | | Valores bioquímicos urinarios | | | | |
|----|-----------------------------|----------------------------|--|---------------|--------------|---------------|--------------|-------------------------------|-------------|-------------|------------------|--------------|
| | pH | pCO ₂ (mmhg) | HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) | Anión GAP | Cr (mg/dL) | EF Na(%) | EF K (%) | Ca/Cr (mg/mg) | Anión GAP |
| 20 | 7,40 | 43,50 | 26,40 | 139 | 4,00 | 102 | 14,60 | 0,92 | 0,88 | 27,24 | 0,10 | 49 |
| 21 | 7,33 | 54,50 | 24,50 | 144 | 4,40 | 105 | 18,90 | 1,40 | 0,98 | 22,10 | 0,12 | 60 |
| 22 | 7,30 | 49,20 | 21,00 | 139 | 4,00 | 101 | 21,00 | 0,64 | 0,60 | 12,06 | 0,18 | 71 |
| 23 | 7,35 | 47,00 | 23,00 | 141 | 3,90 | 103 | 18,90 | 0,71 | 2,07 | 17,52 | 0,12 | 57 |
| 24 | 7,37 | 41,80 | 18,80 | 143 | 4,30 | 105 | 23,50 | 0,32 | 0,77 | 10,07 | 0,27 | 55 |
| 25 | 7,31 | 49,30 | 22,30 | 141 | 4,40 | 103 | 20,10 | 0,32 | 0,75 | 16,76 | 0,14 | 129 |
| 26 | 7,32 | 46,20 | 22,00 | 142 | 3,90 | 110 | 13,90 | 0,86 | 1,92 | 20,29 | 0,16 | 45 |
| 27 | 7,32 | 63,10 | 26,70 | 142 | 4,40 | 101 | 18,70 | 1,03 | 0,80 | 30,58 | 0,15 | 48 |

Datos bioquímicos al diagnóstico de los pacientes diagnosticados de Raquitismo hipofosfatémico ligado al X

ID: número de identificación asignado a cada paciente; P: fósforo; FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea ;Cr: creatinina;

TRP: Reabsorción tubular de fosfatos; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario. * Determinación no disponible en el propio hospital

| ID | Valores bioquímicos sérico | | | | | | Valores bioquímicos urinarias | | |
|----|----------------------------|---------------|-------------|----------------------|------------|---------------|-------------------------------|------------|------------------|
| | P (mg/dL) | Ca (mg/dL) | FA (U/L) | Calcidiol (ng/ml) | PTH(pg/mL) | Cr (mg/dL) | Fosfaturia (mg/kg/día) | TRP (%) | Ca/Cr (mg/mg) |
| 34 | 2,7 | 9,2 | 812 | 64,1 | * | 0,18 | 20 | 78,5 | |
| 35 | 2,65 | 10,2 | 897 | 21,4 | 59 | 0,17 | | 75,3 | 0,03 |
| 36 | 2,9 | 9,1 | 285 | 49,6 | * | 0,55 | 19,1 | 55,4 | 0,09 |
| 37 | 2,1 | 9,9 | 1089 | 42 | 14 | 0,49 | 27,7 | 39 | 0,01 |

Datos bioquímicos en el último seguimiento de los pacientes diagnosticados de Raquitismo hipofosfatémico ligado al X

ID: número de identificación asignado a cada paciente;; Cr: creatinina; P: fósforo; Ca: calcio; FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea; Cr: creatinina

TRP: Reabsorción tubular de fosfatos; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario.

| ID | Valores bioquímicos sérico | | | | | | Valores bioquímicos urinarias | |
|----|----------------------------|-----------|----------|-------------------|-------------|------------|-------------------------------|---------------|
| | P(mg/dL) | Ca(mg/dL) | FA (U/L) | Calcidiol (ng/ml) | PTH (pg/mL) | Cr (mg/dL) | TRP (%) | Ca/Cr (mg/mg) |
| 34 | 2,46 | 9,4 | 124 | 39 | 99 | 0,47 | | |
| 35 | 3,9 | 10,4 | 393 | 59 | 44 | 0,41 | 92,02 | 0,03 |
| 36 | 1,92 | 8,88 | 126 | 42 | 83 | 0,51 | 32 | 0,09 |
| 37 | 1,56 | 9,6 | 53 | 37,7 | 154 | 0.6 | 55,5 | 0,016 |

Datos bioquímicos al diagnóstico de los pacientes diagnosticados de cistinosis

ID: número de identificación asignado a cada paciente; HCO₃⁻: bicarbonato ; Na:sodio; K: potasio; Mg: magnesio; Ca:calcio; P:fósforo; FA: fosfatasa alcalina; Cr: creatinina;

EF K : excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario. TRP: Reabsorción tubular de fosfatos;

| ID | Valores bioquímicos sérico | | | | | | | | | | Valores bioquímicos urinarias | | | | |
|-----------|----------------------------|--|---------------|--------------|---------------|---------------|----------|--------------|---------------------------|---------------|-------------------------------|------------------|------------|------------|---------------------|
| | pH | HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Mg (mg/dL) | Ca (mg/dL) | P(mg/dL) | FA (UI/L) | Ácido úrico (mg/dL) | Cr (mg/dL) | EF K (%) | Ca/Cr (mg/mg) | TRP (%) | Glucosuria | Aminoácidos |
| 39 | 7,33 | 15,50 | 131,50 | 2,36 | 2,30 | 9,10 | 3,20 | 1290,00 | 1,1 | 0,5 | 11,5 | 0,10 | 80,90 | ++ | Generalizada |
| 40 | 7,34 | 19,40 | 138,00 | 3,04 | 2,23 | 10,40 | 2,00 | 1223,00 | 1,60 | 0,67 | 54,71 | 0,13 | 50,00 | +++ | Generalizada |
| 41 | 7,34 | 18,30 | 134,00 | 3,30 | 2,04 | 10,10 | 2,30 | 1290,00 | 0,90 | 0,3 | 35,3 | 0,90 | 37,1 | +++ | Generalizada |

Datos bioquímicos al último seguimiento de los pacientes diagnosticados de síndrome de cistinosis

ID: número de identificación asignado a cada paciente; HCO₃⁻: bicarbonato ; Na: sodio; K: potasio; Mg: magnesio; Ca: calcio; P: fósforo; FA: fosfatasa alcalina; Cr: creatinina;

EF K : excreción fraccional de potasio; Ca/Cr: Índice calcio-creatinina urinario. TRP: Reabsorción tubular de fosfatos;* nmol ½ cistina/mg proteínas

| ID | Valores bioquímicos sérico | | | | | | | | | | | Valores bioquímicos urinarias | | | | |
|-----------|----------------------------|--|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------|----------|-------------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------|
| | pH | HCO ₃ ⁻ (mEq/L) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Mg (mg/dL) | Ca (mg/dL) | P (mg/dL) | FA (UI/L) | Ácido úrico (mg/dL) | Cr (mg/dL) | Cistina* | EF AU (%) | EF K (%) | Ca/Cr (mg/mg) | P/Cr (mg/mg) | TRP (%) |
| 39 | 7,38 | 26,10 | 141 | 3,9 | 1,80 | 9,5 | 2,97 | 65,00 | 5,10 | 1,19 | 4,00 | 18,21 | 14,81 | 0,67 | 970,00 | 69,87 |
| 40 | 7,39 | 26,90 | 143 | 4,0 | 1,74 | 9,4 | 3,93 | 56,00 | 6,90 | 2,66 | 6,8 | 16,73 | 9,68 | 0,08 | 1039,00 | 62,31 |
| 41 | 7,43 | 26,00 | 138 | 2,7 | 2,28 | 10,32 | 2,80 | 605,00 | 1,70 | 0,5 | 1,9 | 77,00 | 39,1 | 0,30 | 4672,00 | 51,00 |

9.12 ANEXO XII: Hoja de datos de la encuesta SF36

ID: número de identificación asignado a cada paciente;

| ID | Función física | Rol físico | Dolor corporal | Función social | Salud General | Rol emocional | Vitalidad /energía | Función mental |
|----|----------------|------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--------------------|----------------|
| 1 | 100,00 | 100,00 | 77,50 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 62,50 | 95,00 |
| 2 | 35,00 | 0,00 | 0,00 | 25,00 | 70,00 | 33,33 | 18,75 | 34,58 |
| 3 | 45,00 | 50,00 | 67,50 | 87,50 | 70,00 | 50,00 | 25,00 | 65,63 |
| 4 | 75,00 | 50,00 | 35,00 | 87,50 | 75,00 | 100,00 | 43,75 | 78,13 |
| 5 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 97,50 |
| 6 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 97,50 |
| 8 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 87,50 | 96,25 |
| 9 | 75,00 | 87,50 | 77,50 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 68,75 | 78,75 |
| 10 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 87,50 | 70,00 | 100,00 | 75,00 | 83,13 |
| 15 | 95,00 | 93,75 | 0,00 | 50,00 | 75,00 | 100,00 | 43,75 | 76,25 |
| 16 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 93,75 | 93,75 |
| 19 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 80,00 | 100,00 | 100,00 | 95,00 |
| 20 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 87,50 |
| 21 | 20,00 | 31,25 | 60,00 | 75,00 | 35,00 | 33,33 | 31,25 | 49,58 |
| 22 | 100,00 | 87,50 | 100,00 | 100,00 | 60,00 | 100,00 | 56,25 | 75,00 |
| 23 | 95,00 | 87,50 | 67,50 | 37,50 | 65,00 | 75,00 | 75,00 | 64,38 |
| 26 | 50,00 | 62,50 | 22,50 | 12,50 | 25,00 | 16,67 | 56,25 | 23,54 |
| 27 | 50,00 | 62,50 | 22,50 | 12,50 | 25,00 | 16,67 | 18,75 | 23,54 |
| 29 | 90,00 | 75,00 | 57,50 | 50,00 | 65,00 | 100,00 | 18,75 | 61,25 |
| 30 | 45,00 | 6,25 | 32,50 | 37,50 | 45,00 | 33,33 | 25,00 | 32,71 |
| 31 | 100,00 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 75,00 | 100,00 | 81,25 | 87,50 |
| 32 | 95,00 | 56,25 | 67,50 | 62,50 | 30,00 | 75,00 | 18,75 | 48,13 |
| 33 | 95,00 | 56,25 | 67,50 | 62,50 | 30,00 | 75,00 | 18,75 | 48,13 |
| 34 | 85,00 | 100,00 | 57,50 | 87,50 | 60,00 | 75,00 | 43,75 | 69,38 |
| 36 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 80,00 | 100,00 | 75,00 | 88,75 |
| 37 | 85,00 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 90,00 | 100,00 | 62,50 | 86,25 |
| 39 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 62,50 | 50,00 | 58,33 | 93,75 | 60,21 |
| 40 | 95,00 | 81,25 | 100,00 | 75,00 | 60,00 | 75,00 | 37,50 | 60,00 |
| 42 | 50,00 | 81,25 | 70,00 | 87,50 | 60,00 | 100,00 | 68,75 | 81,88 |
| 44 | 75,00 | 12,50 | 22,50 | 37,50 | 35,00 | 8,33 | 50,00 | 23,96 |
| 46 | 55,00 | 31,25 | 45,00 | 37,50 | 50,00 | 58,33 | 31,25 | 43,96 |
| 47 | 75,00 | 81,25 | 80,00 | 75,00 | 50,00 | 58,33 | 62,50 | 60,83 |
| 48 | 100,00 | 100,00 | 55,00 | 50,00 | 30,00 | 50,00 | 37,50 | 52,50 |

9.13 ANEXO XIV: Difusión científica

PUBLICACIONES:

Santos Rodríguez, F; Gil Peña, H; Blázquez Gómez, CJ; Coto, E. (2016) Gitelman syndrome: a review of clinical features, genetics, diagnosis and the therapeutic management. Expert opinion on orphan drugs. 4, pp 1005-1009.

Blázquez Gómez, CJ; Gil-Peña, H; Santos Rodríguez, F. (2017). Evolución a largo plazo de síndrome de Gitelman y acidosis tubular renal distal diagnosticadas en edad pediátrica. universidad, investigación y conocimiento: Avances y retos. Capítulo 10. Páginas 513-518. I.S.B.N.: 978-84-16664-51-1

Blázquez Gómez CJ. Tubulopatías renales en la infancia. (2019) Libro completo. RCA Grupo Editor. ISBN: 978-84-17889-48-7.

Blázquez Gómez, CJ; Gil-Peña, Ordóñez FA H; Santos Rodríguez, F. Evolución de las tubulopatías renales diagnosticadas en edad pediátrica. (2020). Nefrología. Pre-print.(Adjunto al final del documento)

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Blázquez Gómez CJ, Gil Peña H, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F Evolución a largo plazo del síndrome de Gitelman diagnosticado en la infancia. XLII Congreso de la asociación española de nefrología pediátrica. 17-20 de mayo de 2017.

Blázquez Gómez CJ, Gil Peña H, Ordóñez Álvarez FA, Santos Rodríguez F. Evolución a largo plazo de las acidosis tubulares renales diagnosticado en la infancia. XLII Congreso de la asociación española de nefrología pediátrica. 17-20 de mayo de 2017

Julio,2017, Evolución a largo plazo de Síndrome de Gitelman y acidosis tubular renal distal diagnosticadas en edad pediátrica. VI Jornadas Internacionales de Doctorado de la Universidad de Oviedo 2016-2017.

Blázquez CJ , Santos F, Ordóñez FA, Gil-Peña H. Una hiperpotasemia de origen genético. XXX Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares. 10 y 11 de noviembre de 2017.

Blázquez CJ , Santos F, Ordóñez FA, Alonso P, Gil-Peña H. Evolución a largo plazo de los cistinóticos diagnosticado en la infancia. XXX Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez Villares. 10 y 11 de noviembre de 2017.

Blázquez Gómez CJ, Gil Peña H, Ordóñez Álvarez FA , Santos Rodríguez . Long term follow-up of Gitelman Syndrome and distal tubular renal acidosis diagnosed in the pediatric age. 50th Annual meeting of European society for Paediatric Nephrology, September 6-9,2017

Blázquez Gomez C; Gil Peña H, Fernández-Fernández M, Ordóñez F, Santos F. Long-term follow-up of pediatric age onset primary tubular disorders. 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, October 17-21,2019.

DOCENCIA:

I Jornada de actualización en pacientes cistinóticos. Hospital Universitario Central de Asturias. Diciembre, 2017. Oviedo.

Raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Nuevos tratamientos. Hospital 12 de Octubre. Octubre 2018, Madrid

Ver carta

Fecha: 25/07/2020
A: "Fernando Santos" fsantos@uniovi.es
De: "Nefrología" revistanefrologia@elsevier.com
Asunto: NEFRO-D-20-00069R2: decisión de los editores / editorial decision
Apreciado/a Professor Santos:

Le comunicamos que su manuscrito "- Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica - Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age" (Ref. NEFRO-D-20-00069R2) ha sido aceptado para su publicación en NEFROLOGIA.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Reciba un cordial saludo,

Mariano Rodriguez
Director
NEFROLOGIA

Dear Professor Santos,

We are glad to inform you that your article "- Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica - Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age" (Ref. NEFRO-D-20-00069R2) has been accepted for its publication in NEFROLOGIA.

Please remember that, before publication, you will receive an e-mail with the galley proofs of your article in pdf format.

Thank you for your contribution to the journal.

Yours sincerely,

Mariano Rodriguez
Director
NEFROLOGIA

NEFROLOGIA

- Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica
 - Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age
 --Borrador del manuscrito--

| | |
|------------------------|--|
| Número del manuscrito: | NEFRO-D-20-00069R2 |
| Tipo de artículo: | Original |
| Palabras clave: | Tubulopatías renales; Crecimiento; Enfermedad renal crónica; Síndrome de Gitelman; Acidosis tubular renal; Hipofosfatemia ligada a X Renal tubulopathies; Growth; Chronic kidney disease; Gitelman syndrome; Renal tubular acidosis; X-linked hypophosphatemia |
| Autor correspondiente: | Fernando Santos, Professor Hospital Central de Asturias Oviedo, Asturias SPAIN |
| Primer autor: | Cristina Julia Blázquez Gómez, Licenciada en Medicina |
| Orden de autores: | Cristina Julia Blázquez Gómez, Licenciada en Medicina Helena Gil-Peña Flor A Ordóñez Álvarez Fernando Santos |
| Resumen: | <p>RESUMEN</p> <p>Antecedentes y objetivo. Las tubulopatías primarias son raras y se presentan habitualmente en la edad pediátrica. Avances recientes en diagnóstico genético y tratamiento han cambiado su historia natural. Este estudio presenta el espectro clínico de una serie de tubulopatías primarias diagnosticadas en una Unidad de Nefrología Pediátrica y ofrece datos seguimiento a largo plazo sobre crecimiento, filtrado glomerular estimado (FGe) y complicaciones intercurrentes. Pacientes y Métodos. Estudio observacional en 53 pacientes con tubulopatías primarias y defecto genético identificado: síndrome de Gitelman (36%), acidosis tubular renal distal (15%), cistinuria (11%), raquitismo hipofosfatémico ligado al X (7%), síndrome de Dent-Lowe (7%), cistinosis (6%), y 1 o 2 casos de otras tubulopatías. Se recogieron datos demográficos, analíticos y clínicos al diagnóstico, durante la evolución y en el momento del estudio. Resultados. La edad (mediana y rango intercuartil) al diagnóstico fue de 5,08 años (1,33-8,50). Las manifestaciones de presentación más frecuentes fueron descompensaciones metabólicas asociadas a procesos intercurrentes (40%) y talla baja (38%). La talla (media±DE) fue de -1,39±1,49 al diagnóstico y 1,07±1,54 tras un seguimiento de 18,92 (6,25-24,33) años. Dieciséis (32%) desarrollaron FGe <90mL/min/1,73m². Tres pacientes requirieron reemplazo renal sustitutivo. Once enfermos tuvieron descompensaciones metabólicas que requirieron hospitalización, 9 cólicos nefríticos y/o cálculos renales y 10 problemas mentales. Seis de 8 pacientes con acidosis tubular renal desarrollaron sordera neurosensorial. Conclusiones. Las tubulopatías primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que ocasionan afectación del crecimiento, reversible en gran medida con tratamiento, riesgo de reducción de FGe e importantes complicaciones extrarrenales derivadas o asociadas.</p> <p>ABSTRACT</p> <p>Background and objective. Primary tubulopathies are rare and usually present at pediatric age. Recent advances in genetic diagnosis and treatment have changed its natural history. This study provides the clinical spectrum of a series of primary tubulopathies diagnosed in a Pediatric Nephrology Unit and to offer long-term follow-up data regarding growth, estimated glomerular filtration (eGFR) and intercurrent complications. Patients and Methods. Observational study in 53 patients with primary tubulopathies and identified genetic defect: Gitelman syndrome (36%), distal renal tubular acidosis (15%), cystinuria (11%), X-linked hypophosphatemic rickets (7%), Dent-syndrome Lowe (7%), cystinosis (6%), and 1-2 cases of other tubulopathies. Demographic, analytical and clinical data were collected at diagnosis, during evolution and at the time of the study. Results. The age (median and interquartile range) at</p> |

Con tecnología de Editorial Manager® y ProduXion Manager® de Aries Systems Corporation

| | |
|-------------------------------|--|
| | <p>diagnosis was 5.08 years (1.33-8.50). The most frequent presentation manifestations were metabolic decompensations associated with intercurrent processes (40%) and short stature (38%). Height (mean \pm SD) was -1.39 ± 1.49 at diagnosis and 1.07 ± 1.54 after a follow-up of 18.92 (6.25-24.33) years. Sixteen (32%) developed an eGFR $<90\text{mL} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$. Three patients required replacement renal replacement. Eleven patients had metabolic decompensations that required hospitalization, 9 renal colic and / or kidney stones and 10 mental problems. Six of 8 patients with distal renal tubular acidosis developed sensorineural deafness. Conclusions. Primary tubulopathies are a heterogeneous group of diseases that cause growth impairment, largely reversible with treatment, risk of eGFR reduction and significant extrarenal complications derived or associated.</p> |
| Revisores sugeridos: | <p>Victor Garcia Nieto vgarcianieto@gmail.com Experto internacional sobre tubulopatías renales primarias.</p> <p>Montserrat Antón Gamero monangas@gmail.com Experta en nefrología pediátrica con una amplia trayectoria en la docencia y en la investigación</p> |
| Revisores a los que se opone: | |
| Respuesta a los revisores: | <p>Prof. Mariano Rodríguez Director de NEFROLOGÍA Ref. NEFRO-D-20-00069R1</p> <p>17 de julio de 2020</p> <p>Estimado Prof. Mariano Rodríguez:</p> <p>Adjuntamos trabajo arriba referenciado revisado de acuerdo con sus indicaciones y las de los revisores. Agradecemos los comentarios que permiten sin duda mejorar la calidad y presentación de nuestro artículo.</p> <p>Se ha introducido el cambio indicado por el Revisor nº3. Los comentarios de los otros dos revisores no exigen cambios en el texto del artículo ni otras modificaciones que las ya realizadas.</p> <p>Quedamos a la espera de sus noticias con la confianza de que la versión revisada del trabajo cuente con su aprobación y reiterando el agradecimiento a los revisores y al comité editorial de NEFROLOGÍA.</p> <p>Un saludo cordial,</p> <p>Fernando Santos Nefrología Pediátrica Hospital Universitario Central de Asturias Catedrático de Pediatría, Universidad de Oviedo</p> <p>RESPUESTAS A LOS REVISORES</p> <p>Revisor nº1: Los pacientes están muy bien estudiados. Como escribí al revisar la primera versión del manuscrito, creo que ante este popurrí de enfermedades, ante esta mezcla de enfermedades tan diversas no tiene sentido la publicación del artículo</p> <p>Agradecemos el comentario.</p> <p>Revisor nº2: Esta nueva versión del manuscrito titulado "Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica" ha sido mejorada considerablemente respecto a la versión inicial, y se han recogido las observaciones y comentarios de los revisores</p> |

Con tecnología de Editorial Manager® y ProduXion Manager® de Aries Systems Corporation

| | |
|--|---|
| | <p>Agradecemos el comentario.</p> <p>Revisor nº3: A pesar de las limitaciones por la heterogeneidad de la muestra, la baja prevalencia de estas patologías así como la escasez de estudios a largo plazo que pongan de manifiesto la evolución y morbilidad asociada en la edad adulta hacen recomendable su publicación.</p> <p>- En el apartado de introducción se recomienda modificar el criterio para definir enfermedad renal crónica, ya que al tratarse de pacientes con tubulopatías y alteraciones electrolíticas durante más de 3 meses se considera ERC incluso con FG estimado > 90 ml/min/1,73m² según las guías KDIGO.</p> <p>Agradecemos el comentario y modificamos el punto señalado que ahora dice: " Por la afectación mantenida de la función tubular con alteraciones bioquímicas secundarias, todos los pacientes tuvieron enfermedad renal crónica; se consideró fallo renal crónico un FGe < 90 ml/min/1,73m² y enfermedad renal terminal un FGe < 15 ml/min/1,73m²" (resaltado en amarillo en el texto)</p> |
|--|---|

Primera página

- Título:

- Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica

- Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age

- Nombres y filiaciones de los autores.

-Cristina Julia Blázquez Gómez¹

Correo electrónico: blazquezgl@gmail.com

¹ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Avenida Roma, 33011 Oviedo, Asturias

-Helena Gil-Peña¹

Correo electrónico: helpena@gmail.com

¹ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Avenida Roma, 33011, Oviedo, Asturias

-Flor A Ordóñez Álvarez¹

Correo electrónico: faordonez1968@gmail.com

¹ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Avenida Roma, 33011, Oviedo, Asturias

-Fernando Santos Rodríguez^{1,2}

Correo electrónico: fsantos@uniovi.es

¹ Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Av. Roma, 33011 Oviedo, Asturias

² Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Calle San Francisco, 3,33003, Oviedo, Asturias

- **Autor de correspondencia:**

- Fernando Santos

Correo electrónico: fsantos@uniovi.es

¹ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Avenida Roma, 33011 Oviedo, Asturias

Palabras claves:

Tubulopatías renales

Crecimiento

Enfermedad renal crónica

Síndrome de Gitelman

Acidosis tubular renal

Hipofosfatemia ligada a X

Cistinosis

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

INTRODUCCIÓN

1
2 Las tubulopatías renales primarias son enfermedades raras congénitas que afectan
3 al túbulo renal produciendo alteraciones metabólicas, minerales y del equilibrio ácido-
4 base. La información demográfica, clínica y bioquímica proviene de casos únicos o de
5 series de casos que presentan a un número limitado de pacientes. En los últimos años, ha
6 habido un interés creciente en estas entidades producido por los avances en el diagnóstico
7 genético y por la incorporación de nuevas dianas terapéuticas resultando en una mejora
8 en la morbilidad y mortalidad¹. Un mayor número de estos pacientes realizan una
9 transición a los servicios médicos de adultos, con el asociado e inherente riesgo de pérdida
10 de seguimiento médico. Existen muy pocas publicaciones que analicen el seguimiento a
11 largo plazo de pacientes con tubulopatías.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 El presente estudio ofrece datos de seguimiento a largo plazo de un grupo de
27 pacientes con tubulopatía diagnosticados en su infancia en una unidad pediátrica
28 hospitalaria con el fin de aportar información sobre la evolución de estas enfermedades
29 en nuestro medio en relación fundamentalmente con crecimiento, función renal,
30 desarrollo de nefrocalcinosis o urolitiasis y complicaciones intercurrentes.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

PACIENTES Y MÉTODOS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Estudio longitudinal en pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en edad pediátrica en el área de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias desde su diagnóstico hasta su último seguimiento, a través de la historia clínica digitalizada de soporte informático durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1988 hasta el 31 de Diciembre de 2018. Se obtuvo consentimiento informado tras entrega de un documento que explicaba las características del estudio. Se solicitó la colaboración y permiso de los servicios de nefrología de nuestro hospital (32 pacientes) y de otros hospitales de Asturias (10 pacientes) y de fuera de la provincia (6 pacientes) para la actualización de los datos requeridos en el seguimiento. En el caso de aquellos pacientes en los que no se conocía su seguimiento médico, se intentó contactar con ellos directamente (5 pacientes).

Se incluyeron enfermos diagnosticados en edad pediátrica de: síndrome de Gitelman (SG), acidosis tubular renal distal (ATRD), cistinuria, cistinosis, raquitismo hipofosfatémico ligado al X (RHLX), diabetes insípida nefrogénica (DIN), síndrome de hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis (HHNC), síndrome de Gordon, enfermedad de Dent (ED), síndrome de Lowe (SL), enfermedades mitocondriales (EM), raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia (RHHC) y defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se excluyeron a los pacientes diagnosticados de tubulopatías renales transitorias adquiridas, secundarias a drogas, tóxicos o enfermedades autoinmunes, diagnosticados de tubulopatías primarias en edad adulta, no localizados por falta de información administrativa y/o que rechazaron entrar en el estudio. El diagnóstico se hizo en base a datos clínicos y bioquímicos y cuando fue posible se confirmó el diagnóstico por estudio genético.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Se elaboró un formulario de recogida de datos que incluía datos de filiación, variables clínicas, analíticas y radiológicas desde el diagnóstico hasta el último seguimiento obteniéndose la información de las historias clínicas.

El filtrado glomerular estimado (FGe) se calculó mediante los valores de creatinina sérica utilizando la *ecuación revisada de Schwartz* para el paciente pediátrico² y la *CKD-EPI 2009* para el adulto³. Por la afectación mantenida de la función tubular con alteraciones bioquímicas secundarias, todos los pacientes tuvieron enfermedad renal crónica; se consideró fallo renal crónico un FGe < 90 ml/min/1,73m² y enfermedad renal terminal un FGe < 15 ml/min/1,73m² ⁴.

Se utilizaron valores de referencia del Estudio Español de Crecimiento del 2010 para calcular las desviaciones estándares (DE) relacionadas con la talla para la edad y sexo correspondiente⁵. Se consideró retraso en el crecimiento a una talla por debajo de - 2 DE⁶. La talla genéticamente determinada para cada paciente en el que se dispuso de la talla de los padres se calculó según la siguiente fórmula: (talla del padre + talla madre ±13) / 2 según la fórmula de Tanner⁷.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Regional del Principado de Asturias. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático SPSS para Windows v. 16 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). En el estudio se utilizó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (X±DE) o mediana y rango intercuartilico (RIQ), y las cualitativas como proporción y porcentaje, salvo otra indicación.

RESULTADOS

Presentación y diagnóstico

Un total de 53 pacientes pediátricos, procedentes de 44 familias, fueron incluidos. Todos ellos de raza caucásica. La tubulopatía más diagnosticada fue el SG, en 19 casos de los que 16 (84%) eran de etnia gitana, seguida por ATRD, cistinuria, RHLX y cistinosis (Tabla 1). Las tubulopatías restantes, con una frecuencia por tipo menor de tres casos (DIN, HHNC, ED, SL, síndrome de Gordon, RHHC, EM, y defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico), representaron aproximadamente un 25% del total.

Las manifestaciones clínicas de presentación más frecuentes fueron (Tabla 1): descompensaciones metabólicas, consistentes en alteraciones hidroelectrolíticas, del equilibrio ácido-base y/o calcio-fosfóricas, asociadas a procesos intercurrentes (21 casos, 40%), hipocrecimiento (20 casos, 38%), vómitos recurrentes (11 casos, 21%), poliuria (10 casos, 19%), dolor abdominal (10 casos, 19%), raquitismo y deformidades óseas (7 casos, 13%), astenia (6 casos, 11%), urolitiasis (4 casos, 8%), tetania o parestesias (3 casos, 6%).

Todos los pacientes diagnosticados de RHXL y de síndrome de Fanconi (3 cistinosis y 1 enfermedad mitocondrial) presentaron lesiones óseas de raquitismo al debut y las que padecían HHNC y RHHC tuvieron nefrocalcinosis al debut.

Las manifestaciones extra-renales asociadas al debut fueron frecuentes. Siete pacientes presentaron afectación ocular: tres pacientes depósitos de cistina correspondientes a los diagnosticados de cistinosis, dos casos cataratas congénitas en los síndromes de Lowe, un caso de edema corneal bilateral en una de las enfermedades mitocondriales, en la que se detectó hiperaminoaciduria al buscar afectación renal asociada, y, por último, coriorretinitis en una de las pacientes que padecía HHNC. Cuatro de los ocho pacientes (50%) diagnosticados de ATRD presentaron pérdida de audición.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

La tubulopatía por defecto del receptor del factor de crecimiento epidérmico mostró una alopecia y eritrodermia grave generalizada de mala evolución y resistente a tratamiento.

Los valores analíticos más representativos al diagnóstico de las series de tubulopatías más prevalentes, mostradas en la Tabla 1, se detallan a continuación. Los datos correspondientes a los niños con cistinuria no se señalan ya que únicamente presentaban eliminación urinaria elevada de aminoácidos dibásicos.

- SG: Gasometría venosa: pH $7,47\pm 0,70$; bicarbonato $29,12\pm 4,43$ mEq/L. Bioquímica sérica: potasio $2,55\pm 0,39$ mEq/l; cloro $98,13\pm 4,42$ mEq/l; magnesio $1,40\pm 0,36$ mg/dl. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de potasio $23,61\pm 12,09\%$; excreción fraccional de magnesio $6,37\pm 1,92\%$; cociente calcio/creatinina $0,02\pm 0,02$ mg/mg.

- ATRD: Gasometría venosa: pH $7,22\pm 0,10$; bicarbonato $12,4\pm 3,4$ mEq/l. Bioquímica sérica: potasio $2,78\pm 0,93$ mEq/l; cloro $113,38\pm 7,35$ mEq/l. Bioquímica urinaria: pH urinario mínimo: $6,81\pm 0,38$; cociente calcio/creatinina $0,53\pm 0,24$ mg/mg.

- RHLX: Bioquímica sérica: fósforo $2,59\pm 0,34$ mg/dl; calcio $9,60\pm 0,54$ mg/dl; fosfatasa alcalina $916,12\pm 176,01$ U/l; hormona paratiroidea $36,50\pm 31$, pg/ml; calcidiol $44,28\pm 17,79$ ng/ml. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato $66,0\pm 13,0$ %.

- Cistinosis: Gasometría venosa: pH $7,33\pm 0,01$; bicarbonato $17,7\pm 2,0$ mEq/l. Bioquímica sérica: ácido úrico $1,2\pm 0,4$ mg/dl; magnesio $2,19\pm 0,1$ mg/dl; fósforo $2,50\pm 0,62$ mg/dl; fosfatasa alcalina $1249,67\pm 35,23$ U/l. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato $56,01\pm 22,50\%$; cociente calcio/creatinina $0,08\pm 0,07$ mg/mg; cociente proteínas/creatinina $2,23$ mg/mg

Los datos relativos al estudio genético de los enfermos se muestran en la Tabla 2.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Evolución

En tres pacientes no pudo realizarse el estudio actualizado porque dos fallecieron, uno con SL de accidente de tráfico a los 6 años y otro con SG por causas desconocidas a la edad de 35 años, y el tercer caso fue un paciente con HHNC del que se perdió el seguimiento al ser dado de alta en nuestra unidad a los 18 años. Los pacientes recibieron suplementos minerales y/o hidroelectrolíticos como tratamiento, según su tubulopatía de base. Además, se instauraron tratamientos hormonales cuando fue necesario: derivados activos de la vitamina D en RHLX y en pacientes con síndrome de Fanconi, tiroxina en cistinosis, hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) si hipocrecimiento persistente como se detalla posteriormente. Todos los pacientes con cistinosis recibieron asimismo cisteamina como agente depletante de cistina, desde que estuvo disponible para su administración.

La Tabla 3 muestra datos evolutivos de las tubulopatías en las que hubo al menos tres casos diagnosticados. El periodo de seguimiento de todos los enfermos fue de 18,92 (6,26-24,33) años. Se detallan a continuación valores bioquímicos de los grupos detallados en el último seguimiento.

-SG: Gasometría venosa: pH $7,44\pm 0,5$; bicarbonato $29,56\pm 2,83\text{mEq/L}$; Bioquímica sérica: potasio $2,90\pm 0,35\text{mEq/l}$; cloro $97,08 \pm 3,55\text{mEq/l}$; magnesio $1,42 \pm 0,33\text{mg/dL}$. Bioquímica urinaria: excreción fraccional de potasio $15,67\pm 10,04 \%$; excreción fraccional de magnesio $7,18\pm 4,01\%$; cociente calcio/creatinina $0,10\pm 0,13 \text{mg/mg}$.

-ATRD: Gasometría venosa pH $7,33\pm 0,03$; bicarbonato $23,08\pm 2,69\text{mEq/L}$; Bioquímica sérica: potasio $4,16\pm 0,23 \text{mEq/l}$; cloro $103,75\pm 2,96 \text{mEq/l}$; anión gap sangre

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

18,70±3,16. Bioquímica urinaria: anión gap 64,25±27,41; cociente urinario calcio/creatinina 0,16 ±0,05 mg/mg.

-RHLX: Bioquímica sérica: fósforo 2,46±1,03 mg/dL; calcio 9,57±0,63 mg/dL; fosfatasa alcalina 174,01±149,89 U/L; hormona paratiroidea 95,00±45,61 pg/ml; calcidiol 44,42±9,88 ng/ml; Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato 78,39±19,94 %; cociente urinario calcio/creatinina 0,05±0,04 mg/mg.

- Cistinosis: Gasometria venosa: pH 7,40±0,03; bicarbonato 26,3±0,49 mEq/l. Bioquímica sérica: ácido úrico 4,56±2,64 mg/dl; magnesio 1,94±0,29 mg/dl; fósforo 2,50±0,62 mg/dl; fosfatasa alcalina 242,00±314,39 U/l. Bioquímica urinaria: reabsorción tubular de fosfato 61,06±9,49%; cociente calcio/creatinina 0,10±0,17 mg/mg.

Crecimiento

La Tabla 4 muestra datos relacionados con la evolución del crecimiento. La talla final fue 162,6±9,4 cm para los 31 pacientes adultos de toda la serie. La comparación de la talla final alcanzada en cada grupo de pacientes en relación con la genéticamente determinada fue como sigue. SG, 9 pacientes, talla final 171,4±12,6 y 159,4±3,9 cm para varones y mujeres vs talla genética correspondiente de 172,9±7,2 y 163,6±2,6 cm, respectivamente. ATRD, 6 pacientes, talla final 163,0±2,5 y 166,7±5,3 cm para varones y mujeres vs talla genética correspondiente de 167,8±14,1 y 164,4±3,3cm, respectivamente. RHLX, 3 mujeres, talla final 152,6±2,2 cm vs talla genética estimada de 158,8±1,44 cm.

Función renal

Como se muestra en la Tabla 3, en 16 pacientes (32%) se objetivó un FGe < 90mL/min/1,73m² durante su seguimiento de manera persistente. Ocho enfermos tuvieron un FGe entre 60-89 ml/min/1,73m² (2 casos síndrome de Gitelman, 3 casos

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

ATRD, 1 caso RHHC, 1 caso EM y 1 caso HHNC), cuatro entre 30-59 ml/min/1,73m² (1 caso ATRD, 1 caso síndrome de Lowe, 2 casos cistinuria), uno entre 16-29 ml/min/1,73m² (1 caso HHNC), tres pacientes con enfermedad renal terminal habían requerido terapia renal sustitutiva por fracaso renal terminal (2 casos con cistinosis habían sido trasplantados renales y 1 caso con ED se encontraba en fase de diálisis peritoneal previa al trasplante). La Tabla 3 muestra los datos de las tubulopatías más prevalentes.

Otras complicaciones

A lo largo de su evolución, y tanto durante la edad pediátrica como en la adultez, 11 de los pacientes presentaron urgencias metabólicas que precisaron ingresos hospitalarios y/o atención en urgencias con tratamiento iónico intravenoso. Siete de estos enfermos tenían SG y desarrollaron cuadros de hipopotasemia severa en el contexto de episodios de gastroenteritis aguda o asma tratada con salbutamol. Un paciente con síndrome de Fanconi por enfermedad mitocondrial presentó varias crisis de hipokaliemia, rabdomiólisis y fallo renal agudo. Tres de los pacientes con SG tuvieron síncope de causa no clara y dos desarrollaron problemas graves de tiroides.

Nueve enfermos tuvieron episodios de cólicos nefríticos y/o cálculos renales: 4 con ATRD, 2 con cistinuria, 1 con RHCC, 1 caso con HHNC, 1 caso de ED. Dos enfermos con cistinuria requirieron intervenciones quirúrgicas para exéresis de cálculos renales.

Seis pacientes con ATRD presentaron sordera neurosensorial, cinco en edad preescolar, portando audífonos cinco de ellos. Ninguno de los pacientes con RHLX presentó hipoacusia.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Los tres pacientes diagnosticados con cistinosis presentaron cristales de cistina en la córnea con pérdida de la agudeza visual. Los dos casos de SL fueron operados de cataratas congénitas.

Un caso de cistinosis fue intervenido tras finalizar su crecimiento por tórax en quilla y para elongaciones de miembros inferiores. Dos mujeres con RHLX desarrollaron espolones calcáneos y una fue sometida a cirugía para corrección de problemas ortopédicos.

En 10 pacientes se constataron trastornos adaptativos, depresión y/o ansiedad. Una paciente diagnosticada de enfermedad mitocondrial desarrolló sordera y desmielinización del sistema nervioso a nivel supratentorial, tronco y diencéfalo, ptosis palpebral bilateral con oftalmoparesia externa parcial. El paciente con SL presentó un retraso madurativo franco con crisis epilépticas asociadas.

DISCUSION

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Nuestro estudio analiza una serie de 53 pacientes con distintas tubulopatías primarias, confirmadas en su mayoría genéticamente, en un área geográfica concreta. El estudio suministra datos originales sobre la forma de presentación clínica y su evolución a largo plazo. Aunque las tubulopatías primarias comprenden enfermedades distintas, es de interés el análisis conjunto de la muestra ya que muchas de ellas comparten similares manifestaciones bioquímicas y clínicas, como alteraciones del equilibrio ácido-base, pérdida de sal, diselectrolitemias, etc. y afectación ósea y del crecimiento, poliuria, urolitiasis, nefrocalcinosis, patología extrarrenal, etc., respectivamente. Así, en muchas ocasiones se plantean problemas en el diagnóstico diferencial, dificultades incrementadas porque todas ellas son enfermedades raras sobre las que existe poca experiencia en cada institución. Asimismo, la evolución a largo plazo de las tubulopatías primarias es en gran medida desconocida.

El diseño de nuestro estudio no permite aportar datos precisos sobre la prevalencia de las tubulopatías pero confirma que son enfermedades raras o muy raras y que el SG es la más prevalente, dato concordante con lo divulgado recientemente en una amplia cohorte europea multicéntrica⁸. Aunque es esperable que un alto porcentaje de pacientes con SG se diagnostiquen en la edad adulta⁹⁻¹¹ o pasen incluso desapercibidos, nuestros datos muestran un número elevado de casos de debut en la edad pediátrica, un hallazgo justificado en parte por la alta frecuencia de esta enfermedad en población de etnia gitana y por realizarse el diagnóstico de la enfermedad en familiares asintomáticos. En relación con el RHLX, los datos de la literatura apuntan a una prevalencia de 1/20.000 nacidos vivos¹²⁻¹⁴, frecuencia que no se ajusta al número de casos de nuestra serie. Existe posibilidad de un infra-diagnóstico de RHLX, como se ha descrito en otras áreas europeas^{13,14}, probablemente asociado al espectro clínico tan variable de la enfermedad y

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

la existencia de casos leves^{15,16}. El 25% de la serie correspondió a tubulopatías renales aún más minoritarias que estaban en consonancia con la frecuencia epidemiológicas de estas entidades^{17,18}.

Es de notar que la serie no incluye casos de síndrome de Bartter. La explicación de este hecho podría estar en que en territorios geográficamente limitados (islas, zonas montañosas con medios de transporte deficitarios)¹⁹, la aparición de fenómenos de deriva génica puede condicionar la selección de un escenario genético concreto y, por ende, de enfermedades primarias. El síndrome de Bartter tipo 3 y el SG pueden presentar manifestaciones clínicas similares y dar lugar a errores diagnósticos^{8,20}, pero esta no parece ser la explicación ya que la mayor parte de los pacientes tuvieron confirmación genética. Otras formas de síndrome de Bartter serían de gravedad suficiente como para no pasar desapercibidas.

La descompensación clínica y metabólica fue el motivo de presentación más frecuente que condujo al diagnóstico seguido del hipocrecimiento (Tabla 1). Estos hallazgos, aunque en general conocidos²¹, confirman la necesidad de descartar el diagnóstico de tubulopatía subyacente ante un niño pequeño con una alteración del equilibrio ácido base y/o del equilibrio hidroelectrolítico grave, recurrente o difícil corrección con las medidas terapéuticas habituales. De igual forma el déficit de medro y la afectación del crecimiento son manifestaciones comunes a las tubulopatías primarias y motivo de consulta que conduce al diagnóstico. Alteraciones radiológicas como nefrocalcinosis, urolitiasis y lesiones de raquitismo corresponden a algunos tipos o grupos de tubulopatías. Es también reseñable que el despistaje familiar es un motivo creciente de diagnóstico, debido al mejor conocimiento de las tubulopatías y de su forma de transmisión y la mayor disponibilidad de estudios genéticos. Es de esperar que el diagnóstico precoz pueda facilitar el mejor seguimiento de los pacientes y disminuir las

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

complicaciones agudas y a largo plazo. No obstante, la ausencia de una alteración génica no excluye la presencia de tubulopatía primaria ya que, con las técnicas actuales, el defecto genético no se encuentra en torno a un 15-20% de los casos^{8,22}.

Nuestros resultados (Tabla 1) señalan que las tubulopatías primarias en su conjunto son entidades pediátricas que se presentan clínicamente en los primeros años de la vida y sin predominio por sexos. Esta afirmación está sesgada por el diseño del estudio ya que no se incluyeron casos de comienzo en la edad adulta. La identificación precoz de casos asintomáticos por estudio familiar también implica un adelanto del diagnóstico antes de que existan manifestaciones. Datos de la literatura indican que la cistinuria es más frecuente que debute en la segunda década de la vida²³ y también es conocido que el SG es una entidad de diagnóstico tardío, en la adultez, en un alto porcentaje de pacientes. A este respecto, es notable que más del 90% de los pacientes diagnosticados de SG tuvieron estudio genético confirmatorio y todos los pacientes de etnia gitana, portaron la misma mutación intrón 9 +1G>T²⁴ (Tabla 2). Se han descrito otros grupos étnicos con mutaciones similares como: la mutación p.Arg642Cys en población japonesa⁹, la mutación de p.Thr60Met en los habitantes procedentes de China²⁵ y la p.Ser402X en los procedentes de Italia²⁶. En nuestra serie, en todos los pacientes diagnosticados de RHLX se detectó una mutación patogénica en el gen *PHEX*, porcentaje mayor del notificado habitualmente en la literatura²⁷⁻²⁹, siendo el 25% de ellas de origen familiar y el 75% de novo.

Otra aportación interesante del presente estudio es la información sobre seguimiento a largo plazo, aspecto sobre el que existen muy escasas publicaciones^{1,30-32}. La Tabla 3 muestra datos de seguimiento hasta adultos jóvenes de pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en la infancia con un seguimiento medio de casi dos décadas. Es de señalar que una tercera parte de los casos presentaron un FGe < 90

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

mL/min/1,73m². Este hecho es conocido en enfermedades como la cistinosis, así como en algunas otras enfermedades como las metabólicas, y ha sido recientemente descrito en pacientes con ATRD³². Nuestro estudio muestra que un 50% de los adultos jóvenes con ATRD presentaron un FGe < 90 mL/min/1,73m², enfatizando la necesidad de controlar la función glomerular en el seguimiento de estos pacientes. Asimismo, hasta un 11% de pacientes con SG tuvieron disminución del FGe a una edad media de 20 años, dato relevante y de implicaciones clínicas evidentes para el control nefrológico de estos enfermos. La Tabla 3 también muestra que todos los pacientes con ATRD o con cistinosis tuvieron nefrocalcinosis, hallazgo característico en estas enfermedades y ya presente al diagnóstico. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes con RHLX que desarrollaron nefrocalcinosis está presumiblemente relacionado con el tratamiento con fosfato y metabolitos de la vitamina D^{33,34}. La ecografía es una técnica muy sensible para el diagnóstico de nefrocalcinosis y el significado práctico de este hallazgo es cuestionable, no habiéndose relacionado con aparición de síntomas o signos clínicos en pacientes con RHLX, no es causa del fallo renal en la cistinosis ni parece ser responsable de la disminución de la filtración glomerular observada en la ATRD. Nuestro estudio confirma asimismo que el tratamiento médico no corrige las alteraciones metabólicas de los pacientes con tubulopatías primarias ni evita muchas de sus complicaciones extrarrenales. Aunque deba de insistirse en la necesidad del tratamiento y en la adherencia al mismo, así como en la importancia de mantener el seguimiento cuando los pacientes pediátricos son transferidos a unidades de adultos³⁵⁻³⁷, es preciso tener también presente y monitorizar los potenciales efectos adversos de la medicación.

El presente estudio demuestra la afectación del crecimiento como manifestación prevalente de las tubulopatías, un hecho ya conocido^{9,21,32,38}, y su mejoría con el tratamiento y adecuado seguimiento (Tabla 4). Hay que señalar que la afectación inicial

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

del crecimiento fue particularmente importante en los niños con ATRD, RHLX y cistinosis, revertiéndose el hipocrecimiento casi a valores de talla próximos a la media en los pacientes con ATRD, mejorando sólo parcialmente en los individuos con RHLX y apenas modificándose en aquéllos con cistinosis. Estos datos son compatibles con el crecimiento de recuperación inducido por la normalización de la bicarbonatemia en la ATRD³², con el efecto beneficioso pero insuficiente del tratamiento convencional con suplementos de fosfato y derivados de la vitamina D en RHLX^{15,39,40} y con la gravedad del hipocrecimiento en la cistinosis, el error innato del metabolismo que más afecta el crecimiento en talla^{38,41}. El análisis de nuestra serie suministra además datos sobre talla final adulta en pacientes con tubulopatías primarias, una información escasamente notificada en la literatura⁴²⁻⁴⁴ y muestra también que un 13% de los pacientes precisaron administración de rhGH, aunque ninguna tubulopatía está aceptada oficialmente en nuestro país como indicación terapéutica de rhGH.

En resumen, este trabajo ofrece datos relevantes sobre las características diagnósticas y evolutivas de tubulopatías primarias confirmadas por análisis genético en la mayor parte de los casos. Ratifica que son enfermedades raras, siendo el SG la tubulopatía de debut en la infancia más frecuente, y heterogéneas, pero que comparten manifestaciones clínicas y analíticas tanto iniciales como evolutivas. Enfatiza la importancia de la afectación del crecimiento en estas entidades y su grado de reversibilidad según la nefropatía primaria, así como la necesidad de utilizar rhGH en algunos casos. Además, nuestro estudio provee información sobre seguimiento a largo plazo de los pacientes con tubulopatías primarias diagnosticados en edad pediátrica resaltando la posibilidad de episodios de descompensación metabólica y de la presencia de complicaciones extrarrenales y alerta sobre el alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr Nephrol* 2014;30(3):385-95. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2779-6>
2. Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, et al. Which equations should and which should not be employed in calculating eGFR in children?. *Adv Med Sci* 2015;60(1):31- 40. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.08.007>
3. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-7. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.337>
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7(1):1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
5. Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, López Sigüero J, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; (2):53-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.10.005>
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4210-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

7. Tanner JM *Foetus into Man: Physical Growth from Conception to Maturity*. 2a ed. Cambridge, MA: Harvard University Press;1989.

8. Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro MC, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int* 2018;93(4):961-7. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.10.016>

9. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Gitelman Syndrome. *Kidney Int Reports* 2019;4(1):119-25. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.015>

10. Blanchard A, Bockenbauer D, Bolignano D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(1):24-33. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046>

11. Lin SH, Shiang JC, Huang CC, Yang S, Sen Hsu YJ, Cheng CJ. Phenotype and genotype analysis in Chinese patients with Gitelman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2500-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1905>

12. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: Prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 2015;62(9):811-6. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0275>

13. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):125-36. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0515>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

14. Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, Bianchi ML, Chiodini I, Eller Vainicher C, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: An Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr* 2019;45(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0654-6>

15. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55. <http://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

16. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet* 2012;57(7):453-8. <http://doi.org/10.1038/jhg.2012.56>

17. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe : an update. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:2201-12. <http://doi.org/10.1007/s00467-016-3343-3>

18. Van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JAEE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2016;32(10):1851-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3499-x>

19. García-Nieto VM, Claverie-Martin F, Perdomo-Ramírez A, Cárdoaba-Lanus E, Ramos-Trujillo E, Mura-Escorche G, Tejera-Carreño P, Luis-Yanes MI, RenalTube Group. Consideraciones acerca de las bases moleculares de algunas tubulopatías en relación con la endogamia y los desplazamientos poblacionales. *Nefrol* 2020; 40 (2)126-132. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.08.004>

20. Seys E, Andrini O, Keck M, Mansour-Hendili L, Courand P-Y, Simian C, et al. Clinical and Genetic Spectrum of Bartter Syndrome Type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(8):2540-52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101057>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

21. Topaloglu R, BaskIn E, Bahat E, Kavukcu S, Cakar N, Donmez O, et al. Hereditary renal tubular disorders in Turkey: Demographic, clinical, and laboratory features. *Clin Exp Nephrol* 2011;15(1):108-13. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0367-z>

22. Mejía N, Santos F, Claverie-Martin F, García-Nieto V, Ariceta G, Castaño L, et al. Group. RenalTube: A network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. *Eur J Pediatr* 2013;172(6):775-80. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1934-6>

23. Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: A single centre study. *BJU Int* 2015; 116:31-5. <https://doi.org/10.1111/bju.13169>

24. Herrero-Morin JD, Rodriguez J, Coto E, Gil-Pena H, Álvarez V, Espinosa L, et al. Gitelman syndrome in Gypsy paediatric patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1):151-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq352>

25. Shao L, Lang Y, Wang Y, Gao Y, Zhang W, Niu H, et al. High-frequency variant p.T60M in NaCl cotransporter and blood pressure variability in Han Chinese. *Am J Nephrol* 2012;35(6):515-9. <https://doi.org/10.1159/000339165>

26. Syrén ML, Borsa Ghiringhelli N, Bettinelli A, Colussi G, Vargas-Poussou R, Tammaro F, et al. The mutation c.1196-1202dup7bp (p.Ser402X) in the SLC12A3 gene clusters in Italian Gitelman syndrome patients and reflects the presence of a common ancestor. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):557-61. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq458>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

27. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet* 2012;57(7):453-8. <http://doi.org/10.1038/jhg.2012.56>

28. Rowe PSN, Oudet CL, Francis F, Sinding C, Pannetier S, Econs MJ, et al. Distribution of mutations in the PEX gene in families with X-linked hypophosphataemic rickets (HYP). *Hum Mol Genet* 1997;6(4):539-49. <http://doi.org/10.1093/hmg/6.4.539>

29. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(3):312-8. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03919.x>

30. Vijay Kiran, B. Barman, H. Iyengar, A. Clinical profile and outcome of renal tubular disorders in children: A single center experience. *Indian J. Nephrol* 2014;24(6):362-366. <http://doi.org/10.4103/0971-4065.133002>

31. Chuang YW, Wen MC, Wu MJ, Shu KH, Cheng CH, Yu TM, et al. Follow-up and treatment of renal transplantation with nephropathic cystinosis in central Taiwan. *Transplantation Proceedings* 2012;44(1):80-2. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.071>

32. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(6):981-91. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfy409>

33. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, de Andrade Bianchi M, Cavalanti Gomes A, Chammas MC, et al. Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc* 2019;3(5):1053-61. <http://doi.org/10.1210/js.2018-00338>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

34. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3591-7. <http://doi.org/10.1210/jc.2003-030036>

35. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, Schmidt H, Bremer HJ, Mehls O, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999;83(3):250-60. <http://doi.org/10.1159/000045518>

36. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatric to adult care. *Nefrol* 2016 ;36(6):616-30. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.006>

37. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, et al. Bridging the gap: An integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344(7861):51-6. <http://doi.org/10.1136/bmj.e3718>

38. Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O, et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 2001;138(6):880-7. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.113263>

39. Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong H II, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58(2):329-33. <http://doi.org/10.1203/01.PDR.0000169983.40758.7B>

40. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández O, Fernández-Iglesias A, Alonso-Durán L, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(1):107-15. <http://doi.org/10.1007/s11154-017-9408-1>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

41. Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 1993;152(3):244-9. <http://doi.org/10.1007/BF01956154>
42. Wühl E, Haffner D, Gretz N, Offner G, Van't Hoff WG, Broyer M, et al. Treatment with Recombinant Human Growth Hormone in Short Children with Nephropathic Cystinosis: No Evidence for Increased Deterioration Rate of Renal Function. *Pediatr Res* 1998 ;43(4):484-8. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199804000-00008>
43. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 2004;113(6):593-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.e593>
44. Meyerhoff N, Haffner D, Staude H, Wühl E, Marx M, Beetz R, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2018;33(3):447-456. <http://doi.org/10.1007/s00467-017-3820-3>

TABLAS

Tabla 1. Tubulopatías primarias. Datos de presentación en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con tres o más niños.

N.º: número de casos. M: masculino. F: femenino. SG: Síndrome de Gitelman. ATRD: Acidosis tubular renal distal. RHLX: Raquitismo hipofosfatémico ligado a X. RIQ: rango intercuartílico

| Tubulopatía renal | N.º (%) | Sexo M/F | Mediana de la edad en años (RIQ) | Presentación N.º (%) |
|-------------------|----------|----------|----------------------------------|---|
| Serie global | 53 (100) | 28/25 | 5,08 (1,33-8,50) | Descompensación metabólica 21(40) Talla baja 20 (38) |
| SG | 19 (36) | 10/9 | 8,50(5,25-12,33) | Despistaje familiar 3 (16) Clínica neuromuscular 3 (16) Descompensación metabólica 9 (47) Hallazgo casual 2 (11) Sincope 1(5) Astenia 1(5) |
| ATRD | 8 (15) | 5/3 | 0,42(0,33-3,69) | Descompensación metabólica 6 (75) Vómitos recurrentes 6 (75) Despistaje familiar 1 (12) Urolitiasis 1 (12) Nefrocalcinosis 8 (100) |
| Cistinuria | 6 (11) | 1/5 | 5,50(2,25-12,25) | Urolitiasis 1 (17) Despistaje familiar 5 (83) |
| RHLX | 4 (7) | 0/4 | 3,17(1,27-5,75) | Raquitismo y/o deformidades óseas 4 (100) Despistaje familiar 1 (25) |
| Cistinosis | 3 (6) | 3/0 | 2,75(1,79-2,88) | Descompensación metabólica 3 (100) Vómitos recurrentes 3 (100) Talla baja 3 (100) Raquitismo 3 (100) |

| | | | | |
|--|--|--|--|-------------------------|
| | | | | Nefrocalcinosis 3 (100) |
|--|--|--|--|-------------------------|

Tabla 2. Tubulopatías primarias. Estudio genético.

N.º: número de casos. ATRD: Acidosis distal tubular renal. RHLX: Raquitismo

hipofosfatémico ligado al X. RHHC: Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia.

ED: Enfermedad de Dent. SL: Síndrome de Lowe. HHNC: hipomagnesemia

hipercalcemia con nefrocalcinosis. DIN: diabetes insípida nefrogénica. FCE: factor de crecimiento epidérmico. * Un caso no testado genéticamente

| Tubulopatía renal | Hallazgos |
|--------------------------------|---|
| Síndrome de Gitelman 18/18* | -Homocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, <i>splicing</i> : 15/19 -Heterocigosis. Gen <i>SLC12A3</i> . c.2954 G>A; p.Cys985Tyr/ no segunda variante: 1/19 -Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1177+1G>T, <i>splicing</i> / c.20_21delCA; p.Thr7Argfs:Stop22: 1/19 -Heterocigosis compuesta. Gen <i>SLC12A3</i> : c.1142C>T; p. Thr381Met / c.2982 C>A; p.Cys994Stop:1/19 |
| ATRD 5/8 | -Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A, <i>splicing</i> : 3/8 -Heterocigosis compuesta. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.581+1G>A, <i>splicing</i> / c.1075G>A; p.Glu330Lys: 1/8 -Heterocigosis compuesta. Gen <i>ATP6V0A4</i> : c.581+1G>A, <i>splicing</i> / c.1075G>A; p. Glu330Lys: 1/8 -Heterocigosis. Gen <i>ATP6V0A4</i> . c.1188insA; p.Tyr 396Stop / no segunda variante: 1/8 -Homocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.91C>T; Arg31Stop: 1/8 -Heterocigosis. Gen <i>ATP6V1B1</i> : c.1181G>A; Arg394Gln/ no segunda variante: 1/8 |
| RHLX 4/4 | -Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.871C>T; p. Arg291Stop: 3/4 -Heterocigosis. Gen <i>PHEX</i> : c.1404G>C; p.Lys468Asn: 1/4 |
| Cistinosis | -Homocigosis. Gen <i>CTNS</i> : indel 57 kb : 3/3 |
| DIN 1/1* | -Homocigosis. Gen <i>AVPR2</i> : c.877T>G; p.Trp293Gly. Familiar |
| Enfermedad de Dent 2/2 | -Mutación puntual (Y140X) en el gen <i>CLCN5</i> . Familiar - Hemicigosis Gen <i>CLCN5</i> del exón 2-12 De novo o familiar |
| Síndrome de Lowe 1/1* | -Heterocigosis. Gen <i>OCRL1</i> : c.1666 A>T; p.Arg556Stop. |
| HHNC 1/1* | -Homocigosis. Gen <i>CLDN19</i> : c.59G>A; p.Gly20Asp |
| EM 1/1* | -mitDNA. 5.6Kb Del |

| | |
|--|---|
| Síndrome de Gordon 1/1 | -Heterocigosis. Gen <i>WNK1</i> : c.1888A>G p.E630G |
| Defecto del receptor del FCE 1/1 | -Homocigosis. Gen <i>EGFR</i> : c.1283G>A; p.G428D |
| RHHC 1/1 | -Heterocigosis. Gen <i>SLC34A3</i> : c.232G>A; p.Gly78Arg / no segunda variante |

Tabla 3. Tubulopatías primarias. Datos del seguimiento en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con tres o más niños.

N.º: número de casos. RIQ: rango intercuartílico SG: Síndrome de Gitelman; ATRD: Acidosis distal tubular renal; RHLX: Raquitismo hipofosfatémico ligado al X. FGe: filtrado glomerular estimado.

| Tubulopatía renal | N.º | Mediana de la edad actual en años (RIQ) | Mediana de seguimiento actual en años (RIQ) | FGe <90mL/min/1,73m ² N.º (%) | Nefrocalcinosis N.º (%) |
|-------------------|-----|---|---|--|-------------------------|
| Serie global | 50 | 22,09(13,56-31,65) | 18,92(6,25-24,33) | 16 (32) | 16 (32) |
| SG | 18 | 17,63(12,96-29,06) | 8,58(3,04-22,13) | 2 (11) | 0 (0) |
| ATRD | 8 | 23,67(16,65-33,23) | 20,63(15,75-32,88) | 4 (50) | 8 (100) |
| Cistinuria | 6 | 24,83(16,92-37,88) | 20,33(16,63-25,67) | 2 (33) | 0 (0) |
| RHLX | 4 | 39,17(27,79-46,83) | 36,13(26,65-41,08) | 0 (0) | 3 (75) |
| Cistinosis | 3 | 26,17(17,54-32,33) | 23,42(15,75-29,42) | 2 (67) | 3 (100) |

Tabla 4. Tubulopatías primarias. Crecimiento en la serie total y en las enfermedades más prevalentes, con tres o más niños. Se muestra número de casos con hipocrecimiento, definido por talla inferior a -2 desviaciones estándar (DE) de los valores de referencia para población de la misma edad y sexo, con respecto al número de grupo correspondiente

X: media. SG: síndrome de Gitelman; ATRD: Acidosis tubular renal distal; RHLX: Raquitismo hipofosfatémico ligado al X. rhGH: hormona de crecimiento recombinante humana.

| Tubulopatía renal | Al diagnóstico | | Último seguimiento | | Tratamiento rhGH (%) |
|-------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|----------------------|
| | Hipocrecimiento (%) | Talla (X±DE) | Hipocrecimiento (%) | Talla (X±DE) | |
| Serie global | 20/53 (38) | -1,39±1,49 | 14/53 (26) | 1,07±1,54 | 7/53 (13) |
| SG | 5/19 (26) | -0,90±1,28 | 3/18 (16) | -0,75±1,32 | 1/19 (5) |
| ATRD | 4/8(50) | -1,85±2,09 | 3/8 (38) | -0,60±2,01 | 1/8 (13) |
| Cistinuria | 0/0 (0) | -0,16±0,64 | 0/0 (0) | 0,23±0,23 | 0/6 (0) |
| RHLX | 3/4 (75) | -2,42±0,52 | 2/4 (50) | -1,71±0,53 | 1/4 (25) |
| Cistinosis | 3/3 (100) | -2,67±0,83 | 1/3 (33) | -2,28±1,08 | 3/3 (100) |



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis | |
|--|--|
| Español/Otro Idioma: Estudio evolutivo de los pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en la infancia. | Inglés: Follow-up of renal tubular disorders diagnosed in the paediatric age. |
| 2.- Autor | |
| Nombre: Cristina Julia Blázquez Gómez | DNI/Pasaporte/NIE: |
| Programa de Doctorado: Investigación en Enfermedades Pediátricas | |
| Órgano responsable: | |

RESUMEN (en español)

Antecedentes y objetivo: Las tubulopatías primarias son enfermedades raras, que se presentan habitualmente en la edad pediátrica. Los avances recientes en el diagnóstico genético y tratamiento han cambiado su historia natural. Un mayor número de pacientes se transfieren actualmente a unidades médicas de adultos. El objetivo de este estudio fue presentar el espectro clínico de una serie de pacientes con tubulopatías primarias diagnosticadas en una Unidad de Nefrología Pediátrica y ofrecer datos clínicos de seguimiento a largo plazo así como el impacto de la enfermedad en su calidad de vida y en su desarrollo personal, social y laboral.

Materiales y métodos: Estudio analítico observacional transversal en pacientes diagnosticados de tubulopatías primarias en edad pediátrica en el tiempo comprendido desde el 1 de Enero de 1988 y el 31 de Diciembre de 2018 en el área de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias. Se recogieron datos demográficos, analíticos y clínicos al diagnóstico, durante la evolución y en el momento del estudio.

Resultados: Un total de 53 pacientes pediátricos (27 niños y 26 niñas) procedentes de 44 familias fueron incluidos. La distribución de los pacientes fue como sigue: 19 (35,8%) síndrome de Gitelman, 8 (15,0%) acidosis tubular renal distal, 9 (17,1%)



síndrome de Fanconi de los cuales 3 (5,7%) tenían cistinosis, 6 (11,3%) cistinuria y 5 (9,4%) raquitismo hipofosfatémico de los cuales 4 (7,5%) padecían raquitismo hipofosfatémico ligado al X y el resto estaba constituido por tubulopatías poco prevalentes. La edad media al diagnóstico fue de 5,1 (1,3-8,5) años. Las manifestaciones de presentación más frecuentes fueron descompensaciones metabólicas asociadas a procesos intercurrentes 21 (39,6%), talla baja 19 (35,6%), nefrocalcinosis 15 (28,3%), raquitismo y deformidades óseas 8 (15,1%). Los pacientes fueron estudiados genéticamente hallándose la causa genética subyacente en el 75,5% de la muestra. La serie fue estudiada a largo plazo durante una media de 18,9 años (6,3-24,3) desde su diagnóstico. Los hallazgos radiológicos evolutivos más relevantes fueron: nefrocalcinosis 22 (41,5%), lesiones óseas compatibles con raquitismo 1 (1,9%) y nefrolitiasis 8 (15,1%). La talla media ($X \pm DE$) al diagnóstico fue de $-1,56 \pm 1,79$ y en el último seguimiento de $-1,13 \pm 1,55$. Un 13,2% requirieron rhGH. La talla final media expresada como $X \pm DE$ en cm para los 31 pacientes adultos de toda la serie fue $166,2 \pm 10,5$ cm y $158,7 \pm 6,9$ cm y, la genética de $170,2 \pm 6,4$ cm y $161,5 \pm 5,3$ cm para varones y mujeres respectivamente. Once enfermos tuvieron descompensaciones metabólicas que requirieron hospitalización, nueve cólicos nefríticos y/o cálculos renales, seis de ocho pacientes con acidosis tubular renal distal desarrollaron sordera neurosensorial, once pacientes con enfermedades de riesgo cardiovascular y catorce con desórdenes mentales. En el último seguimiento, hasta dieciséis casos (32%) habían presentado o presentaron un FGe $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Tanto las dimensiones físicas como las mentales del cuestionario de salud SF-36 mostraron resultados inferiores a la población española de referencia.

Conclusiones: Las tubulopatías renales son enfermedades raras, siendo el síndrome de Gitelman el más frecuente, comparten manifestaciones clínicas y analíticas tanto



iniciales como evolutivas. Es posible confirmar el defecto genético causante de la tubulopatía en la mayoría de los casos diagnosticados clínicamente. Nuestra serie enfatiza la importancia de la afectación del crecimiento en estas entidades y su grado de reversibilidad según la nefropatía primaria, así como la necesidad de utilizar rhGH en algunos casos. Tanto las complicaciones extrarrenales, descubiertas recientemente, y el desarrollo de insuficiencia renal glomerular limitan su pronóstico a largo plazo. Por último, este estudio aporta datos sobre el impacto en la calidad de vida relacionado con la salud siendo inferior a los parámetros medios de la población general española de referencia.

RESUMEN (en Inglés)

Background and objective: Primary tubulopathies are rare diseases that usually occur in pediatric age. Recent advances in genetic diagnosis and treatment have changed its natural history. A larger number of patients are currently being transferred to adult medical units. The objective of this study was to present the clinical spectrum of a series of patients with primary tubulopathies diagnosed in a Pediatric Nephrology Unit and to offer long-term follow-up clinical data as well as the impact of the disease on their quality of life and on their personal, social and work development.

Materials and methods: Cross-sectional observational analytical study in patients diagnosed with primary tubulopathies in pediatric age from January 1, 1988 to December 31, 2018 in the Pediatric Nephrology area of the Central University Hospital of Asturias. Demographic, laboratory, and clinical data were collected at diagnosis, during evolution, and at the time of the study.

Results: A total of 53 pediatric patients (27 boys and 26 girls) from 44 families were included. The distribution of the patients was as follows: 19 (35.8%) Gitelman syndrome, 8 (15.0%) distal renal tubular acidosis, 9 (17.1%) Fanconi syndrome of



which 3 (5.7 %) had cystinosis, 6 (11.3%) cystinuria and 5 (9.4%) hypophosphatemic rickets, of which 4 (7.5%) had X-linked hypophosphatemic rickets and the rest were made up of low prevalent tubulopathies. The mean age at diagnosis was 5.1 (1.3-8.5) years. The most frequent presenting manifestations were metabolic decompensations associated with intercurrent processes 21 (39.6%), short stature 19 (35.6%), nephrocalcinosis 15 (28.3%), rickets and bone deformities 8 (15.1%)). The patients were genetically studied and the underlying genetic cause was found in 75.5% of the sample. The series was studied long-term for a mean of 18.9 years (6.3-24.3) from its diagnosis. The most relevant evolutionary radiological findings were: nephrocalcinosis 22 (41.5%), bone lesions compatible with rickets 1 (1.9%) and nephrolithiasis 8 (15.1%). The mean height ($X \pm SD$) at diagnosis was -1.56 ± 1.79 and at the last follow-up, -1.13 ± 1.55 . 13.2% required rhGH. The mean final height expressed as $X \pm SD$ in cm for the 31 adult patients of the entire series was 166.2 ± 10.5 cm and 158.7 ± 6.9 cm, and the genetics of 170.2 ± 6.4 cm and 161.5 ± 5.3 cm for men and women respectively. Eleven patients had metabolic decompensations that required hospitalization, nine nephritic colic and / or kidney stones, six of eight patients with distal renal tubular acidosis developed sensorineural deafness, eleven patients with cardiovascular risk diseases, and fourteen with mental disorders. At the last follow-up, up to 16 cases (32%) had presented or presented an eGFR <90 mL/min/1.73m². Both the physical and mental dimensions of the SF-36 health questionnaire showed lower results than the Spanish reference population.

Conclusions: Renal tubulopathies are rare diseases, Gitelman's syndrome being the most frequent and they share both initial and evolutionary clinical and analytical manifestations. The genetic defect causing tubulopathy can be confirmed in most clinically diagnosed cases. Our series emphasizes the importance of growth impairment



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

in these entities and its degree of reversibility according to primary nephropathy, as well as the need to use rhGH in some cases. Both the recently discovered extrarenal complications and the development of glomerular renal failure limit its long-term prognosis. Finally, this study provides data on the health-related impact on quality of life, which is lower than the mean parameters of the general Spanish reference population.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____