



Caso clínico

Proteinuria en la infancia: a propósito de un caso de enfermedad de Dent

Luisa Murillo ¹, Beatriz E. Paz ¹, Jessica M. Forero-Delgadillo ^{2,3},
Alejandro Padilla-Guzmán  ⁴, Vanessa A. Ochoa Jiménez ^{2,3} y Jaime M.
Restrepo ^{2,3}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Pediatría, Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

³Servicio de Nefrología Pediátrica y trasplante, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁴Centro de Investigaciones Clínicas (CIC), Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Cómo citar: Murillo L, Paz BE, Forero-Delgadillo JM, Padilla-Guzmán A, Ochoa-Jiménez VA, Restrepo JM. Proteinuria en la infancia: a propósito de un caso de enfermedad de Dent. Rev. Colomb. Nefrol. 2023; 10(2), e639. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.2.639>

Resumen

Introducción: la proteinuria en la edad pediátrica es una entidad relativamente frecuente, la cual puede ser fisiológica o patológica. La segunda, por una alteración a nivel glomerular con pérdida de proteínas de gran tamaño o a nivel tubular, caracterizada por pérdida de proteínas de bajo peso molecular y alteraciones en la excreción de iones. Entre las enfermedades hereditarias que cursan con proteinuria tubular, se ha descrito la enfermedad de Dent, una patología ligada al cromosoma X. Esta enfermedad se manifiesta principalmente en varones, pero las mujeres pueden ser portadoras y tener manifestaciones clínicas leves de la enfermedad. La primera descripción de esta enfermedad fue hecha por Dent y Friedman en 1964. La mayoría de los casos recientemente reportados han sido en China y Alemania.

Objetivo: realizar una revisión general de la enfermedad de Dent y del enfoque diagnóstico de la proteinuria en la infancia con base en nuestro caso, para así, sospechar de esta enfermedad.

Descripción del caso: se presenta el caso de un paciente masculino sin antecedentes prenatales ni personales de importancia, quien presenta proteinuria persistente desde los primeros meses de vida y a quien, a los 7 años de edad, se le documenta la presencia de una variante ya conocida en el gen CLCN5, causante de la enfermedad de Dent tipo 1.

Recibido:

06/Jun/2022

Aceptado:

19/Dic/2022

Publicado:

15/Mar/2023

✉ **Correspondencia:** Alejandro Padilla Guzmán. Cra. 98 #18-49, Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Valle, Colombia. Correo-e: alejandropadilla9511@gmail.com



Discusión: la proteinuria persistente patológica en la infancia debe ser estudiada debido a su posible relación con patologías que pueden afectar la función renal. Además de la diferenciación de la proteinuria persistente, de origen glomerular y tubular, la evaluación de alteraciones en la excreción de electrolitos, puede guiarnos hacia la realización de estudios genéticos y, por ende, al diagnóstico de patologías infrecuentes como la enfermedad de Dent.

Conclusión: el enfoque diagnóstico de causas poco frecuentes de proteinuria tubular en la infancia, como la enfermedad de Dent, requiere de la valoración conjunta entre nefrología pediátrica y genética clínica.

Palabras clave: reporte de caso, niño, proteinuria, enfermedad de Dent.

Proteinuria in childhood: A case report of Dent disease

Abstract

Background: In pediatric patients, proteinuria is a relatively frequent entity that can be physiological or pathological. The second one, due to an alteration at the glomerular level with the loss of large proteins or at the tubular level, characterized mainly by the loss of low molecular weight proteins and changes in the excretion of ions. Among the hereditary diseases that present with tubular proteinuria, Dent disease is a disease linked to the X chromosome. Therefore, it manifests essentially in males, but women can be carriers and have minor clinical manifestations of the disease. Dent and Friedman made the first description of this disease in 1964. Recently, most of the cases have been reported in China and Germany.

Objective: To perform a revision of Dent disease, as well as the diagnostic approach of childhood proteinuria based in our case in order to suspect this disease.

Case description: This is the case of a masculine patient, without relevant prenatal and personal antecedents, the son of a father with polycystic renal disease, who presents persistent proteinuria from the first months of life, and who, at seven years old, the presence of a variant in the CLCN5 gene -causing of type 1 Dent disease- was documented.

Discussion: The persistent pathological proteinuria in childhood must be studied due to its possible relation with pathologies that could affect renal function. Moreover, the differentiation among glomerular and tubular proteinuria can guide us to perform additional studies, including genetic tests to diagnose infrequent pathologies like Dent disease.

Conclusion: The diagnostic approach to rare causes of tubular proteinuria in childhood, such as Dent's disease, requires joint assessment between pediatric nephrology and clinical genetics.

Keywords: Case report, child, proteinuria, Dent disease.

Introducción

La presencia de proteínas en rangos anormales en la orina es causada por alteraciones glomerulares y/o tubulares. La proteinuria fisiológica (normal) se define como una proteinuria $<100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ o $<4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$. En el neonato, puede ser normal una proteinuria de hasta $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$, en caso de contar con una recolección de orina en 24 horas. Al utilizar el índice

de proteinuria/creatinuria, es normal un valor $<0,20$ en el niño mayor de dos años, o $<0,50$ en lactantes menores de dos años [1]. Lo contrario, se considera una proteinuria patológica. Una proteinuria persistente se define como la presencia de proteinuria en muestras de orina sucesivas (al menos 2 de 3 muestras con un periodo entre cada muestra de 4-6 semanas). Lo contrario, se denomina proteinuria transitoria.

La membrana basal glomerular tiene selectividad para el paso de moléculas, de acuerdo con el tamaño y la carga eléctrica que presenten. En condiciones normales, las que tienen permeabilidad nula son aquellas con masas mayores a 40 KDa y radio > 30 angstroms y se consideran proteínas de alto peso molecular, mientras que otras como la $\alpha 1$ microglobulina (con masa molecular 26 kDa), $\beta 2$ microglobulina (12 kDa), cistatina C (13 kDa) y la proteína transportadora de retinol (22 kDa), filtran libremente; éstas últimas son llamadas proteínas de bajo peso molecular (PBPM). El principal responsable de la reabsorción de las proteínas filtradas de forma fisiológica por el riñón, es el túbulo proximal, en donde el 99% de las mismas se reabsorben por mecanismos de endocitosis y receptores de megalina - cubilina [2].

Dentro de las causas glomerulares de proteinuria la entidad más frecuente es el síndrome nefrótico y se caracteriza por pérdida de proteínas como la albúmina con peso de 69 KDa y radio de 37 angstroms [3]. La proteinuria patológica persistente de origen tubular se caracteriza por pérdida de PBPM, presente en enfermedades túbulo intersticiales o defectos de la función tubular proximal [1,4], en algunos casos de origen genético como en la enfermedad de Dent o de Lowe y en otros casos, en enfermedades como leucemia, rabdomiólisis o hemólisis [4].

En este artículo se describe el caso de un paciente pediátrico con proteinuria persistente en rango nefrótico desde los 2 meses de vida, sin alteraciones en función renal ni en valores de albúmina en suero u orina.

Descripción del caso

Paciente de 7 años de edad, sin antecedentes prenatales ni perinatales relevantes, ni consanguinidad entre padres y con antecedente paterno de riñón poliquistico. A los 2 meses de vida presentó un episodio de infección urinaria, en el que no fue posible determinar si fue complicada o no por falta de información en la historia clínica, además, se documentó hematuria más proteinuria, por lo que durante este episodio fue hospitalizado e inició seguimiento con nefrología pediátrica. Adicionalmente, con detección de Reflujo Vesicoureteral (RVU), por lo que recibió profilaxis con cefalexina y posteriormente con ácido nalidixico, con aparente resolución posteriormente. A los 9 meses de vida, la proteinuria era persistente (proteínas

en orina espontánea de 641 mg/dL) sin hipoalbuminemia (albumina sérica de 4.5 g/dL) ni edemas, con complemento sérico normal, función tiroidea y renal normales (Tasa de Filtración Glomerular estimada por formula de Schwartz modificada (eTFG) de 141 mL/min/1.73m²), y estudios infecciosos con IgM positiva para citomegalovirus (CMV), por lo que se consideró glomerulonefritis por CMV y se inició manejo con Ganciclovir endovenoso durante 28 días de forma intrahospitalaria.

A la edad de 14 meses continuaba proteinuria en rango nefrótico, con índice proteinuria/creatinuria (IPC) de 5.7 mg/mg, albumina sérica de 5.0 g/dL, calcio total sérico de 10.9 mg/dL, sin hematuria y sin hipertensión arterial. A los 16 meses de edad se practicó biopsia renal con reporte histopatológico de nefropatía de cambios mínimos. En el seguimiento por nefrología pediátrica, no se encontró compromiso en el crecimiento pondoestatural ni en desarrollo psicomotor, la audiometría fue normal y no se encontraron otros síntomas asociados. Los electrolitos y la función renal (eTFG 83 mL/min/1.73m²) se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad esperados [5], al igual que la relación calcio/creatinina (<0.5 mg/mg). Durante un seguimiento, el valor de calciuria/creatinuria fue de 0.06 mg/mg, por el contrario, la relación proteína/creatinina en orina espontánea permaneció en rango nefrótico (IPC 4.1 mg/mg). A la edad de 4 años, se realizó electroforesis de proteínas en orina la cual mostró valores en orina por encima del valor referencia para la microglobulina α 1 y microglobulina α 2 (tabla 1). Dado persistencia de proteinuria (IPC 3.7 mg/mg) con función renal conservada (eTFG 80 mL/min/1.73m²), sin hematuria, se inició manejo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con cambio 1 año después a un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), por presentar tos como efecto adverso.

Tabla 1. Electroforesis de proteínas en orina del caso presentado

Proteína	Resultado	Referencia
Albúmina	39 %	52 - 65.1 %
Microglobulina Alfa 1	32,6 %	1.0 - 3.0 %
Microglobulina Alfa 2	17,9 %	9.5 -14.4 %
Microglobulina Beta 2	3	2.6 - 5.8 %
Microglobulina Gamma	7,5 %	10.7- 20.3 %

Fuente: elaboración propia.

A pesar del manejo con ARA II, la proteinuria persistió en rango nefrótico (IPC 3.15 mg/mg), por lo cual se indicó valoración por genética clínica.

A los 6 años de edad fue valorado por genética clínica, se solicitó secuenciación de exoma ante sospecha de enfermedad de Dent y mutaciones en otros genes asociados con enfermedades genéticas con proteinuria. Sin embargo, mientras se realizó secuenciación del exoma y se reportaban los resultados, se decidió realizar una segunda biopsia renal a los 5 años de edad, la cual mostró esclerosis mesangial global en 3 de 24 glomérulos (12%), sin atrofia ni fibrosis intersticial e inmunofluorescencia con trazas de depósitos para IgM. Para ese momento con una función renal conservada (eTFG de 75 mL/min/1.73m²). Adicionalmente, en ecografía renal se documentaron múltiples y pequeñas calcificaciones en el seno renal bilateral con diámetros renales normales (riñón derecho 78 x 37 x 33 mm con grosor cortical de 10 mm y riñón izquierdo 76 x 35 x 27 mm con grosor cortical de 10 mm).

A los 7 años, se obtiene reporte de secuenciación del exoma encontrando la variante hemicigota en el gen CLCN5 c.1516G>A (p. Gly506Arg); previamente reportada por la literatura como patogénica y observada en la enfermedad de Dent, disgenesia tubular renal o glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Para los 8 años de edad el paciente continuaba en seguimiento por nefrología pediátrica y genética clínica, su función renal había mejorado (eTFG de 110 mL/min/1.73m²) pero persistía proteinuria en rango nefrótico (IPC 2). A los 10 años de edad entra en manejo con IECA, con reducción de la proteinuria (IPC 1.6) y albumina sérica 5.2 g/dL, pero ya con hipercalciuria dada por una relación calcio/creatinuria en orina 0.5, por lo que recibía manejo con hidroclorotiazida.

El paciente nunca requirió de manejo con esteroides ni otra terapia inmunomoduladora-inmunosupresora. El consentimiento informado para publicación del caso fue dado por los padres del paciente. El número del reporte de caso ante el Comité de Ética en Investigación Biomédica es el 640. Para ver orden cronológico de los eventos dirigirse a figura 1.

Discusión

Proteinuria en la edad pediátrica

La proteinuria se define como la presencia y pérdida de proteínas en la orina [1]. Se puede presentar de forma fisiológica en situaciones como fiebre, ejercicio, exposición al frío, infecciones, administración de epinefrina e hipovolemia/ deshidratación [3, 4, 6]. La proteinuria fisiológica puede presentarse en niños y adultos, no tiene un límite de edad [6]. La proteinuria transitoria es frecuente en la infancia, con una prevalencia entre 5-15%; en la mayoría de los casos se puede presentar como un hallazgo benigno. Sin embargo, los



Figura 1. Orden cronológico de los eventos del caso clínico

Fuente: elaboración propia.

profesionales de la salud deben estar en la capacidad de diferenciar una proteinuria benigna de aquella que puede ser la manifestación clínica de lesión renal o de una enfermedad renal [4]. Dentro de los factores que pueden inducir una proteinuria transitoria están la fiebre, el ejercicio, el estrés, las convulsiones y la hipovolemia [6] (tabla 2).

La proteinuria ortostática tiene una menor prevalencia, la cual es del 1-5 % y se presenta más frecuentemente en la población pediátrica no obesa [7]. La proteinuria ortostática o postural, es aquella en la que hay presencia de proteinuria fuera de rangos normales cuando el paciente está en bipedestación y que retorna a valores normales en decúbito [5]. Se define como aquella en la cual los valores de proteína /creatinina en la primera orina de la mañana son menores a 0.2 mg/mg y pueden ser mayores a 0.2 mg/mg durante tomas realizadas en el transcurso del día [7].

Los dos tipos de proteinuria previamente descritas son entidades que, aunque tienen una connotación benigna con resolución en la mayoría de los casos, requieren seguimiento, pues su pronóstico a largo plazo no está bien definido [4].

Tabla 2. Causas de proteinuria en niños

Proteinuria transitoria	
Asociada con fiebre, ejercicio, convulsiones o hipovolemia	
Proteinuria ortostática	
Proteinuria persistente	
Proteinuria glomerular	
Primaria	
Enfermedad de cambios mínimos	
Síndrome nefrótico congénito	
Tipo "finlandés"	
Esclerosis mesangial	
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	
Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)	
Glomerulonefritis membranoproliferativa	
Nefropatía membranosa	
Síndrome de Alport	
Secundaria	
Glomerulonefritis aguda postestreptocócica	
Diabetes mellitus	
Lupus eritematoso sistémico	
Purpura de Henoch-Schönlein	
Proteinuria tubular	
Primaria	
Cistinosis	
Enfermedad de Dent	
Enfermedad de Wilson	
Enfermedad de Lowe	
Enfermedad de riñones poliquísticos	
Desordenes mitocondriales	
Secundaria	
Envenenamiento por metales pesados	
Necrosis tubular aguda	
Nefritis tubulointersticial	
Uropatía obstructiva	

Fuente: tomado de [6].

La proteinuria se puede evidenciar en una tira reactiva de orina que cambia de color amarillo a verde al ser positiva (principalmente albumina y estima la concentración de albumina/transferrina basado en un cambio en el pH, y no detecta las PBMP), también en mediciones del uroanálisis por valores de mg/dL o en muestras aisladas de orina, determinando la relación proteína/creatinina en mg/mg [4,6]. Son considerados como valores normales para niños menores de 2 años <0.50 mg/mg y en niños mayores de 2 años, < 0.20 mg/mg [4]. En niños mayores de 6 años se considera normal una relación albúmina/creatinina <30 mg/g [4,6]. En nuestro paciente, el IPC se encontró persistentemente elevado desde el primer año de vida, con valores de proteinuria en rango nefrótico (IPC >2).

La prueba estándar para identificar proteinuria es la medición de proteínas en 24 horas, considerándose como patológicos valores ≥ 4 mg/m²/h o ≥ 100 mg/m²/24 h y valores >1000 mg/m²/día o >40 mg/m²/h como proteinuria en rango nefrótico [4, 6]. Sin embargo, en la población pediátrica suele haber dificultad para lograr la adecuada realización de esta. Por otra parte, diversos estudios establecen una buena correlación entre la proteinuria en 24 horas y la relación proteínas /creatinina o índice de proteinuria/creatinuria, calculada a partir de una sola muestra (espontánea), siendo, por ende, técnicamente más fácil. Esta última se usa, especialmente, en menores de 2 años [8, 9] (figura 2).

Como se había mencionado, el principal responsable de la reabsorción de las proteínas filtradas por el riñón es el túbulo proximal, que funciona por mecanismos de endocitosis y receptores de megalina- cubilina. Las sustancias unidas a la megalina-cubilina forman el complejo receptor-ligando, el cual es incorporado en el endosoma. Durante este proceso y a través de la acidificación que debe suceder en el endosoma, gracias a la H⁺- ATPasa y al canal de cloro CLC-5, el complejo receptor-ligando o en este caso proteína- receptor, se disocia. Posteriormente, los receptores se reciclan en la membrana luminal y las proteínas son reabsorbidas para entrar en el lisosoma y continuar el procesamiento de degradación por las hidrolasas ácidas, esto para obtener aminoácidos que finalmente regresarán a la circulación (figura 3) [3, 10, 11].

Dentro de la secreción renal de proteínas también está la secreción de la proteína de Tamm-Horsfall (proteína tubular también llamada uromodulina con peso de 85-90 kDa), evento que involucra el asa de Henle y puede corresponder al 40-50% de las proteínas eliminadas normalmente por el riñón. Las PBPM (masa molecular entre 10 y 20 KDa) se filtran libremente, lo que permite que al final la orina tenga cantidades insignificantes de PBPM. Los valores de referencia para niños (excepto en neonatos) de las PBPM son: α 1 microglobulina (19.8 mg/g creatinina), β 2 microglobulina (0.37 mg/g creatinina), cistatina C (0.77 mg/g creatinina) y la proteína de unión al retinol (0.22 mg/g creatinina) [3].

La proteinuria tubular se caracteriza por un aumento anormal en la excreción de PBPM, tales como beta 2 microglobulina, la alfa 1 microglobulina y las proteínas de unión a retinol [6]. La interferencia con la reabsorción del túbulo proximal, por una variedad de enfermedades tubulointersticiales, puede llevar a la excreción aumentada de PBPM [6]. La proteinuria tubular se puede determinar por medio de la electroforesis de proteínas en orina, o por la determinación de cada tipo de proteinuria individualmente [3, 12]. La proteinuria tubular también puede asociarse con otros defectos en la función del túbulo proximal, que causan glicosuria o acidosis tubular proximal renal [6]. El índice de proteinuria-creatinuria, no permite diferenciar entre la enfermedad de Dent y las diversas glomerulopatías [3, 12-14].

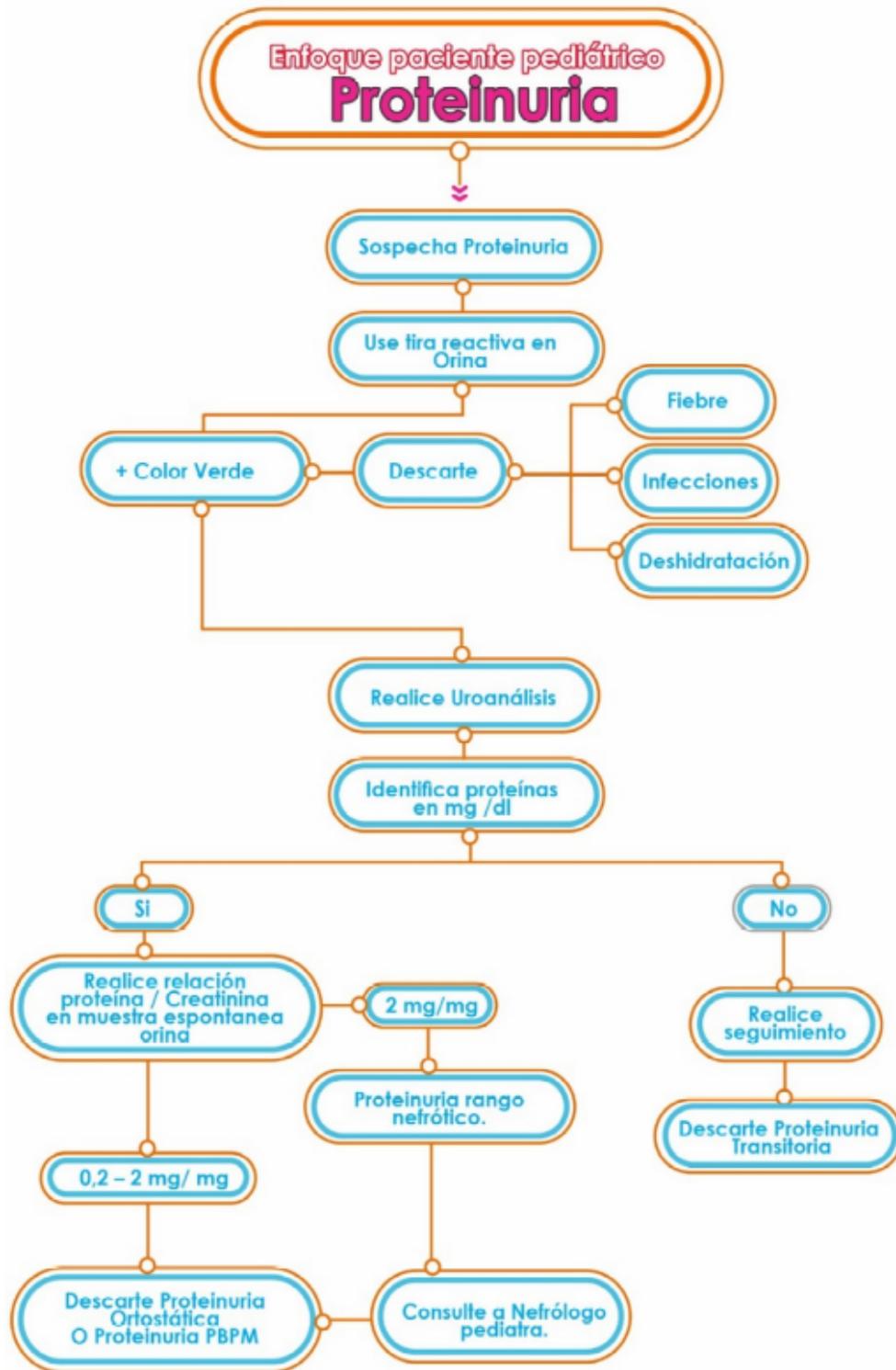


Figura 2. Esquema simplificado de la orientación diagnóstica frente a un paciente pediátrico con proteinuria

Fuente: elaboración propia.

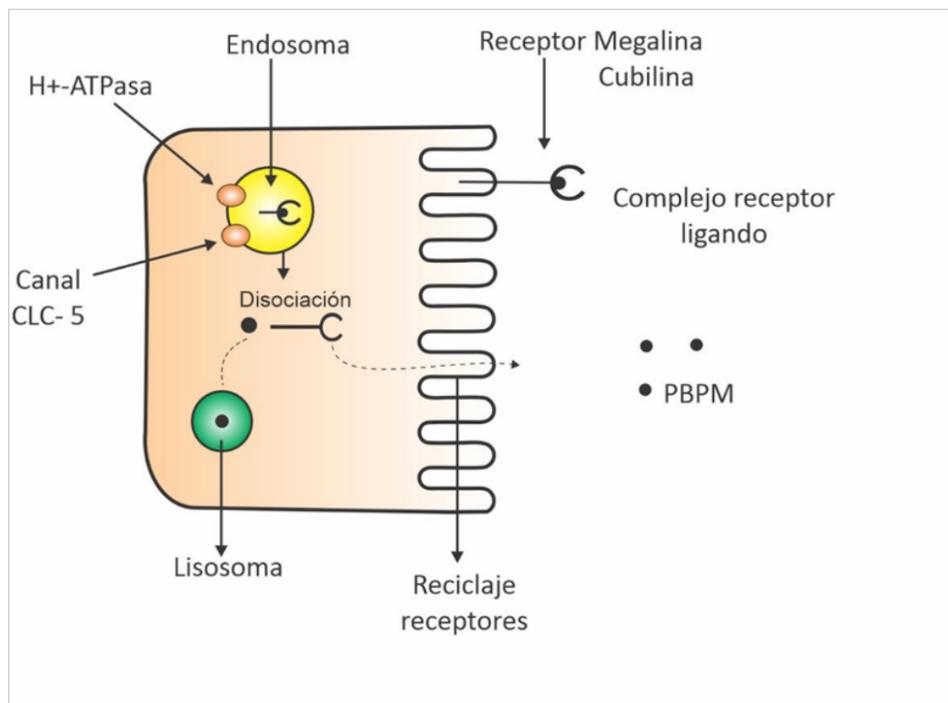


Figura 3. Esquema simplificado de la reabsorción de PBPM en el túbulo proximal

Fuente: elaboración propia.

Sin embargo, se ha propuesto el índice de albuminuria-proteinuria total (IAP) como un método para distinción (AUC 0.84) entre los desórdenes túbulo intersticiales y los desórdenes glomerulares, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 73 % para el diagnóstico de proteína tubular, usando un punto de corte 0.4 mg/mg [3, 12]. El AUC para muestras con proteinuria en rango nefrótico fue de 0.81 [3, 12]. En el grupo de pacientes ambulatorios el rendimiento del IAP, para la detección de proteinuria tubular, fue comparable al del índice de NAG(N-acetil- β -D-glucosaminidasa)/creatininuria (AUC 0.83) y al índice de β 2-microglobulina/creatininuria (AUC 0,85), con una sensibilidad del 74 % y 85 % y una especificidad del 80 % y 72 % a puntos de corte de 0.4 mg/mg y 0.5 mg/mg, respectivamente [3, 12]. Ohisa *et al.* encontraron en una cohorte de pacientes con micro hematuria un AUC de 0.99 para IAP y una sensibilidad del 97.3 % y especificidad del 100 % para enfermedad glomerular a un punto de corte de 0.59 mg/mg [3, 14].

Nuestro paciente, desde que era un lactante menor, presentó proteinurias en rango nefrótico dado por relaciones proteinuria/creatininuria mayores de 2 mg/mg, con una electroforesis de proteínas en orina que mostró valores de alfa 1 y 2 microglobulina elevados, lo cual corroboró el diagnóstico de proteinuria de origen tubular. No se utilizó el IAP para el diagnóstico de la proteinuria tubular. Durante la evolución clínica, se documentó nefrocalcinosis sin presencia de hiper calciuria y sin deterioro de la función renal.

Como parte del enfoque de la proteinuria persistente de origen tubular, se debe efectuar un diagnóstico diferencial entre las distintas patologías relacionadas con este hallazgo. Lo primero, es descartar causas secundarias de pérdida tubular de proteínas como: intoxicación con metales pesados, ifosfamida, necrosis tubular aguda, mieloma múltiple, nefritis tubulointerstial y uropatía obstructiva [6]. Una vez descartadas las causas secundarias, se pueden considerar causas primarias tales como: cistinosis, enfermedad de Dent, enfermedad de Lowe, enfermedad de Wilson, enfermedad de riñones poliquísticos y desordenes mitocondriales [6]. En general, el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Dent incluye otras entidades que causan una disfunción generalizada del túbulo proximal (síndrome de Fanconi), sin embargo, la ausencia de acidosis tubular renal y de manifestaciones extra renales, está a favor de la enfermedad de Dent sobre los otros diagnósticos [15]. El fenotipo del síndrome de Lowe puede solaparse con el de la enfermedad de Dent, dado la proteinuria de origen tubular e hipercalciuria que se encuentra en ambos desordenes. Sin embargo, pueden diferenciarse por la ausencia de la acidosis tubular renal, cataratas congénitas y discapacidad intelectual, las cuales están ausentes en la enfermedad de Dent [15]. Además de la presencia de la falla en el medro, que corrige con la terapia alcalina y la disfunción renal progresiva más agresiva, y a una edad más temprana, en la enfermedad de Lowe [15]. El diagnóstico diferencial de la cistinosis puede establecerse por la presencia de manifestaciones extra renales como: falla en el medro, signos de raquitismo, hepatoesplenomegalia y compromiso ocular, presentes en la cistinosis y no en la enfermedad de Dent [16]. La presencia de hemólisis, enfermedad y falla hepática, y compromiso neurológico, apoyan el diagnóstico de enfermedad de Wilson [17]. La ausencia de manifestaciones sistémicas como diabetes, sordera, compromiso neurológico, manifestaciones de disfunción tubular proximal y distal, y la presencia de hipercalciuria y nefrocalcinosis, inclina también la sospecha diagnóstica hacia enfermedad de Dent, en lugar de desórdenes mitocondriales [18]. La ausencia de hallazgos ecográficos de riñones poliquísticos permite fácilmente la diferenciación de la enfermedad de Dent de la enfermedad de riñones poliquísticos.

Enfermedad de Dent

Las enfermedades de Dent 1 (MIM #300009) y Dent 2 (MIM #300555), son una tubulopatía rara y un tipo de desorden renal familiar con patrón de herencia ligada al cromosoma X. Sus manifestaciones obedecen una disfunción tubular proximal [10, 19]. En la enfermedad de Dent 1 el compromiso se encuentra en el gen *CLCN5*, localizado en el cromosoma Xp11.22, el cual codifica un intercambiador 2Cl⁻/H⁺ que facilita la acidificación máxima de los endosomas, al permitir la entrada de 2 cloros y salida de un solo protón disipando la carga positiva generada por las múltiples bombas ATPasa de la membrana del endosoma. Las primeras descripciones de esta enfermedad fueron hechas en 1964 por Dent y Friedman, y 30 años después por Wrong *et al.* Se estima que el 60 % de todos los casos de enfermedad de Dent se deben a mutaciones

en el gen CLCN5 [10, 19, 20]. Hasta el momento, aproximadamente 200 mutaciones han sido descritas [19]. La variante patogénica de nuestro paciente ya ha sido publicada [21].

En la enfermedad Dent 2, el defecto está en el gen OCRL, localizado en el cromosoma Xq25 que codifica la enzima fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 5-fosfatasa, la cual se encuentra en una amplia distribución, incluyendo estructuras vesiculares a lo largo del sistema endosomal y el complejo de Golgi, y su afectación compromete el tráfico de proteínas. Se han descrito más de 140 mutaciones en este gen. El 15 % de los casos de enfermedad de Dent se deben a mutaciones en el gen OCRL [19, 20]. Se estima que en el 25-35 % de los casos, no se evidencian mutaciones en el CLCN5 ni en el OCRL [10, 20].

La proteinuria en esta enfermedad se caracteriza por pérdida de PBPM (99 % de los casos $\alpha 1$ y $\beta 2$ microglobulinas, RBP, proteína de la célula clara, proteína de unión a la vitamina D), pero también puede haber pérdida de albúmina [10], además de hipercalciuria y al menos una de las siguientes: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, acidosis tubular proximal, aminoaciduria, hematuria, hipofosfatemia, glucosuria, pérdida renales de sodio y ácido úrico, y enfermedad renal crónica. Los síntomas típicos generalmente se encuentran en niños menores de 10 años. Entre los 30-50 años, el 30-80 % desarrolla Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT). Los infantes pueden solo manifestar proteinuria de PBPM, asintomática, lo cual dificulta el diagnóstico temprano [19, 20, 22–24]. En nuestro caso, el paciente debutó con proteinuria persistente patológica, que posteriormente alcanzó rango nefrótico con niveles de albumina sérica normales y sin respuesta al manejo con IECA ni ARA2. La presentación de proteinuria, hipokalemia y ausencia de hipercalciuria, ha sido rara vez reportada [20]. La hipercalciuria es dependiente de la ingesta-dieta [15]. Poussou *et al.*, en un estudio observacional retrospectivo con 109 (61 %) pacientes con Enfermedad de Dent tipo 1, nueve (7 %) pacientes con enfermedad de Dent tipo 2 y 32 % sin Dent tipo 1 ni 2, encontraron valores promedio de proteinuria de proteínas de bajo peso molecular en rango nefrótico y persistencia al mismo nivel independiente del estadio de ERC. La edad media al momento del diagnóstico fue de 11.5 años. La mitad de los pacientes con enfermedad de Dent tipo 1 tuvieron su diagnóstico después de los 11 años de edad, 92 % con hipercalciuria, 32 % con nefrolitiasis, 42 % con nefrocalcinosis, 50 % con aminoaciduria, 63 % con hipouricemia, 44 % con hipokalemia y 54 % con glicosuria. Todos los pacientes con enfermedad tipo 2 al momento del diagnóstico, tenían menos de 11 años, hipercalciuria e hipouricemia, y el 88 % aminoaciduria [20].

Las mujeres portadoras de las mutaciones tienen un fenotipo leve de la enfermedad, incluyendo proteinuria de PBPM, hipercalciuria, nefrocalcinosis y en raros casos, ERCT [20]. Duan *et al.* Reportaron 3 casos de niños de 3-14 años con proteinuria de PBPM, índice de

proteinuria/creatinuria elevado y con nuevas mutaciones en los genes CLCN5 y OCRL [24]. Wen et al. Reportaron 2 casos en infantes con proteinuria de PBPM, en rango nefrótico y con mutaciones en el gen CLCN5 (una de ellas de novo) [23].

Beara-Lasic *et al.* describieron que el uso de la relación proteinuria/creatinuria no ayuda a diferenciar enfermedad de Dent de otras glomerulopatías y propusieron en su lugar, una relación de α 1microglobulina/ creatinina ≥ 120 mg/g (sensibilidad 86 % y especificidad 95 %) como herramienta diagnóstica para la enfermedad de Dent [13].

Para el caso de nuestro paciente, el hallazgo predominante en la electroforesis de proteínas fue la pérdida urinaria de alfa 1 microglobulina, encontrándose elevada en un 27 %, seguida de la pérdida de alfa 2 microglobulina que se encontraba aumentada en menos del 3 %. Algunos casos se presentan con proteinuria en rango nefrótico sin evidencia de síndrome nefrótico y alteraciones histopatológicas como la glomeruloesclerosis focal y/o atrofia tubular y fibrosis intersticial [10, 20]. Se considera típico encontrar glomeruloesclerosis focal y global, aunque también puede encontrarse glomeruloesclerosis focal y segmentaria [10, 19]. Nuestro paciente inicialmente presentó, en la primera biopsia, hallazgos compatibles con enfermedad de cambios mínimos y en la segunda biopsia, esclerosis mesangial global.

Tal como se describió, otras anormalidades encontradas en la enfermedad son: hipercalciuria (75-90 %), nefrolitiasis (30-50 %), nefrocalcinosis (40-75 %) y falla renal crónica (del 30 al 80 % en mayores de 30 años). Además, en la enfermedad de Dent 2 puede haber talla baja, cataratas, hipotonía y retraso en el desarrollo [10, 20]. En nuestro caso, el paciente cursó con diagnóstico ecográfico de nefrocalcinosis, pero la relación calciuria/creatininuria se mantuvo normal en todas las mediciones.

El tratamiento de la enfermedad está destinado al soporte, como la corrección de la hipercalciuria, con el fin de evitar la nefrocalcinosis y a su vez, el desarrollo de enfermedad renal crónica [19]. No se recomienda una dieta con restricción en calcio por sus graves efectos en la salud ósea y el aumento del riesgo de nefrolitiasis, en su defecto, se recomienda una dieta baja en sodio [10]. Algunos estudios han demostrado una reducción del 40 % de la hipercalciuria con el uso de diuréticos tiazídicos, sin embargo, una limitación es la aparición de hipotensión, hipokalemia, hipomagnesemia, entre otros efectos adversos [10, 15]. Otros reportan que la suplencia de citrato, en la dieta en modelos de enfermedad de Dent, han sido efectivos para retardar la progresión de la enfermedad renal [10, 15]. Para el tratamiento de la enfermedad ósea se ha propuesto la suplencia con vitamina D y terapia oral con fosfatos, con vigilancia de la hipercalciuria [10, 15]. Aquellos casos de hipocalemia, hipofosfatemia

y acidosis pueden tratarse con suplementación [10]. Los IECA o ARA II para control de la proteinuria, han sido estudiados en cohortes japonesas pediátricas mostrando disminución en la relación microalbuminuria / creatinina en 54 % de los pacientes a una media de uso de 1.7 años [25]. Sin embargo, los efectos a largo plazo no son claros, pues la enfermedad de Dent es una enfermedad no glomerular [10, 15, 20]. En general, los pacientes con enfermedad de Dent requieren de manejo y seguimiento por un grupo multidisciplinario que incluya pediatría, nefrología pediátrica y genética [26].

Debido a la escasa calidad de evidencia en torno al manejo de los pacientes con enfermedad de Dent [20] y a que el paciente solo presentaba proteinuria tubular (sin hipercalcemia) sin repercusiones clínicas o en su función glomerular, solo se dio manejo con IECAs. No se adicionaron fármacos inmunosupresores al manejo de este paciente ni suplementos en la dieta. La sospecha de una enfermedad tubular fue confirmada posteriormente mediante análisis genético, como enfermedad de Dent. Sin embargo, la confirmación de este diagnóstico se hizo muchos años después, dado el limitado acceso de los pacientes a este tipo de pruebas moleculares como parte de su atención en salud. Pese a ello, es importante recalcar que, aún con una prueba molecular negativa, no se podría descartar el diagnóstico de enfermedad de Dent [15].

Conclusión

La proteinuria en la infancia es frecuente y requiere un adecuado seguimiento para determinar si es fisiológica o patológica, y si es persistente o no. Una vez confirmada una proteinuria patológica persistente, esta debe ser estudiada en todos los casos, dado que hay múltiples etiologías que pueden conllevar al detrimento de la función renal. Igualmente, a la hora de enfocar al niño con proteinuria, es necesario su diferenciación en: de origen glomerular o tubular. Para ello, la realización de una electroforesis de proteínas, el IAP y los valores de albumina sérica, son herramientas valiosas. Así mismo, la búsqueda de alteraciones en la excreción de electrolitos en orina, contribuye a la aproximación diagnóstica. Por lo tanto, una vez realizado un adecuado enfoque diagnóstico, causas poco frecuentes de proteinuria tubular en la infancia, como la enfermedad de Dent, pueden considerarse y confirmarse en la valoración conjunta entre nefrología pediátrica y genética clínica.

Contribución de los autores

JMR y JMFD concibieron la idea inicial y aplicaron el consentimiento informado para este reporte del caso. APG sometió el reporte de caso al Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili. LM y BEP realizaron el manuscrito inicial. LM y APG realizaron las gráficas y tablas del manuscrito. APG, JMFD, JMR y VAOJ realizaron la versión final

del manuscrito. Todos los autores contribuyeron de manera importante durante el proceso de escritura del manuscrito y realizaron una revisión crítica del contenido intelectual. Todos los autores aprobaron la versión final de manuscrito antes de su sometimiento a la revista.

Consideraciones éticas

Este reporte de caso cumple con la normativa vigente en investigación bioética y contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili en Cali, Colombia. La aprobación de este reporte de caso No. 640 fue registrada en el Acta No. 01 del 2023.

Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificación del paciente o sus padres. Sin embargo, previamente se obtuvo la firma del consentimiento informado por parte de los padres del menor de edad para la publicación de sus datos en este trabajo.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] Collantes CDL, Izquierdo-García E. Proteinuria. *Protocolos de Nefrología de la Asociación Española de Pediatría*. 2014;(1):69–79. ↑Ver página 3, 5
- [2] Zhang A, Huang S. Progress in pathogenesis of proteinuria. *Int J Nephrol*. 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/314251> ↑Ver página 3
- [3] Bökenkamp A. Proteinuria—take a closer look! *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):533–41. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04454-w> ↑Ver página 3, 5, 8, 10
- [4] Ariceta G. Clinical practice: Proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):15–20. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1334-0> ↑Ver página 3, 5, 6, 7, 8

- [5] Matos V, van Melle G, Boulat O, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr*. 1997;131(2):252–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70162-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70162-8) ↑Ver página 4, 6
- [6] Boyer OG. Evaluation of proteinuria in children [Internet]. UpToDate; 2020. Available from: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/6091> ↑Ver página 5, 6, 7, 8, 11
- [7] Arslan Z, Koyun M, Erengin H, Akbaş H, Aksoy GK, Çomak E, *et al.* Orthostatic proteinuria: an overestimated phenomenon? *Pediatr Nephrol*. 2020;35(10):1935–40. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04586-4> ↑Ver página 6
- [8] Huang Y, Yang X, Zhang Y, Yue S, Mei X, Bi L, *et al.* Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(3):463–8. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04405-5> ↑Ver página 8
- [9] Quigley R. Evaluation of hematuria and proteinuria: How should a pediatrician proceed? *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(2):140–4. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f55f6c> ↑Ver página 8
- [10] Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):169–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.003> ↑Ver página 8, 11, 12, 13, 14
- [11] Igarashi T. Pediatric Fanconi Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. Seventh ed. Springer; p. 1355–88. ↑Ver página 8
- [12] Smith ER, Cai MMX, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27(4):1534–41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr708> ↑Ver página 8, 10
- [13] Beara-lasic L, Cogal A, Mara K, Enders F, Ramila A, Haskic Z, *et al.* Prevalence of low molecular weight proteinuria and Dent Disease 1 CLCN5 mutations in proteinuric cohorts. *Pediatr Nephrol*. 2020;(212). <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04210-0> ↑Ver página 8, 13
- [14] Ohisa N, Yoshida K, Matsuki R, Suzuki H, Miura H, Ohisa Y, *et al.* A Comparison of Urinary Albumin-Total Protein Ratio to Phase-Contrast Microscopic Examination of Urine Sediment for Differentiating Glomerular and Nonglomerular Bleeding. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):235–41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.014> ↑Ver página 8, 10

- [15] Scheinman SJ. Dent disease (X-linked recessive nephrolithiasis). UpToDate [Internet]. 2022. Available from: https://nebulosa.icesi.edu.co:2104/contents/dent-disease-x-linked-recessive-nephrolithiasis?search=enfermedad%20de%20dent&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1 ↑Ver página 11, 12, 13, 14
- [16] Niaudet P. Cystinosis. UpToDate [Internet]. 2022. Available from: https://nebulosa.icesi.edu.co:2104/contents/cystinosis?search=cystinosis&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1 ↑Ver página 11
- [17] Schilsky ML. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. UpToDate [Internet]. 2022. Available from: https://nebulosa.icesi.edu.co:2104/contents/wilson-disease-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history?search=enfermedad%20de%20wilson%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 ↑Ver página 11
- [18] Govers LP, Toka HR, Hariri A, Walsh SB, Bockenhauer D. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):9–17. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04404-6> ↑Ver página 11
- [19] Jin YY, Huang LM, Quan XF, Mao JH. Dent disease: classification, heterogeneity and diagnosis. *World J Pediatr.* 2021;17(1):52–7. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00357-1> ↑Ver página 11, 12, 13
- [20] Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, Kahila D, Treard C, Baudouin V, *et al.* Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int.* 2016 Aug 1;90(2):430–9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.022> ↑Ver página 12, 13, 14
- [21] Lamisse Mansour-Hendili, Anne Blanchard, Nelly Le Pottier, Isabelle Roncelin S Lourdel. Mutation Update of the CLCN5 Gene Responsible for Dent Disease 1. *Hum. Mutat.* 2015;36(8):743–52. <https://doi.org/10.1002/humu.22804> ↑Ver página 12
- [22] Güngör T, Eroğlu FK, Yazılıtaş F, Gür G, Çakıcı EK, Ludwig M, *et al.* A case of type 1 dent disease presenting with isolated persistent proteinuria. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(1):72–5. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.6540> ↑Ver página 12
- [23] Wen M, Shen T, Wang Y, Li Y, Shi X, Dang X. Next-generation sequencing in early diagnosis of dent disease 1: Two case reports. *Front Med (Lausanne).* 2018;5(DEC). <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00347> ↑Ver página 12, 13

- [24] Duan N, Huang C, Pang L, Jiang S, Yang W, Li H. Clinical manifestation and genetic findings in three boys with low molecular Weight Proteinuria - three case reports for exploring Dent Disease and Fanconi syndrome. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02225-6> ↑Ver página 12, 13
- [25] Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Zhang H, Liu X, *et al.* Phenotypic spectrum and anti-albuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(8):1–10. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1306> ↑Ver página 14
- [26] Lieske JC, Milliner DS, Beara-lasic L, Harris P, Cogal A, Abrash E. Dent Disease. Summary Genetic counseling Diagnosis Suggestive Findings. [Internet]; 2022;1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK99494/> ↑Ver página 14