

# Kwasice cewkowe

Steven Alan Ringer, MD, PhD

Divisions of Newborn Medicine,  
Brigham and Women's Hospital,  
Children's Hospital Boston,  
Harvard Medical School,  
Boston, Mass.

## Streszczenie

Kwasica cewkowa (renal tubular acidosis, RTA) jest klasycznie definiowana jako kwasica hiperchloremiczna z prawidłową luką anionową, bez upośledzenia filtracji kłębuszkowej. Istnieją trzy typy RTA: kwasica dystalna, proksymalna i hiperkaliemiczna, a można je rozpoznać dzięki ich cechom klinicznym i laboratoryjnym. Leczenie jest różne i zależy od typu RTA. Prezentacja przypadku ilustruje logiczny przebieg postępowania diagnostycznego i leczniczego.

## Cele:

Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Określić trzy typy RTA.
2. Wyjaśnić różnice między trzema typami RTA w zakresie wyników badań laboratoryjnych i cech klinicznych.

## Wprowadzenie

Kwasicę metaboliczną spowodowaną zaburzoną nerkową regulacją równowagi kwasowo-zasadowej określa się terminem kwasicy cewkowej (renal tubular acidosis, RTA). U podstawy każdego z typów RTA, rozróżnianych na podstawie lokalizacji defektu w nerce, może leżeć wiele różnych przyczyn. Jeden z typów został zilustrowany następującym przypadkiem.

## Przypadek kliniczny

Noworodek płci męskiej o masie ciała 1250 g urodzony w 31 tygodniu ciąży przez 26-letnią matkę z C2 P1 (obecny 2). Matczyzna grupa krwi: 0+, przesiewowe badania prenatalne ujemne, poza wynikiem posiewu w kierunku *Streptococcus* grupy B, który był nieznan w chwili porodu. Na 36 h przed porodem doszło do pęknięcia pęcherza płodowego, ale bez innych objawów porodu przedwczesnego. Matce podano betametazon oraz profilaktyczną antybiotykoterapię. W dniu przyjęcia pojawiła się u niej gorączka do 38,3 °C i skurcze macicy. Obserwowano przemijające okresy tachykardii płodu i budzący niepokój zapis KTG. Rozwarcie szyjki macicy postępowało do samoistnego porodu drogami natury. Dziecko początkowo krzyczało, potem jednak wystąpił bezdech wymagający intubacji i wentylacji dodatnim ciśnieniem. Ocena w skali Apgar wynosiła odpowiednio 6 i 8 punktów w 1 i 5 minucie życia.

Początkowa adaptacja noworodka była powikłana zespołem zaburzeń oddychania wymagającym podania surfaktantu i mechanicznej wentylacji przez 2 dni, profilaktycznej antybiotykoterapii o szerokim zakresie działania (przerwanej po 2 dobach z braku wzrostu bakterii w posiewie krwi) oraz hiperbilirubinemią odpowiadającą na fototerapię. W 3 dobie po urodzeniu rozpoczęto karmienie, które planowano powoli zwiększać. W 4 dniu pielęgniarka zwróciła uwagę na wzdęcie brzuszka i mniejszą aktywność dziecka, zauważyła też, że epizody bezdechów i bradykardii wydawały się bardziej nasilone. Wartości elektrolitów w surowicy były następujące: sód 136 mEq/l (136 mmol/l), potas 4 mEq/l (4 mmol/l), chlor 109 mEq/l (109 mmol/l), wodorowęglany 15 mEq/l (15 mmol/l). Z powodu małego stężenia wodorowęglanów wykonano badanie gazometryczne. Wartość pH wynosiła 7,2, PCO<sub>2</sub> 40 mm Hg, a wodorowęglanów 15 mEq/l (15 mmol/l). Badanie moczu wykazało pH 7,6, bez obecności białka czy glukozy. Przerwano żywienie doustne i wznowiono antybiotykoterapię, mimo że leukocytoza, rozmaz krwi

Dr Ringer deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

*i hematokryt pozostawały w granicach normy. Wykonane kilkakrotnie RTG brzucha również wydawały się prawidłowe. Powtórne badanie gazometryczne wykazało pH 7,27, PCO<sub>2</sub> 43 mm Hg, wodorowęglany 17 mEq/l (17 mmol/l). Powtórny pomiar elektrolitów: sód 139 mEq/l (139 mmol/l), potas 4,1 mEq/l (4,1 mmol/l), chlor 108 mEq/l (108 mmol/l), wodorowęglany 17 mEq/l (17 mmol/l). Z powodu utrzymywania się kwasicy metabolicznej kontynuowano podaż antybiotyków, ale nie uzyskano dodatniego posiewu krwi, a stan kliniczny dziecka się poprawił. Rozpoczęto ponownie karmienie i było ono dobrze tolerowane. W pomiarach stężeń elektrolitów nadal stwierdzano wartości wodorowęglanów między 16 a 18 mEq/l (16 a 18 mmol/l), które normalizowały się przy stopniowo zwiększanej doustnej podaży zasad. Badanie przesiewowe w kierunku chorób metabolicznych oraz przecięmiączkowe badanie ultrasonograficzne były prawidłowe. Dziecko tolerowało zwiększanie porcji pożywienia, przybierało na wadze i w czasie dalszego pobytu w szpitalu nie wydarzyło się już nic istotnego.*

## Omówienie

Kwasica metaboliczna stanowi problem w przypadku wcześniaków zarówno z powodu jej wpływu na metabolizm tkankowy, jak i bycia wykładnikiem wielu leżących u jej podłoża patologii. Może być wyrazem zmniejszonej perfuzji tkankowej lub martwicy związanych z zakażeniem, słabego rzutu serca lub niedokrwienia i często jest pierwszą oznaką pojawiającego się problemu. W opisanym przypadku kwasicę metaboliczną stwierdzono u noworodka, u którego wyraźnie nasiliły się epizody bezdechów/bradykardii i możliwego wzdęcia brzucha zaraz po rozpoczęciu zwiększania karmienia. Te objawy wzmogły czujność i wzbudziły podejrzenie, że być może rozwija się zakażenie lub martwicze zapalenie jelit, w związku z czym podjęto odpowiednie kroki, aby ocenić dziecko pod kątem tych zaburzeń i leczyć profilaktycznie do czasu ich wykluczenia. Dziecko miało się dobrze i ustalono, że kwasica metaboliczna była związana ze zwiększoną nerkową utratą wodorowęglanów, co korygowano przez odpowiednie leczenie alkalizujące (4,5 mEq/kg/24 h wodorowęglanów).

Obraz jest spójny dla RTA, klasycznie definiowanej jako kwasica hiperchloremiczna z prawidłową luką anionową, bez upośledzenia filtracji kłębuszkowej. RTA może być spowodowana zarówno przez upośledzone nerkowe zwrotne wchłanianie jonów wodorowęglanowych (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), jak i przez zaburzone zakwaszanie moczu/zaburzone wydalanie jonów wodorowych (H<sup>+</sup>). Rozróżnia się trzy typy RTA, nazwane zgodnie z umiejscowieniem nieprawidłowości w odcinku kanałika nerkowego lub najbardziej typowymi cechami: typ I (dystalna), typ II (proksymalna) i typ IV (hiperkaliemiczna). Starsza taksonomia obejmowała też typ III, który obecnie uważa się za kombinację typów

I i II. Dlatego nie używa się już tej nazwy. Zrozumienie tych typów i ich różnicowanie wymaga krótkiego przypomnienia prawidłowej zdolności utrzymywania równowagi kwasowo-zasadowej w nerce.

## Nerkowa równowaga kwasowo-zasadowa

Nerkowe wydalanie kwasów i utrzymywanie prawidłowego pH zależy od odzyskiwania przez nerki w kanałiku bliższym przefiltrowanego HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i od wydzielania kwasu netto w cewce zbiorczej. W prawidłowo funkcjonującej nerce HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrowany jest w kłębuszku, a kanałik proksymalny jest miejscem prawie całkowitego (80-90%) jego zwrotnego wchłaniania. Reabsorbcja zachodzi pośrednio, zaczynając od połączenia HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i H<sup>+</sup> w świetle kanałika (katalizowanego przez anhidrazę węglanową IV [CA IV], która jest związana z częścią luminalną błony komórkowej) przez co powstaje dwutlenek węgla (CO<sub>2</sub>) i woda (H<sub>2</sub>O). Dwutlenek węgla przenika natychmiast do komórek cewkowych, gdzie anhidraza węglanowa II [CA II], obecna w obrębie tych komórek, katalizuje syntezę CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O, doprowadzając do powstania H<sup>+</sup> i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Wodorowęglan jest transportowany do krwi łącznie z sodem przez kotransporter Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-NBC1.

Jon H<sup>+</sup> powstający w tej reakcji jest wydzielany do światła kanałika przez wymiennik Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> zlokalizowany w części luminalnej błony komórkowej. ATP-aza Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> obecna w części podstawno-bocznej błony komórkowej wytwarza konieczny do wymiany gradient sodowy. Wstępny proces w odcinku proksymalnym powoduje wchłanianie samego HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, natomiast wydzielanie jonów H<sup>+</sup> netto zachodzi w ilości minimalnej, jeśli w ogóle.

Kanałik dystalny, a szczególnie komórka wtrącona α, jest miejscem prawie całkowitego wydalania samego kwasu. CA II w tych komórkach katalizuje powstawanie HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> i H<sup>+</sup> z CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O. Jony wodorowe są pompowane do światła kanałika dystalnego przez ATP-azę H<sup>+</sup>, gdzie są buforowane przez łączenie z fosforanem oraz z amoniakiem (NH<sub>3</sub>), tworząc w tej reakcji jon amonowy (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). NH<sub>4</sub><sup>+</sup> przechodzi do światła kanałika, częściowo dzięki aktywnemu transportowi wewnątrzkomórkowego NH<sub>4</sub><sup>+</sup> przez kotransporter Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-NKCC1. Większość NH<sub>3</sub> przechodzi natomiast do światła cewek w drodze dyfuzji z komórek rdzeniowej tkanki śródmiąższowej. Dyfuzja następuje po dysocjacji wewnątrzkomórkowego NH<sub>4</sub><sup>+</sup> do H<sup>+</sup> i NH<sub>3</sub> i aktywnym transporcie H<sup>+</sup>. Zaraz w świetle kanałika NH<sub>3</sub> łączy się ponownie z kwasem i tworzy NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Ten proces wytwarza gradient stężeń NH<sub>3</sub> do światła kanałika, który zależy od wydzielania kwasu. Jeśli jakieś zaburzenie zmniejsza dystalne wydzielanie kwasu, może dojść do jednoczesnego zmniejszenia wydalania amoniaku.

Rola innych transporterów i mechanizmów, których funkcję w wydzielaniu kwasu wykazano u zwierząt, w przypadku ludzi jest niejasna. Na przykład mutacje w obrębie transportera chloru CLCNKB zakłócają wymianę chlor-

-wodorowęglany w typie III zespołu Barttera, który powoduje zasadowicę metaboliczną.

## Kwasice cewkowe

Każdy z trzech typów kwasicy cewkowej może być spowodowany przez pierwotne uszkodzenie genetyczne lub być związany z inną genetyczną lub nabytą chorobą.

### TYP I (DYSTALNY)

Typ I (dystalny) kwasicy cewkowej spowodowany jest zmniejszonym wydzielaniem w cewce dystalnej. Typowo objawia się hipokalemią, ponieważ potas tracony jest z moczem na drodze wymiany kationowej na wodór. Dochodzi do hipocitraturii, gdyż zwrotne wchłanianie cytrynianów jest nasilone w celu zwiększenia syntezy wodorowęglanów, a jednocześnie dochodzi do zwiększenia wydalania wapnia w moczu. Przyczyna hiperkalciurii nie jest zupełnie jasna, ale najprawdopodobniej wynika z nasilenia uwalniania wapnia z kości jako bufora, zmniejszenia ekspresji białek transportujących wapń w nerkach i dużej podaży sodu do kanalika dystalnego, co przyczynia się do zwiększonego wydalania wapnia. Wynikiem podwyższenia pH i zwiększenia stężenia wapnia w moczu są, obserwowane często, wapnica i kamica nerek.

Na rozpoznanie RTA typu I wskazują wysokie pH moczu (>5,5) w warunkach hiperchloremicznej kwasicy metabolicznej z prawidłową luką anionową. Objawami klinicznymi mogą być: letarg, wymioty i odwodnienie. W niektórych przypadkach pH krwi jest prawidłowe lub bliskie normy, co utrudnia ustalenie rozpoznania. Wówczas powinno się wykonać doustne obciążenie kwasami (przy użyciu chlorku amonu lub furosemidu/fludrokortyzonu) i jeśli pH moczu pozostanie powyżej 5,5, można ustalić rozpoznanie.

Pośród przypadków o pierwotnym podłożu genetycznym wyróżnia się dwie formy o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym, wiążące się z utratą słuchu. Jedna z nich ujawnia się w okresie niemowlęcym, inna później. Wrodzone kwasice cewkowe z objawami w okresie niemowlęcym są spowodowane mutacją genów kodujących dla podjednostek ATP-azy  $H^+$  w komórkach cewki dystalnej. Autosomalnie dominująca forma kwasicy cewkowej typu I i forma recesywna niezwiązana z utratą słuchu ujawniają się w późniejszym dzieciństwie i w dorosłym życiu. Zidentyfikowane zaburzenia genetyczne w tych chorobach obejmują różne mutacje w genach kodujących dla wymienników chlorowo-wodorowęglanowych komórek wtrąconych  $\alpha$ .

Typ I RTA leczony jest z powodzeniem małymi dawkami zasad (wodorowęglanów), w zakresie 1-3 mEq/kg/24 h. Taka terapia wyrównuje zwykle kwasicę metaboliczną i zatrzymuje postęp utraty wapnia z kości, nie ma natomiast wpływu na utratę słuchu. W typach nabytych do poprawy prowadzić może usunięcie leżącej u ich podstawy przyczyny lub zaprzestanie podawania leku wywołującego zaburzenie.

### TYP II (PROKSYMALNY)

Typ II (proksymalny) RTA spowodowany jest obniżonym progiem wchłaniania zwrotnego wodorowęglanów w kanaliku proksymalnym do 15 mEq/l (15 mmol/l). W tej grupie zaburzeń powyżej tego progu resorpcja nie zachodzi, a ponieważ w normalnych warunkach wodorowęglany są najpierw prawie w całości filtrowane, a następnie odzyskiwane, defekt powoduje ich znaczną utratę z moczem. Rozpoznanie można ustalić, mierząc pH moczu, które w typie II RTA jest nieadekwatnie wysokie (często 7,6 i więcej, a rzadko mniej niż 7,0) w warunkach kwasicy metabolicznej. Jeżeli wartości wodorowęglanów w surowicy spadają poniżej 14-15 mEq/l (14-15 mmol/l), próg resorpcji zostaje przekroczony i nerki zaczynają wytwarzać kwaśny mocz. To sprawia, że proksymalna kwasica cewkowa jest formą łagodniejszą niż kwasica dystalna (typu I).

Pierwotna RTA jest rzadkim zaburzeniem, które może być dziedziczone autosomalnie dominująco lub autosomalnie recesywnie. Forma autosomalna recesywna wiąże się zwykle z problemami ocznymi, niskim wzrostem, defektami szkliwa zębego i deficytem intelektualnym. Spowodowana jest jedną z wielu mutacji w transporterze sodowo-wodorowęglanowym. O formie autosomalnej dominującej donoszono w jednej rodzinie, ale podłoże genetyczne nie zostało dotąd określone.

Proksymalna RTA ujawnia się częściej jako element zespołu Fanconiego, charakteryzującego się nerkową utratą sodu, potasu, glukozy, fosforu i aminokwasów. Ten obraz jest częścią wielu wrodzonych błędów metabolizmu, m.in. cystynozy, tyreozynemii, galaktozemii, choroby Wilsona i wrodzonej nietolerancji fruktozy.

Typ II RTA może się pojawić jako przemijający problem rozwojowy u noworodków i małych niemowląt. Zazwyczaj donoszone noworodki mają łagodną kwasicę cewkową, ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy rzędu 20-24 mEq/l (20-24 mmol/l), a wcześniaki nawet rzędu 15 mEq/l (15 mmol/l). Taka przemijająca niewydolność w zakresie resorpcji wodorowęglanów ustępuje zwykle stopniowo w niemowlęctwie, choć w niektórych przypadkach donoszono o opóźnieniu dojrzewania pod tym względem nawet do 6 lat.

Leczenie typu II RTA obejmuje podawanie zasad, ale w odróżnieniu od typu I zapotrzebowanie często jest znacznie większe, 10 mEq/kg/24 h lub więcej, wyznaczane tak, aby wyrównać kwasicę. Dodatkowe leczenie lub zmiany w diecie zależą od towarzyszącej choroby metabolicznej.

### TYP IV (HIPERKALIEMICZNY)

Typ IV (hiperkaliemiczny) RTA wynika z nieprawidłowego wytwarzania amoniaku jako rezultatu hiperkalemii wywołanej wewnątrzkomórkową kwasicą. Do najczęstszych przyczyn genetycznych należy pseudohipoadosteronizm (PHA) typu I i II. Typ I PHA pojawia się w formach: autosomalnej dominującej, autosomalnej recesywnie i sporadycznej, a wszystkie są spowodowane mutacjami

w receptorze mineralokortykosteroidowym lub nabłonkowym kanale sodowym. Te błędy powodują znaczną natriurę i towarzyszącą retencję potasu i wodoru, które powodują bezpośrednio hiperkaliemiczną kwasicę metaboliczną. Typ II PHA jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalnie dominująco, spowodowanym opornością na aldosteron, która wyraża się jako nadciśnienie i hiperkaliemiczna RTA. Dziedziczny typ IV RTA może także wynikać z innych zaburzeń w wytwarzaniu mineralokortykosteroidów lub licznych innych chorób, które zakłócają wytwarzanie aldosteronu, chociaż większość z nich ujawnia się dopiero w wieku dorosłym. U noworodka hiperkaliemiczna RTA może być wynikiem takich zaburzeń, jak wrodzony przerost lub uszkodzenie, lub zniszczenie nadnerczy z innej przyczyny.

Obraz kliniczny tego typu RTA prawie zawsze obejmuje objawy wywołane przez hiperkaliemię i odwodnienie. Leczenie początkowo koncentruje się na doraźnym wyrównywaniu hiperkaliemii z zastosowaniem wapnia, insuliny z glukozą, diuretyków i ewentualnie żywic wiążących potas. Dodatkowe składowe leczenie obejmują substytucyjne podawanie mineralokortykosteroidów, o ile są wskazania, oraz suplementację zasad, jeśli konieczne jest wyrównanie kwasicy metabolicznej. Takie leczenie zwykle koryguje wtórny defekt wytwarzania amoniaku, podczas gdy prawidłowe szlaki metaboliczne powracają zaraz po znormalizowaniu się pH.

## Podsumowanie

Opisany przypadek ilustruje często spotykaną łagodną formę kwasicy cewkowej typu II, czyli proksymalną, zależną od przemijającej niedostatecznej dojrzałości w zakresie zwrotnego wchłaniania wodorowęglanów. Jeśli stwierdza się kwasicę metaboliczną, należy koniecznie ocenić dziecko pod kątem innych patologii mogących być jej przyczyną. W przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie do czasu wyjaśnienia, czy nie jest to zakażenie lub martwicze zapalenie jelit, właściwe jest zastosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii. Jako przyczynę kwasicy należy też wykluczyć niedokrwistość i krwawienie wewnętrzczaszkowe. W opisanym przypadku wstępna ocena dziecka pozwoliła na rozpoznanie kwasicy hiperchloremicznej z prawidłową luką anionową, co zgodnie z definicją oznacza RTA. Ta informacja, łącznie z szybką normalizacją stanu klinicznego, powinna uspokoić personel, gdyż z dużym

prawdopodobieństwem wyklucza zakażenie, niedokrwienie tkanek czy zaburzenia powodujące zmniejszenie rzutu serca. Następnym krokiem musi obejmować dokładniejszą ocenę RTA, co zaczyna się od określenia jej typu. Typy I i IV RTA wykluczono dzięki wynikom badań laboratoryjnych, spośród których kluczowy jest zasadowy odczyn moczu (pH 7,6), mimo kwasicy metabolicznej, i prawidłowe lub mieszczące się w dolnych granicach normy stężenie potasu. Poważniejsze formy RTA typu II i możliwe związane z nimi choroby lub wrodzone błędy metaboliczne były mało prawdopodobne w świetle prawidłowych wyników noworodkowych testów przesiewowych, braku oznak zespołu Fanconiego i, w końcu, łagodnego przebiegu klinicznego. Przebieg kliniczny, łatwość wyrównania kwasicy dzięki zastosowaniu umiarkowanych ilości zasad oraz wiedza, że istnieje wśród wcześniaków taki problem związany z niedojrzałością, przyczyniły się do ustalenia rozpoznania.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 11, No. 5, May 2010, p. e252: Renal Tubular Acidosis wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Zalecane piśmiennictwo

- Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al. Mutation in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet.* 1996; 12:248–253
- Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidosis. *Physiology.* 2007;22:202–211
- Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:251–254
- Laing CM, Toye AM, Caposso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: development in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1151–1161
- Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: renal tubular acidosis—a physicochemical approach. *Crit Care.* 2005;9:573–580
- Rocher LL, Tannen RL. The clinical spectrum of renal tubular acidosis. *Annu Rev Med.* 1986;37:319–331
- Rodriguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:1121–1124



## Komentarz



Dr hab. n. med. Przemysław Sikora,  
Klinika Nefrologii Dziecięcej UM w Lublinie

**K**wasice cewkowe stanowią stosunkowo rzadko występującą grupę chorób. Mogą być wrodzone bądź nabyte, a ich objawy są dowodem na wiodącą rolę nerek w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej, a szczególnie na ich udział w „odkwaszaniu” organizmu. Rozpoznanie tych chorób stanowi zazwyczaj zaskoczenie i może być trudne, z uwagi na niecharakterystyczne objawy, zwłaszcza u najmłodszych dzieci. Należą do nich m.in. zaburzenia wzrastania, poliuria, skłonność do odwodnienia, nudności, wymioty, osłabienie, wiotkość mięśniowa, nefrokalcynoza i kamica nerkowa. Nierzadko stan dziecka może być poważny i sugerować ciężkie zakażenie bądź posocznicę. Stąd też publikacje poświęcone tej grupie chorób, zwłaszcza oparte na przykładach, stanowią istotną pomoc dla klinicyстів, w tym pediatrów różnych specjalności. Służy temu również komentowany artykuł dr. Ringera, który został napisany z perspektywy doświadczeń neonatologa. W mojej opinii zawiera on jednak wiele niejasności i niedomówień mogących budzić wątpliwości u czytelników, co wymaga dłuższego komentarza.

Sposób przedstawienia przez autora artykułu podstaw fizjologicznych mechanizmów służących utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej wydaje się niezbyt klarowny i może utrudniać ich zrozumienie. Dotyczy to szczególnie roli amoniaku i buforu fosforanowego w wydalaniu jonu wodorowego. Warto w uproszczeniu wyjaśnić, że pierwszy z nich powstaje w komórkach proksymalnych cewek nerkowych w wyniku metabolizmu glutaminy i jest tam wydzielany jako jon amonowy ( $\text{NH}_4^+$ ) do światła cewek, głównie przez wspomniany w artykule wymiennik  $\text{NHE3}$ . Następnie podlega reabsorpcji do tkanki śródmiąższowej rdzenia nerki w obrębie grubej części wstępującego ramienia pętli Henlego przede wszystkim za pośrednictwem kotransportera  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  ( $\text{NKCC2}$ ), aby ostatecznie zostać wydzielony jako amoniak do światła cewek zbiorczych, gdzie staje się akceptorem jonów  $\text{H}^+$ , tworząc jon  $\text{NH}_4^+$ . Bufor fosforanowy ( $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) jest drugim z kolei akceptorem jonów wodorowych w obrębie światła cewek zbiorczych. Ilość wydanych jonów  $\text{H}^+$  jako  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  określana jest jako tzw. kwasność miareczkowa, gdyż można ją obliczyć, miareczkując mocz zasadą do osiągnięcia pH osocza. Jak wspomniano w artykule, jony  $\text{H}^+$  są generowane w obrębie komórek wtrąconych  $\alpha$  cewek dystalnych przy udziale  $\text{CA II}$

i są wydzielane do światła cewek przy udziale ATP-azy  $\text{H}^+$ . Mechanizmy te mogą wydawać się skomplikowane, stąd niewątpliwym ułatwieniem w ich zrozumieniu byłoby umieszczenie przez autora artykułu stosownych rycin. Dlatego w razie niejasności warto sięgnąć do polecanego poniżej piśmiennictwa.

Jak wynika z definicji kwasic cewkowych przedstawionej w komentowanym artykule, cechą charakterystyczną kwasic cewkowych jest, oprócz hiperchloremii, prawidłowa wartość tzw. luki anionowej. Jej pomiaru dokonuje się na podstawie parametrów surowicy krwi [ $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ ], a jej prawidłowa wartość wynosi 8-16 mmol/l. Przy okazji warto przypomnieć, że podwyższone wartości luki anionowej w surowicy stwierdza się w przebiegu wielu kwasic metabolicznych, w tym ketonowej, mleczanowej, innych kwasic organicznych, zatruc salicylanami, glikolem etylenowym, metanolem, paraaldehydem, a także w mocznicy. W diagnostyce kwasic cewkowych przydatne jest również oznaczenie luki anionowej w moczu, obliczanej jako różnica między sumą stężeń sodu i potasu a stężeniem chloru w moczu ( $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ ). Świadczy ona pośrednio o stężeniu jonu amonowego w moczu. W typie I i IV RTA ma ona wartość dodatnią (zmniejszone stężenie  $\text{NH}_4^+$ ), natomiast w typie II RTA jest zazwyczaj ujemna (prawidłowe lub zwiększone stężenie  $\text{NH}_4^+$ ). Jak pokazuje praktyka i omawiany w artykule przypadek kliniczny, podejrzenie kwasicy cewkowej jest dość proste, oparte na podstawowych badaniach biochemicznych krwi, moczu oraz badaniach obrazowych. Wstępnie powinno się jednak wykluczyć inne przyczyny kwasic hiperchloremicznych z prawidłową luką anionową w surowicy, w tym przede wszystkim powstałych wskutek utraty wodorowęglanów w przebiegu biegunki lub przez przetoki jelitowe. Na podstawie zamieszczonego w artykule opisu kwasicy cewkowej proksymalnej można odnieść mylne wrażenie, iż cechą charakterystyczną tej choroby jest wysokie pH moczu ( $>7$ ), podczas gdy taka sytuacja może wystąpić jedynie przy znacznym zwiększeniu stężenia wodorowęglanów w osoczu, powyżej cytowanego progu nerkowego, tj. 15 mmol/l. W praktyce do obojętnych i zasadowych odczynów moczu może dochodzić przy stężeniu wodorowęglanów w osoczu  $>19-20$  mmol/l (a zawsze  $>22-23$  mmol/l). W tym kontekście dziwi pH moczu u niemowlęcia opisywanego jako przykład RTA typu II, wynoszące 7,6 przy stężeniu wodorowęglanów w osoczu na po-

ziomie 15 mmol/l. Sugerowałoby to raczej dodatkowe zaburzenie zakwaszania moczu na poziomie kanalka dystalnego i klasyfikowałoby ten przypadek do wcześniej wyróżnianego i opisywanego zazwyczaj u wcześniaków tzw. III typu RTA, będącego mieszanką defektów typu I i II RTA. Reasumując, w stanie kwasicy metabolicznej w przebiegu RTA typu II (przy stężeniu wodorowęglanów  $<15$  mmol/l) pH moczu wynosi zazwyczaj  $<5,5$ , podobnie jak w kwasicy cewkowej typu IV, natomiast w typie I RTA pH moczu jest zawsze  $>5,5$ . We wstępnej diagnostyce różnicowej poszczególnych rodzajów kwasicy cewkowej istotne znaczenie ma również określenie stężenia potasu w surowicy, które jest zwykle zmniejszone lub prawidłowe w typach I i II RTA i zwiększone w typie IV RTA. Bardzo istotne znaczenie dla rozpoznania ma badanie USG nerek, dla stwierdzenia charakterystycznej dla typu I RTA nefrokalcynozy i/lub kamicy moczowej będącej następstwem zwiększonego wydalania wapnia i zmniejszonego cytrynianów, co również należy określić w przebiegu diagnostyki. Warto przy okazji zapamiętać, iż RTA typu I jest jedną z najczęstszych przyczyn nefrokalcynozy. Obecność innych zmian w moczu i surowicy sugerujących zespół Fanconiego (glikozuria, aminoacyduria, fosfaturia, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokaliemia) wskazuje na typ II RTA. Cechą różnicującą są również znaczne różnice w zapotrzebowaniu na zasady dla osiągnięcia właściwego ich stężenia w surowicy, które może przekraczać nawet 10-15 mEq/kg/24 h w typie II RTA, natomiast w typie I wystarczy zazwyczaj 1-4 mEq/kg/24 h. Ostateczne rozpoznanie poszczególnych typów kwasicy cewkowej wymaga niekiedy wykonania dodatkowych testów, w tym zakwaszania moczu po doustnym podaniu chlorku amonu (mniej swoisty jest test z furosemidem) oraz test obciążenia wodorowęglanami, co zazwyczaj przeprowadza się w ośrodkach specjalistycznych. Warto nadmienić, że testów zakwaszających nie wykonujemy, jeśli kwasicy metabolicznej (w praktyce przy stężeniu wodorowęglanów w osoczu  $<17,5$  mmol/l) towarzyszy brak maksymalnego zakwaszenia moczu, tzn. pH moczu wynosi  $>5,5$ . Wówczas diagnoza kwasicy cewkowej dystalnej (RTA typu I) jest raczej pewna.

Większość kwasicy cewkowych typu dystalnego u dzieci jest, jak to opisano w tekście, uwarunkowana genetycznie. Obecnie wyróżnia się 3 podstawowe ich typy: formę o dziedziczeniu autosomalnie dominującym (mutacje genu dla anionowego wymiennika AE1), określaną jako Ia i dwie formy o dziedziczeniu autosomal-

nie recesywnym – z (Ib) i bez (Ic) utraty słuchu. W typie Ib stwierdza się mutację dla podjednostki ATP6V1B1, a w typie Ic dla podjednostki ATP6N1B pompy protonowej w komórkach wtrąconych  $\alpha$ . Do rzadkości u dzieci należą postaci nabyte cewkowych RTA typu I, które z kolei dominują u dorosłych i są spowodowane chorobami autoimmunologicznymi, w tym zespołem Sjögrena oraz lekami, w tym amofoteracyną B.

Jak opisano w tekście artykułu, kwasica cewkowa proksymalna może mieć charakter izolowany, czego przykładem jest opisywany przypadek kliniczny, lub być składową zespołu globalnej dysfunkcji cewki proksymalnej, czyli wspomnianego powyżej zespołu Fanconiego. Oba typy zaburzeń mogą być wrodzone lub nabyte. Warto wspomnieć, iż najczęstszą przyczyną wrodzonego zespołu Fanconiego jest cystynoza, a forma nabyta tej dysfunkcji może być spowodowana lekami, w tym m.in. kwasem walproinowym, aminoglikozydami, ifosfamidem, salicylanami, rzadziej chorobami autoimmunologicznymi czy paraproteinemiami (szpiczak mnogi).

Podstawą objawowego leczenia kwasicy cewkowych jest substytucja wodorowęglanów bądź w formie wodorowęglanu sodowego (1g = 12 mEq zasad), bądź roztworu Shohla (mieszanka kwasu cytrynowego i cytrynianu sodowego), zawierającego 1 mEq zasad w 1 ml tego roztworu. Koryguje to większość zaburzeń i objawów w izolowanych postaciach RTA typu I i II, jednak uzyskanie pożądanego stężenia wodorowęglanów w osoczu (zazwyczaj  $>22$  mmol/l) w typie II jest trudne, ze względu na wspomniane wcześniej bardzo duże zapotrzebowanie na zasady. Leczenie zespołu Fanconiego jest z oczywistych względów bardziej złożone, uwzględniające chorobę podstawową, w tym np. terapię cysteaminą w cystynozie. Podobnie złożone jest leczenie typu IV RTA, którego podstawą jest podawanie fludrokortyzonu (0,1-0,3 mg/kg), korekta hiperkaliemii i substytucja zasad.

## Zalecane piśmiennictwo

- Chan JCM, Scheinman JI, Roth KS. Renal tubular acidosis. *Pediatrics in Review*. 2001;22:277-287.
- Quigley R. Renal tubular acidosis. In: *Pediatric Nephrology*. Avner ED, Hormon WE, Niaudet P, Yoshikawa (Eds). Springer, Berlin, Heidelberg 2009:979-1003.
- Rodriguez-Soriano, Vallo A. Renal tubular acidosis. *Pediatric Nephrology*. 1990;4: 268-275.
- Zawadzki J. Wrodzone i nabyte tubulopatie. W: *Nefrologia dziecięca* T1. Red. Sieniawska M, Wszyńska T. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2003:337-378.