



**Karolinska
Institutet**

Tubulopatier: Hur bör utredning startas?

Rafael Tomás Krmar

Tubulopatier

- **Syfte**

Att beskriva de mest relevanta verktygen som bör användas hos patienter med misstänkt tubulopati.

- **Målet**

Att kunna använda dessa verktyg på ett rationellt sätt så att diagnosen kan säkerställas och adekvat behandling påbörjas.

Tubulopatier

- **Innehåll**

1). Renal tubulär acidosis (RTA): Definition, Klassificering, Laboratorietester vid RTA, Fallstudie (dRTA).

2). Fanconi syndrom (FS): Definition, Klassificering, Laboratorietester vid FS, Fallstudie (Cystinos).

Renal Tubulär Acidos

- *Definition:* Tillstånd där antingen återupptaget av allt filtrerat HCO_3^- eller utsöndringen av vätejoner (H^+) som ammonium är försämrade, vilket leder till en kronisk metabol acidos (MA) som är oproportionerligt stor i förhållande till graden av nedsatt GFR (McSherry E et al, *J of Clinical Investigation* 51: 499-514, 1972).
- *Komplikationer vid RTA:* failure to thrive, osteopeni, rakit, nefrokalcinosis, njursten, samt njursvikt (Chan JC et al, *Pediatric Rev Am Acad Pediatr* 22(8): 277-288, 2001).

Renal Tubulär Acidos

Typ	Typ 1	Typ 2	Typ 4
Lokalisering	Distal tubuli	Proximal tubuli	Binjure
Acidos?	Ja	Ja	Mild om närvarande
K ⁺	↓K ⁺	↓K ⁺	↑K ⁺
Patofysiologi	Bristande H ⁺ sekretion av de α-interkaledare cellerna och återupptag av K ⁺	Bristande HCO ₃ ⁻ reabsortion	Brist på Aldo eller Aldo resistens (hypoAldo eller pseudohypoAldo)

Laborrietester vid RTA

- **1.** Plasma anjongap (AG): Beror MA på förlust av HCO_3^- ? Beräknas genom att subtrahera de två huvudsakliga anjonerna i plasma från den huvudsakliga katjonen $[(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$. Ett normalt AG ligger mellan 8 och 16. Vid RTA ökar P- Cl^- proportionellt mot minskningen av B- HCO_3^- (mer Cl^- reabsorberas för att bibehålla den elektriska balansen vid Na^+ absorption). AG vid RTA är alltid normalt (Goldstein MB et al, *Am J Med Sci* 292(4): 198-202, 1986).
- **2.** Försämrad H^+ i PT (typ 2 RTA). pH i urinen är lågt eftersom det inte är något problem med den distala H^+ sekretionen. NH_4^+ -nivåerna i urinen är vanligtvis normal. $\text{FEHCO}_3^- \geq 15\%$ (onormalt hög). U-citratnivån är normal eller förhöjd.
- **3.** Om U-pH > 5,5 vid MA så föreligger problem med H^+ sekretionen (dRTA). U-buffert som bibehåller syra-basbalansen är NH_3 : $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$. Ekvationen ger att NH_4^+ måste utsöndras ur kroppen för att resultera i generation av HCO_3^- . U-AG (Na^+ , K^+ , Cl^-) kan användas som ett indirekt mått på U- NH_4^+ . Eftersom NH_4^+ (en icke-mätt katjon) åtföljs av Cl^- , bör U- Cl^- vid MA vara > summan av mätbara anjoner ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ < \text{Cl}^-$). Patienter dRTA har ofta låga P- K^+ nivåer (Batlle D et al, *Seminars in Nephrology* 26: 471-478, 2006).

RTA: Fallstudie

- 5-månaders gammal pojke, besläktade föräldrar, inlagd p.g.a. måttlig uttorkning och dåligt tillväxtökning. När vätskebristen korrigerats, noterades kvarstående MA.

- *Laboratorivärden*

▪ P-Na ⁺	139 mmol/L (133-147)	P-K ⁺	3,5 mmol/L (3.4-6)
▪ P-Cl ⁻	117 mmol/L (98-107)	P-Ca ₂ ⁺	2,5 mmol/L (2.1-2.6)
▪ P-PO ₄	1,7 mmol/L (1.2-2.1)		
▪ P-Kreatinin	25 µmol/L (<37)	P-Urea	3,5 mmol/L (<5)
▪ P-Albumin	43 g/L (36-48)	P-urat	130 µmol/L
▪ B-pH	7,32 (>7,37)		
▪ B-BE	-13		
▪ B-HCO ₃ ⁻	15 mmol/L (22-27)		
▪ U-pH	8 (≤ 5,5 under MA)		
▪ U-Na ⁺	30 mmol/L		
▪ U-K ⁺	21 mmol/L		
▪ U-Cl ⁻	26 mmol/L		
▪ U-Kreatinin	1 mmol/L		
▪ U-PO ₄	5,58 mmol/L		

RTA: Fallstudie, utvärdering

- Lågt HCO_3^- samt förhöjt BE indikerar acidosis. AG $\{\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)\}$ är normalt (10).
- U-pH på 8 vid MA antyder att det föreligger H^+ försämrad sekretion. U-AG ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$) är positivt (15) vilket indikerar avsaknad av NH_4^+ i urinen och bekräftar problem med H^+ sekretionen.
- Normal proximal tubulär funktion (FEPO_4 : 8,8%) tyder att defekten är lokaliserad i den distala delen av nefronen (dRTA).
- Låg U-Citrat vid MA (U-Citrat/U-kreatinin: 0,01 mol/mol Kreatinin; ref 0,04-0,65).
- Ingen sensorineural hörselnedsättning upptäcktes. Genetisk analys konfirmerade en mutation i ATP6V0A4; apikal H^+ pump-subenhets defekt (Stover EH et al, *J Med Genet* 39(11): 796-803, 2002).

RTA: Fallstudie, behandling

- Efter 2,5 års behandling med NaBik (1,5 mmol/kg per dag) och Kaliumcitrat (1,5 mmol/kg per dag), visade hans laboratorivärden: P-Na⁺, 138; P-K⁺, 4,7; P-HCO₃⁻, 24; P-Kreatinin, 25; U-pH, 8.
- Hans tillväxt har förbättrats (längd -1SD, vikt -2SD)
- UL av njurarna visade varken nephrokalcinosis eller njursten (Rodriguez Soriano J, *J Am Soc Nephrol* 13(8): 2160-2170, 2002).

Fanconi Syndrom

- Fanconi syndrom (FS) är en samlingsterm för funktionsrubbingar i proximala tubuli (PT). Symtom relaterade till FS är sekundära till dysfunktionell resorption och/eller metabolism av H_2O , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4 , HCO_3^- , Urat, Glukos, aminosyror och lågmolekylära proteiner (LMW).
- Vid klassisk PT dysfunktion ställs diagnosen utifrån följande kriterier: hyperaminoaciduri, glukosuri, LMW proteinuri, renal förlust av K^+ , minskad resorption av PO_4 och hypofosfatemi, reducerad HCO_3^- resorption vilket leder till MA, och/eller hypourikemi.

Fanconi Syndrom

Klassificering

Primär: Cystinos, Dents sjukdom, Lowes syndrom, Wilsons sjukdom.

Sekundär: VDDR, Ifosamid.

Laboratorietester vid Fanconi Syndrom

- Plasma: Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- , Ca^{2+} , PO_4 , Mg^{2+} , Urat, pH, Kreatinin, Urea, Alkaliskt Fosfatas, PTH.
- Urin (undersöks samtidigt som blodprov): Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , PO_4 , Urat, pH, Aminosyror, LMW protein och U-Osmo. Glukosuri undersöks med provsticka.
- Den fraktionella utsöndringen (fractional clearance) av någon substans (t.ex., Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4 eller Urat), är mängden substans som utsöndras av kroppen relativt mängden som filtreras av njuren.

Fraktionell utsöndring av en substans X (FEx) = $[(U_x \div P_x) \times (P_{\text{Kr}} \div U_{\text{Kr}})] \times 100$. X avser den substans som skall undersökas; Kr, Kreatinin; U, urin; P, plasma. Värden för både urin- och plasmanivåer bör anges i samma enhet

Fanconi Syndrom: Fallstudie

- En 4,5 år gammal adopterad pojke kom till vår klinik för diagnostisk utvärdering. I sitt hemland hade han påbörjat alkalisk behandling (Natriumbikarbonat) på grund av metabol acidosis. Han har haft en historia av dålig viktökning, otillräckligt födointag, letargi, kräkningar, polyuri, nokturi och polydipsi. Vid tiden för besöket var han kort för sin ålder (-3SD).

- *Laboratorivärden under pågående Natriumbikarbonat behandling*

- | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------|---|
| ▪ P-Na ⁺ | 130 mmol/L (133-147) | P-K ⁺ | 3,2 mmol/L (3.4-6) |
| ▪ P-Cl ⁻ | 96 mmol/L (98-107) | P-Ca ₂ ⁺ | 2,29 mmol/L (2.1-2.6) |
| ▪ P-PO ₄ | 1 mmol/L (1.2-2.1) | | |
| ▪ P-Kreatinin | 88 μmol/L (<37) | P-Urea | 7,5 mmol/L (<5) |
| ▪ P-Albumin | 38 g/L (36-48) | P-urat | 221 μmol/L (230-480) |
| ▪ P-Glukos | 3.9 | | |
| ▪ B-HCO ₃ ⁻ | 24 mmol/L (22-27) | | |
| ▪ U-pH | 8 | | |
| ▪ U-Na ⁺ | 39 mmol/L | U-Cl ⁻ | 52 mmol/L (2012.10.02; U-Na ⁺ , 72; U-K ⁺ , 20) |
| ▪ U-K ⁺ | 17 mmol/L | U-PO ₄ | 3.2 mmol/L |
| ▪ U-Kreatinin | 0.4 mmol/L | U-Osm | 209 mOsm/kg |
| | | U-Glukos | (remsa) 1+ |

Fanconi Syndrom: Fallstudie

- *Laboratorivärden under pågående Natriumbikarbonat behandling (2012.11.05)*
 - fT-PTH 204 ng/L (10-65)
 - S-25-OH Vitamin D 35 nmol/L (75-250)
 - P-Aldosteron 3240 pmol/L (vuxna liggande: 80-440)
 - U-Albumin/krea 212 mg/mmol (<5)
 - U-IgG 12,4 mg/L (<10)
 - U-Kappakedjor 13,4 mg/L (<10)
 - U-Protein HC 33,4 mg/L (<12)

Fanconi Syndrom: Fallstudie, utvärdering

- Patienten har ingen MA, därför har U-AG inte någon betydelse. FENa är förhöjd (6.6%) inom ramen av hyponatremi (normal <1%). FEK är förhöjd (116%) inom ramen av hypokalemi (<15%), detsamma gäller för FECa (39%) och FEPO₄ (70%). Den tubulära resorptionen av PO₄, $\{1 [(U_P \times P_{Cr}) \div (P_P \times U_{Cr})]\} \times 100$, ligger på 30%, d.v.s., för lågt (>80%).
- Tolkningen av dessa resultat möjliggör diagnos av PT dysfunktion.
- Ögonkonsultation visade hornhinna med mycket små kristaller subepitelt.
- Rtg skelett: Inga tecken på florid rakit. Radius och ulna metafysen var dock något konkava. Generellt något osteopent skelett. UL-njurar: u.a.
- Lkc-cystin var förhöjt (12 µmol/g protein; ref, 0,13-1,17). Patienten har en homozygot mutation i CTNS-genens intron 9 (c.681+1G>A) samt en 57 kb deletion på andra allelen CCRG (*Nature Genet* 10(2): 246-248, 1995).

Fanconi Syndrom: Fallstudie, behandling

- Efter 21 månaders konservativ behandling (Cystadrops, Cystagon, Carnitin, Natriumcitrat + Kaliumcitrat, Addex Kaliumklorid, Fosfat, Magnesium, D-Vitamin, Etalpa & Nutropinaq) var hans laboratorievärden följande:

P-Na⁺, 136; P-K⁺, 3,8; P-Ca²⁺, 2,45; P-PO₄, 1,7; P-Mg²⁺, 0,76; B-HCO₃⁻, 28; P-Kreatinin, 66; P-Urea, 7,5; fT-PTH, 11; S-25-OH Vitamin D, 76; U-Albumin/krea 371.

Lkc-cystin, 2,28 µmol/g protein. Tyroideastatus var normalt.

Hittills har han inte uppvisat någon förbättring av sin tillväxt, längd under -3SD; vikt under -3SD (Emma F et al, *Nephrol Dial Transplant* 29(suppl 4): 87-94, 2014).