

Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kwasice cewkowe

— problem diagnostyczno-terapeutyczny

Renal tubular acidosis — a diagnostic and therapeutic problem

ABSTRACT

Renal tubular acidosis (RTA) is a hyperchloremic metabolic acidosis, characterized by a normal anion gap and normal (or near normal) glomerular filtration rate. Inherited forms of renal tubular acidosis are not common. In recent years more and more gene mutations have been found which are associated with RTA. Isolated renal tubular acidosis can be frequently acquired

(much more common than inherited), due to use of certain drugs and toxins, autoimmune disease or kidney transplantation. As the prevalence of acquired forms of RTA is common, new therapeutic options for what is still treated by correction of electrolyte disturbances and supplementation of oral alkali, are waited.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 99–104

Key words: acidosis, hyperchloremic acidosis, renal tubular acidosis

WSTĘP — PODSTAWY PATOFIZJOLOGII

Zachodnio-europejska dieta, w przeciwieństwie do diety naszych odległych przodków z epoki łowiecko-zbieraczej, jest zakwaszająca. Oznacza to, że w wyniku metabolizmu w organizmie współczesnego człowieka powstaje netto więcej nietlotnych kwasów niż zasad (wodorowęglanów) [1]. W organizmie dorosłego człowieka pozostającego na współczesnej diecie powstaje w ciągu doby: 15 000 mmol, czyli 660 g dwutlenku węgla, który w normalnych warunkach zajmuje objętość 336 l oraz 50–100 mmol (1 mmol/kg mc./d.) nietlotnych kwasów, które po zbuforowaniu są wydalane przez nerki w postaci kwaśności miareczkowej (liczba mmol NaOH niezbędna do doprowadzenia dobowej objętości moczu do pH osocza, czyli 7,4) oraz jako jony amonowe. Zdrowy dorosły człowiek wydalą około 20–40 mmol jonów wodorowych jako kwaśność miareczkową, a znacznie więcej w postaci jonów amonowych (w kwasicy ketonowej nawet powyżej 200 mmol/d.) [2].

Źródłem nietlotnych kwasów są przemiany [3]:

- aminokwasów siarkowych (cystyna, cysteina, metionina) — kwas siarkowy,
- aminokwasów diaminowych — zasadowych (lizyna, arginina) — związki ketonowe,
- fosfolipidów — kwas fosforowy,
- glukozy — kwas mlekowy,
- kwasów tłuszczowych — związki ketonowe.

Ponadto niewielki udział w „zakwaszaniu” mają również kwaśne metabolity cyklu Krebsa, jako „przecieki” z uszkodzonych komórek.

Nerki — „strażnik homeostazy”, działają zgodnie z kolejnością inwokacji z fizjologiczno-nefrologicznej „litani do św. Izy”:

- Izo-wolemia,
- Izo-jonia,
- Izo-hydria,

czyli zachowując nadrzędność utrzymania stałej (prawidłowej) wolemii, nawet kosztem zaburzeń jonowych czy kwasowo-zasadowych. Stąd też kwasice cewkowe należą do kwasic

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Kazimierz Ciechanowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM
Al. Powstańców Wlkp. 72
70–111 Szczecin
tel./faks: (91) 466 11 96
e-mail: kazcie@pum.edu.pl

hiperchloremicznych — chlorki „uzupełniają” niedobór wodorowęglanów.

Stałe pH płynu pozakomórkowego — izohydria, jest utrzymywane dzięki trzem „liniom obronnym”: 1) buforom, 2) kompensacji oddechowej, 3) kompensacji nerkowej.

BUFORY

Krwi pełnej:

- Wodorowęglanowy — 53%,
- hemoglobinianowy — 35%,
- białczanowy — 7%,
- fosforanowy — 5%.

Płynu międzykomórkowego:

- wodorowęglanowy — 94%.

Moczu:

- fosforanowy — 30–40%.

Podstawowym badaniem oceniającym stan równowagi kwasowo-zasadowej jest badanie gazometryczne, w którym ocenia się parametry mierzone: pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, Sat HbO₂ oraz wyliczane: HCO_3^- , BE (niedobór/nadmiar zasad).

Zaburzenia oddechowe w zakresie rzk (kwasica, alkalozja) podlegają kompensacji (wyrównywaniu) nerkowej — metabolicznej i odwrotnie — zaburzenia metaboliczne (nerkowe) są kompensowane oddechowo. Oczywiście możliwości kompensacji nie są zbyt duże i wynoszą [2]:

Kompensacja oddechowa

$\downarrow [\text{HCO}_3^-]$ o 1 mmol/l = $\downarrow p\text{CO}_2$ o 1,2 mm Hg

$\uparrow [\text{HCO}_3^-]$ o 1 mmol/l = $\uparrow p\text{CO}_2$ o 0,7 mm Hg

Kompensacja nerkowa

$\uparrow p\text{CO}_2$ o 10 mm Hg = $\uparrow [\text{HCO}_3^-]$ o 3,5 mmol/l

$\downarrow p\text{CO}_2$ o 10 mm Hg = $\downarrow [\text{HCO}_3^-]$ o 5,0 mmol/l

Nerkowe losy wodorowęglanów mogą być następujące:

- **reabsorpcja** — wiąże się z wydalaniem jonów wodorowych w postaci kwaśności miareczkowej (głównie fosforany),
- **wydalanie** — usuwanie nadmiaru zasad (dieta jarska — bogata w potas),
- **regeneracja** (wytwarzanie de novo) — wiąże się z wydalaniem jonów amonowych, ale również fosforanów.

Reabsorpcja wodorowęglanów — w ciągu doby przesącza się około 4000–4500 mmol wodorowęglanów, które ulegają reabsorpcji w [2]:

- cewce proksymalnej — 80%,
- ramieniu wstępującym pętli Henlego — 15%,
- kanaliku zbiorczym — 5%,

Czynniki zwiększające reabsorpcję wodorowęglanów to:

- hipowolemia (Ang II),
- hipokalemia,

- kwasica,
- hiperkapnia,
- hiperaldosteronizm

Natomiast reabsorpcja wodorowęglanów zmniejsza się w:

- hiperwolemii,
- zasadowicy,
- hipokapni,
- hipoaldosteronizmie,
- nadczynności przytarczyc.

Udział wodorowęglanów w usuwaniu jonów wodorowych przedstawiono na rycinie 1 [3].

Sekrecja jonów wodorowych — w postaci diwodorofosforanów lub jonów amonowych wiąże się bezpośrednio z regeneracją wodorowęglanów — jeden wydany jon wodorowy = jeden zregenerowany jon wodorowęglanowy. Wydalanie zwiększonej liczby jonów wodorowych wymaga zwiększonej amoniogenezy — nerkowego uwalniania amoniaku z glutaminy. Amoniogeneza jest procesem regulowanym [2, 3]:

- nerkowy wychwyty glutaminy — hipokalemia oraz kwasica — zwiększają, hiperkalemia — zmniejsza,
- enzymy regulatorowe — glutaminaza i karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (pozwala na wykorzystanie szkieletu węglowego glutaminy — alfa-keto-glutaranu w procesie nerkowej glukoneogenezy) są stymulowane przez kwasicę i glukagon.

DIAGNOSTYKA KWASICY CEWKOWEJ

Przy podejrzeniu kwasicy cewkowej powinno się wykonać następujące badania laboratoryjne [4]:

- gazometria,
- jonogram,
- pH moczu w warunkach podstawowych i po furosemidzie,
- wydalanie jonów z moczem,
- osmolarność moczu,
- wydalanie jonów amonowych z moczem,
- wydalanie cytrynianów z moczem, oraz na podstawie badań laboratoryjnych obliczyć:

- lukę anionową w osoczu

$\text{LA (AG)} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$
4–12 mEq/l

- lukę anionową w moczu

$\text{LAM (UAG)} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$ ujemna!

- lukę osmolarną w moczu

$\text{LOM (UOG)} = \text{Uosm} - (2[\text{Na}^+ + \text{K}^+] + \text{mocz-} \\ \text{nik}/5,6 + \text{glukoza}/18) > 100 \text{ mmol/l}$

- frakcyjne wydalanie wodorowęglanów

Tabela 1. Różnicowanie kwasic cewkowych (RTA) [4]

Parametr	RTA 1	RTA 2	RTA 4
Kalemia	Niska	Niska	Wysoka
GFR	Prawidłowe	Prawidłowe	Obniżone
pH moczu	Wysokie	Niskie	Niskie lub wysokie
HCO ₃ ⁻ w osoczu	10–20 mmol/l	16–18 mmol/l	16–22 mmol/l
pCO ₂ w moczu	< 40 mm Hg	< 40 mm Hg	> 70 mm Hg
Cytryniany w moczu	Niskie	Wysokie	Niskie
Zespół Fanconi	Nie występuje	Może występować	Nie występuje

Tabela 2. Przyczyny wrodzonej kwasicy dystalnej (RTA 1) [5–9]

RTA 1	Objawy	Białko z defektem	Gen
AD RTA 1	RTA 1 + zmiany kostne (krzywica)	AE 1	SLC4A1
AR RTA 1	RTA 1	H ⁺ -ATPaza (A4)	ATP6V0A4
AR RTA 1	RTA 1 (Azjaci)	AE 1	SLC4A1
AR RTA 1 z głuchotą	RTA 1	H ⁺ -ATPaza (B1)	ATP6V1B1
AR RTA 1 z późną głuchotą	RTA 1	H ⁺ -ATPaza (A4)	ATP6V0A4
? RTA 1 z osteopetrozą	RTA 1	CA(II)	CA2

AD — dziedziczenie autosomalne dominujące, AR — dziedziczenie autosomalne recesywne

Tabela 3. Przyczyny wrodzonej kwasicy proksymalnej (RTA 2) [5–8, 10–13]

RTA 2	Objawy	Białko z defektem	Gen
AR RTA 2 ze zmianami ocznymi	RTA 2 z zaćmą, jaskrą i keratopatią	NBC 1	SLC4A4
AR RTA 2 z osteopetrozą i zmianami w mózgu	RTA 2, niedorozwój umysłowy, zwapnienia	CA(II)	CA2
AD RTA 2 z zaburzeniami wzrostu	RTA 2, zaburzenia wzrostu	NHE-3	SLC9A3

►► Nabyte kwasice cewkowe występują znacznie częściej niż wrodzone◄◄

- mutacja WNK1 i WNK4 prowadzi do wzrostu liczby neutralnych transporterów NaCl (NCCT) — **transport NaCl zamiast wymiany Na⁺/K⁺, H⁺**,
 - WNK1,
 - WNK2.

— leki i toksyny:

- amfoterycyna B,
- toluen („wąchacze”),

— choroby ze zwapnieniem nerek:

- nadczynność przytarczyc,
- inne hiperkalciurie,

— uszkodzenie cewek:

- nefropatia zaporowa,
- nerka przeszczepiona.

Przyczyny nabytej RTA 2:

— inhibitory anhidrazy węglanowej,

- acetozalamid,
- sulfanilamid,
- topiramid,

— inne leki i toksyny:

- gentamycyna,
- tetracykliny („przedatowane”),
- sole metali ciężkich (Pb, Cd, Hg),

— neo-dysproteinemie:

- nerka szpiczakowa,
- choroba depozytowa łańcuchów lekkich,

NABYTE KWASICE CEWKOWE

Nabyte kwasice cewkowe występują znacznie częściej niż wrodzone — nie zawsze mamy świadomość, że mogą być tak częste oraz że mogą mieć tak wiele przyczyn. Najczęstsze przyczyny nabytych kwasic cewkowych można ująć w następujących grupach [4, 16–19]:

Przyczyny nabytej RTA 1:

— choroby autoimmunologiczne:

- zespół Sjögrena (3% populacji!),
- toczeń (SLE, *systemic lupus erythematosus*),
- hipergammaglobulinemia,
- marskość żółciowa pierwotna,

- uszkodzenie cewek:
 - nefropatia bałkańska,
 - odrzucanie przeszczepionej nerki!

Przyczyny nabytej RTA 4:

- hipoaldosteronizm hiporeninowy:
 - cukrzyca,
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne,
 - inhibitory kalcyneuryny,
 - beta-adrenolityki,
- hipoaldosteronizm hiperreninowy:
 - inhibitory konwertazy,
 - leki blokujące receptor dla Ang II,
 - heparyna,
 - ketokonazol,
- dysfunkcja kanalików zbiorczych:
 - spironolakton, eplerenon,
 - triamteren,
 - amilorid,
 - trimetoprim,
 - pentamidyna,
 - zapalenia cewkowo-śródmiąższowe.

LECZENIE KWASIC CEWKOWYCH

Leczenie przyczynowe — usunięcie czynników wywołujących możliwe jest tylko w przypadku niektórych (np. polekowych!) wtórnych kwasic cewkowych. Poza postępowaniem przyczynowym, leczenie kwasic cewkowych polega przede wszystkim na korekcji zaburzeń wodno-elektrolitowych i uzupełnianiu wodorowęglanów (jeszcze raz „litania do św. Izy”!) [4].

Leczenie RTA 1 — kwasicy cewkowej dystrybucyjnej:

- najpierw uzupełnianie potasu do kaleмии > 3,6 mmol/l,
- wodorowęglany w dawce 1–2 mmol/kg mc./dobę,

- furosemid + fludrokortyzon — dawki „miareczkować”!

Rozpoczynamy od uzupełniania potasu, gdyż korekcja kwasicy nasila hipokalemię! Potas najlepiej uzupełniać doustnie w postaci cytrynianu potasu, który alkalizuje i łagodzi hipocitraturię.

Leczenie RTA 2 — kwasicy cewkowej proksymalnej:

- najpierw uzupełnianie potasu do kaleмии > 3,6 mmol/l,
- wodorowęglany w dawce 5–15 mmol/kg mc./dobę!
- spironolakton (?) — „miareczkować”!
- pochodne witaminy D.

Leczenie RTA 4 — pseudohipoaldosteronizmu:

Jeżeli przyczyną jest defekt receptora dla mineralokortykoidów, to najlepiej stosować **karbenoksolon**, **kwasy glicyryzowy** (lukrecja) — inhibitory dehydrogenazy 11-beta-hydroksysteroidów, co prowadzi do zwiększenia dostępności mineralokortykoidów w nerce.

Poza tym (pozostałe typy) stosuje się:

- ograniczenie podaży potasu — hiperkalemia hamuje amoniogenezę i tym samym zmniejsza wydalanie jonów wodorowych w postaci jonów amonowych;
- wodorowęglany w dawce 0,5–1 mmol/kg mc./dobę;
- diuretyki.

Leczenie kwasic cewkowych jest uciążliwe dla pacjenta ze względu na konieczność przyjmowania dużych dawek wodorowęglanów — najczęściej w leczeniu RTA — kwasicy cewkowej proksymalnej, stąd tak ważny jest wybór odpowiedniej formy galenowej wodorowęglanu sodowego.

▶▶Rozpoczynamy od uzupełniania potasu, gdyż korekcja kwasicy nasila hipokalemię◀◀

▶▶Leczenie kwasic cewkowych jest uciążliwe dla pacjenta ze względu na konieczność przyjmowania dużych dawek wodorowęglanów◀◀

STRESZCZENIE

Kwasice cewkowe (RTA) są hiperchloremicznymi kwasicami metabolicznymi z prawidłową luką anionową w osoczu i prawidłowym lub nieznacznie obniżonym przesączaniem kłębuszkowym. Wrodzone kwasice cewkowe są rzadkie. W ostatnich latach odkryto szereg mutacji związanych z RTA. Izolowane nabyte kwasice cewkowe (znacznie częstsze niż wrodzone) spowo-

dowane są niektórymi lekami lub toksynami, chorobami autoimmunologicznymi, bądź występują w przeszczepionej nerce. Mimo powszechnego występowania nabytych kwasic cewkowych, nic nie zmieniło się w ich leczeniu. Nadal leczenie polega na korekcji zaburzeń elektrolitowych i uzupełnianiu wodorowęglanów.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 99–104

Słowa kluczowe: kwasica, kwasica hiperchloremiczna, kwasica cewkowa

1. Demigne C., Sabboh H., Puel C., Remesy C., Coxam V. Organic anions and potassium salts in nutrition and metabolism. *Nutr. Res. Rev.* 2004; 17: 249–258.
2. Stanton B.A., Koeppen B.M. *The kidney*. W: Berne R.M., Levy M.N. (red.). *Physiology*, Mosby, St. Louis 1998, 763.
3. Fry A.C., Karet F.E. Inherited renal acidoses. *Physiology* 2007; 22: 202–211.
4. Palmer B.F., Alpern R.J. *Metabolic acidosis*. W: Floege J., Johnson R. J., Feehally J. (red.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. Elsevier Saunders, St. Louis 2010; 155.
5. Laing C.M., Toye A.M., Capasso G., Unwin R.J. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2005; 37: 1151–1161.
6. Pereira P.C.B., Miranda D.M., Oliveira E.A., Simoes e Silva A.C. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Current Genomics* 2009; 10: 51–59.
7. Soriano J.R. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2160–2170.
8. Karet F. Inherited distal renal tubular acidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2178–2184.
9. Borthwick K.J., Karet F.E. Inherited disorders of the H⁺-AT-Pase. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 563–568.
10. Fry A.C., Karet F.E. Inherited renal acidoses. *Physiology* 2007; 22: 202–211.
11. Dinour D., Chang M.H., Satoh J. i wsp. A novel missense mutation in the sodium bicarbonate cotransporter (NBCe1/SLC4A4) causes proximal tubular acidosis and glaucoma through ion transport defects. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 52238–52246.
12. Alper S.L. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64: 899–923.
13. Igarashi T., Sekine T., Inatomi J., Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2171–2177.
14. Gross P., Meye C. Proximal RTA: Are all the charts completed yet? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1101–1102.
15. Hanukoglu A. Type 1 pseudohypaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 936–944.
16. Wilson F.H., Disse-Nicodeme S., Choate K.A. i wsp. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1007–1112.
17. Ambuhl P.M. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 379–387.
18. Malik S.I., Naqvi R., Ahmed E., Zafar M.N. Prevalence and risk factors of renal tubular acidosis after kidney transplantation. *J. Pak. Med. Assoc.* 2011; 61: 23–27.
19. Mirza N., Marson A.G., Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68: 655–661.