Litiasis Urinaria de Causa Genética

Ramos Cebrián María

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Introducción

La litiasis urinaria es una patología de origen multifactorial, en la que están implicados factores ambientales (climáticos), dietéticos, metabólicos y relacionados con el estilo de vida. Entre ellos también se encuentran los genéticos. Estos pueden ser poligénicos (mutación patogénica en diferentes genes) o monogénicos (mutación patogénica en un único gen).

La litiasis urinaria afecta a un amplio sector de la población, entre el 4 y el 15% aproximadamente y, es una de las patologías que causa mayor repercusión en la calidad de vida y en la actividad laboral o cotidiana durante su fase aguda (dolor cólico). Entre el 10 y el 15% de los cálculos urinarios requieren tratamiento activo y, entre el 20 y el 30% hospitalización. La tasa de recurrencia es de un 50-70% a 5 años si no han llevado o cumplimentado el tratamiento preventivo adecuado.

La litiasis en la edad pediátrica es menos frecuente con una incidencia de 0,13–1,52 casos por cada 1000 admisiones hospitalarias. La incidencia de litiasis infantil se ha multiplicado por cinco en las últimas décadas y, la modificación de los patrones alimenticios es una de las principales causas [1]. La litiasis infantil es especialmente relevante debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón [2].

El conocimiento de las causas que han originado el episodio litiásico es esencial para el correcto diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la enfermedad litiásica, de modo que generalmente entre el 45% y el 55% de los casos presentan antecedentes familiares (especialmente en aquellos pacientes en los que subyace una alteración metabólica). La hipercalciuria y la hipocitraturia son las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes con litiasis urinaria. La forma más frecuente de hipercalciuria es la idiopá-

tica. La hipercalciuria idiopática es la situación clínica en la que hay un incremento en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalciuria.

La hipercalciuria idiopática es una condición multifactorial y poligénica que en muchos casos se transmite de forma autosómica dominante y se relaciona con variantes en diversos genes (single nucleotide polymorphisms o SNPs) que pueden modular la calciuria o la cristalización de sales cálcicas. Así por ejemplo se han descrito SNPs en CASR (receptor sensor de calcio) o en VDR (receptor de vitamina D) [3] [4] [5]. Sin embargo, parece que otros genes intermediarios también podrían estar implicados [6].

La frecuencia de cálculos urinarios causados por una alteración de causa monogénica es baja (entorno a un 2%), sin embargo, otras revisiones llevadas a cabo en centros de referencia de patología litiásica infantil y de adultos (stone centers), la sitúan en un 15-30% [7] [8] [9]. Como ejemplo de enfermedad litiásica monogénica, la cistinuria es la más frecuente en niños y, puede llegar a representar el 10% de las litiasis renales infantiles. Constituye la causa monogénica de enfermedad renal litiásica más frecuente en niños [10].

Al menos, se han identificado 40 genes relacionados con la litiasis urinaria o la nefrocalcinosis (depósito de calcio en el riñón). Muchas de estas patologías monogénicas que causan litiasis urinaria se deben a tubulopatías primarias o hereditarias, es decir anomalías de la función del túbulo renal. Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, unas manifestaciones clínicas y analíticas y, una gravedad y pronóstico propios. La clínica general cuando debutan en la infancia suele ser la presencia de astenia, vómitos, retraso de crecimiento, sed y poliuria, acompañado de alteraciones electrolíticas y manifestaciones extrarrenales como alteraciones oculares o hipoacusia [11] [12].

Otras patologías que pueden causar litiasis urinaria y que se producen por alteraciones genéticas son los errores innatos del metabolismo como las hiperoxalurias primarias. Se deben a mutaciones en diferentes tipos de enzimas hepáticos que conllevan a la no degradación del oxalato con la consecuente eliminación excesiva por orina (hiperoxaluria). Estos niveles elevados de oxalato vencen los mecanismos de excreción renal y hace que se depositen en el riñón produciendo nefrolitiasis e incluso oxalosis sistémica (depósito de oxalatos en otros órganos, como esqueleto, corazón o hígado).

Dada la baja frecuencia de estas entidades y su variabilidad clínica, en ocasiones, el diagnóstico puede retrasarse años, lo que condiciona una peor calidad de vida y pronóstico para el paciente [13]. Es importante pensar en estas alteraciones para diagnosticarlas y poder instaurar un tratamiento precoz que prevenga o retrase el daño renal y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la mayor parte de las patologías de origen genético que pueden condicionar la formación de litiasis urinaria y, definir el perfil clínico que precise un análisis genético [14].

Enfermedad litiásica. Clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la enfermedad litiásica de origen genético no difieren de la enfermedad de origen no genético.

Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica más frecuente de la litiasis urinaria es un dolor de inicio brusco, de tipo cólico, que va incrementándose paulatinamente y que se irradia de forma característica a fosa ilíaca, labios mayores o testículos ipsilaterales (cólico nefrítico). Puede asociarse a agitación psicomotriz, crisis hipertensiva arterial, polaquiuria, urgencia miccional o síntomas digestivos como nauseas o vómitos. En ocasiones, puede ser un hallazgo incidental en el contexto de un estudio con pruebas de imagen por otra patología. En los niños, la manifestación clínica suele ser diferente, con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas o vómitos o incluso irritabilidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad litiásica se rea-

liza mediante pruebas de imagen, principalmente radiografía simple de aparato urinario, ecografía renal o una TC sin contraste. Algunas litiasis tienen particularidades, como las de 2,8 dihidroxiadenina, xantina y ácido úrico que son radiotransparentes, lo que puede dificultar su diagnóstico.

En el proceso diagnóstico, el análisis del cálculo urinario es el primer paso para la evaluación metabólica de un paciente formador de litiasis. Un adecuado análisis de la litiasis es fundamental para iniciar el proceso diagnóstico que nos pueda orientar hacia una alteración metabólica subyacente. La técnica ideal para el análisis del cálculo es la difracción de rayos X o la espectroscopia por infrarrojos. El análisis bioquímico del cálculo ha quedado relegado al no precisar de forma exacta la composición del cálculo. En centros especializados, la microscopía electrónica puede aportar información adicional sobre la historia de formación del cálculo, al poder visualizar y describir la forma de agregación de los cristales.

Tras el análisis del cálculo se debe realizar un estudio metabólico en sangre y orina en el que se pueda analizar la pérdida de equilibrio entre sustancias promotoras de la cristalización (calcio, fosfato, ácido úrico, oxalato y cistina) y sustancias inhibidoras (fundamentalmente citrato y magnesio) [15]. La evaluación metabólica no está indicada en pacientes de edad media, que presentan por primera vez una litiasis cálcica, por su bajo riesgo de recurrencia. Pero sí está indicado en niños, litiasis recidivantes, litiasis unilateral múltiple, litiasis bilateral, monorrenos, litiasis úricas, litiasis de cistina, y en pacientes con enfermedad endocrina, metabólica, ósea y gastrointestinal. El estudio metabólico se basa en determinaciones en orina de 24 horas de los parámetros implicados en la litogénesis [16].

En los pacientes con litiasis cálcica o de composición desconocida, se debe determinar en orina de 24 horas la creatinina, calcio, fósforo, oxalato, ácido úrico, citrato, magnesio, sodio, potasio y diuresis total. En los pacientes con litiasis no cálcicas, los estudios de evaluación metabólica son más simples y, se deben dirigir a los factores causales específicos. En los pacientes con cálculos de ácido úrico se determina en sangre la glucosa, creatinina, HDL-colesterol, triglicéridos y ácido úrico, mientras qué en el sedimento de orina, el pH, densidad urinaria y parámetros automatizados. En orina de 24 horas, la

diuresis, creatinina y ácido úrico.

En pacientes con cálculos de cistina en sangre se determina creatinina y en el sedimento de orina, el pH, densidad urinaria y cociente cistina/creatinina en orina de micción o bien, en orina de 24 horas la diuresis y la determinación cuantitativa de cistina [17].

Para el despistaje de la enfermedad genética, en caso de sospecha, se realizarán las pruebas genéticas moleculares. No todas las enfermedades monogénicas requieren estudio genético, como en el caso de la cistinuria en que la determinación de la aminoaciduria en orina es diagnóstica y, en la que conocer el genotipo no cambia nuestra actitud terapéutica ni tampoco el pronóstico de la enfermedad [18] [19] [20].

Clasificación de las principales enfermedades genéticas asociadas a la litiasis urinaria.

La clasificación de estas enfermedades se puede realizar de distintas formas. Una de ellas, de elaboración propia, atiende a sí el defecto se debe a una alteración en la función del túbulo renal, a un error innato del metabolismo o a una alteración anatómica. Dentro del grupo de las alteraciones tubulares, se subclasifican según el segmento del túbulo renal afectado (**Tabla 1**). Esta clasificación simplifica y resume de forma práctica estas patologías [21].

Otra forma de clasificarlas es según el tipo de litiasis que producen, tal y como se muestra en la (Tabla 2) (Tabla 3) (Tabla 4) (Tabla 5) (Tabla 6) (Tabla 7) (Tabla 8). Se describen las principales enfermedades genéticas de acuerdo con el tipo de litiasis (cálcica, úrica o de cistina). En estas mismas tablas, se detallan las características genéticas, clínicas y de laboratorio de cada una de ellas [22] [23] [24] [25].

La hipercalciuria y la hipocitraturia son las alteraciones metabólicas más frecuentes en el paciente litiásico. La hipercalciuria idiopática es la causa más frecuente, es una entidad multifactorial en la que hay una interacción compleja entre ambiente y factores genéticos individuales que regulan los procesos de absorción intestinal, excreción renal y resorción ósea que conllevan a la excreción elevada de calcio en orina. Bajo el término de hipercalciuria idiopática se han ido identificando entidades de causa monogénica. Una mejor caracterización se podrá obtener a medida que se vayan realizando mayor número de estudios genéticos [26].

Alteraciones en túbulo proximal	Alteraciones en el Asa de Henle
Cistinuria	Síndrome de Bartter
Hipouricemia renal	Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria	Nefrolitiasis asociadas a mutaciones en Claudina 14
Enfermedad de Dent	
Síndrome de Lowe	
Tirosinemia I	
Enfermedad de Wilson	
Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis)	
Alteraciones en túbulo distal y colector	Errores innatos del metabolismo
Acidosis tubular renal distal	Hiperoxaluria primaria (metabolismo del glioxalato)
Enfermedad de Liddle	Síndrome Lesh-Nyhan (metabolismo de las purinas)
Síndrome de Gordon	Enfermedad de Wilson (metabolismo del cobre)
	Glucogenosis tipo 1 (metabolismo del glucógeno)
	Litiasis por 2,8-dihidroxiadenina (metabolismo de las purinas)
Alteraciones del receptor sensible de calcio	Anomalía anatómica tubular
Hipocalcemia autosómica dominante	Riñón en esponja (dilatación túbulos colectores)
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	
F	

Tabla 2. Enfern	Tabla 2. Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálcicas.	asociadas a la pro	oducción de	e litiasis cálcicas							
	Orphanet	Gen Herencia	Proteina alterada	Clínica renal/urinaria	Clinica extrarrenal	Bioquímica serica	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados /Prevalencia
T-6	ORPHA-93622	CLCN5 (Xp11.22)	Canal de	Asintomático	Talla baja	Sindrome de Fanconi	Hipercalciuria		Si 35-40% a los 30-	Nefrocalcinosis 40-50%	
Entermedad de Dent tipo 1	OMIN:300009	Ligada a X	cloro voltaje dependiente CIC-5	Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Raquitismo	Hipofosfatemia	Proteinuria tubular Sind Fanconi variable Microhematuria	Cálcica	30 anos 75% a los 50-60 años	Nefrolitiasis 30-50%	>250 casos
	ORPHA:93623	OCRL1	Fosfatidil-	Asintomático	Retraso crecimiento	Acidosis tubular rara	Hipercalciuria			NC	
Enfermedad de	OMIM:300555		inositol 4,5- bifosfato-5-	Poliuria, polidipsia	Discapacidad intelectual	↑СРК ↑LDH	Sindrome de Fanconi completo	Cálcica	Si	NL	< 20 casos
		Ligada a X	fosfatasa	Avidez por la sal	Catarata parcial		Glucosuria rara				
					Raquitismo						
	ORPHA:534	OCRL1 (Xq25)		Asintomático	Retraso crecimiento	Sind Fanconi completo	Hipercalciuria		Si	NC	
Enfermedad de	OMIM:300535		Fosfatidil-	Poliuria, polidipsia	Discapacidad intelectual		Proteinuria bajo PM			NL	
Lowe (Sindrome		Recesivo ligado a X		Avidez por la sal	Cataratas congénitas BL	ATR		Cálcica	ERCT en 2ª década		1/500000
OCRL)			fosfatasa		Glaucoma		Sindrome de Fanconi completo				
Ì					Hipotonia Trastornos de conducta	†СРК ∱LDH					
	ORPHA 306516	CLDN16 (3q28)		Infección urinaria	Retraso desarrollo	Hipomagnesemia	Hipercalciuria		Si		
		CLDN19 (1p34.2)		Poliuria, polidipsia	Convulsiones	Hipocalcemia	Hipermagnesuria		50% a los 20 años		
Hipomagnesemia	ORPHA31043		;	Enuresis	Tetania	ATRD incompleta	Hipocitraturia				
Familiar con hipercalciuria y	OMIM248250 (Sin afectación ocular)	AR	Claudina 16 y 19		Afectación ocular grave (CLDN19)			Cálcica		NC NL	200 casos
	ORPHA2196 OMIM248190 (con afectación ocular)										
	ORPHA:428	CASR (3q21.1)	Receptor	Variable	Calambres, astenia,	Hipocalcemia				NC	Desconocido
Hipocalcemia AD	OMIM:615361	GNA11(19p13.3)	sensor de	Asintomático	Convulsiones	PTH baja	Hipermagnesuria	Cálcica	Variable	NL	>40 familias
		AD	(CaSR)	Poliuria		Hiperfosfatemia Hipomagnesemia					

1 abia 3. Editerintedades genedas asociadas a la producción de masis calcidas	ilcucas asociadas a ia	production de masis calcidas.									
	1	Gen	Proteína	Clínica	Clínica			Composición		Nelrocalcino	Casos
	Orphianet	Herencia	alterada	renal/urinaria	extrarrenal	bioquimica senca	naliazgos eri orina	litiasis	בונר	Nefrolitiasis	reportados /Prevalencia
	Tipo 1	CYP24A1 AR	1,25-ф(ОН)D3-		Deshidratación	Hipercalcemia					
	OMIM 277440		24-hidroxilasa		Vómitos	↑1,25(OH)vitD					
Hipercalcemia infantil			Cotransportador NaPi2a		Fallo de medro	Hipofosfatemia (tipo 2)	Hipercalciuria	Cálcica	IS	NC	
	Tipo 2	SLC34A1 AR									
	OMIM 616963										
Raomitismo	ORPHA:157215	SLC3A4A3 (9q33.2-34.2)	Cotransportador	Deshidratación	Raquitismo	Hipofosfatemia	Hipercalciuria			NC	
hinofosfatémico	OMIM:241530		NaPT2a	Vómitos	Talla baja	71,25(OH)vitD	Hiperfosfaturia			NL	
hereditario con		AR			Fallo de medro			Cálcica	No No		<1/10000000
hipercalciuria (RHHC)					Dolor óseo						
					Debilidad muscular						
Hipofosfatemia	ORPHA:244305	SCL34A1(5q35)	NPT2a	En edad adulta	Osteopenia						<1pmp
dominante con litiasis u	OMIM:612286	SLC9A3R1(17q25.1)	NHERF1	Nefrolitiasis	Osteoporosis	Hipofosfatemia	Hiperfosfaturia	Cálcica		N.	>10 casos
osteoporosis		AD			Fracturas						
	ORPHA:620217	SLC12A1(15q21.1)	Cotransportador	Defecto concentración orina	Polihidramnios	Hipokaliemia	Pérdida de sal				
Sindromo do Bartter	OMIM:601678	AR	Na-K-CI NKCC2	Pérdida agua y sal	Parto prematuro	Hipocloremia	Hipercalciuria				
tino 1					Osteopenia	Alcalosis metabólica		Cálcica	Variable	NC	
Toda					Retraso crecimiento	Hiperaldosteronismo					
	ORDHA-620220	KCNII (11424.3)	Canal de notasio			Hipotraliemia	Dérdida de sal				
	OMIM:241200	AR	ROMK			Alcalosis metabólica	Hipercalciuria				
Smarome de Bartter				Similar a Bartter 1	Similar a Bartter 1	Hipercalciuria		Cálcica	Variable	NC	
7 odn						Hiperaldosteronismo					
						hiperreninémico					
	ORPHA-93605	CLCNKB (1p36.13)		Poliuria, polidipsia	Retraso crecimiento	Hipokaliemia	Calciuria normal o elevada			NC /NL	
Sindrome de Bartter	OMIM: 607364	AR		PA normal o baja	Vómitos	Alcalosis metabólica	Pérdida de sal			NC 30	
tipo 3 (clásico)			Canal de cloro CLC-Kb		Letradimianto	Hiperaldosteronismo		Cálcica	Variable	constante	
,					Company	hiperreninémico					
						Hipomagnesemia					
AD: autosómico dominante. A	R: autosómico recesivo.	NC: nefrocalcinosis, NL: Nefrolitias	sis. ERCT: Enfermedad renal cróni	AB: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalcinosis. NL: Nefrolitiasis. ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: Infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal.	rinario. ATR: Acidosis tubula	r renal.					

	Occopia strange	2000									
	OKPHA:89958	BSND (1p52.5)		Clinica prenatal severa	Parto prematuro	Ніроканетіа	Hipercalciuria transitoria				
Sindrome de	OMIM:602522	AR	0	Polihidramnios materno	Sordera total neurosensorial	Alcalosis metabólica	Pérdida de sal	Caladas	_	NC poco	
Bartter tipo 4			Barreina	Dolineia	Tollo de medue	Hiperaldosteronismo		Calcica	recuente	frecuente	
				Hipostenuria	o mann an one i	hiperreninémico					
Síndrome de	ORPHA:570371	MAGED2 (Xp11.21)	Antigeno D2	Prenatal		Hipercalciuria			;	3	
Bartter tipo 5	OMIM:300971	Ligado a X	asociado a melanoma	Polihidramnios		transitoria		Calcica	o N	NC	
	ORPHA93608-9	SLC4A1(17q21.31)	AE1	Poliuria	Fallo de medro	Acidosis metabólica hiperclorémica	pH orina>5.5	Fosfato cálcico	No	NC 60- 80%	
	OMIM:179800	AD/AR			Vómitos Dechidestación	Potasio normal o haio	Hipercalciuria Historiteaturia			Z Z	
Acidosis		ATP6V1B1 (2p13)	Subunidad B1 H+-ATPasa								
tubular renal		AR	Subunidad a4 H+_ATPasa		Sordera ATP6V1B1 de anaricción tardía ATP6w0A4						
	OMIM:602722	ATP6V0A4 (7q34) AR			Hipoacusia precoz (FOXII) Osteoporosis						
		FOXII WDR72									
	ORPHA:526	SCNNIB				Alcalosis metabólica	EFNa ↓ EFK↑				
Sindrome de Liddle	OMIM:177200	SCNN1G	Canal de Na ENaC	Hipertensión arterial		Hipopotasemia Renina suprimida	Hipercalciuria			K	
						Aldosterona suprimida					
Síndrome de	ORPHA:757 OMIM:614492	WKN1 AD				Acidosis metabólica					
Gordon o pseudo	OMIN:614491 OMIN:614495	WKN4 AD	Kinasa WKN1	Hipertensión arterial		Hiperpotasemia	EFNa ↓ EFK ↓ EFC1 ↓			Ŕ	
hipoaldosteroni	OMIM:614496	KI HI 3 AD. AP	Ninasa www.			Renina cunnimida					
n odn oms		CUL3 AD				Aldosterona suprimida					
Hiperoxaluria	ORPHA:93598	AGXT (2q37.3)	Alanina Glioxilato	Litiasis renal en edades tempran o curso	Oxalosis sistémica	Oxalato y glicolato	Aciduria glicólica	Oxalato cálcico	IS	NC	1-9pmp
primaria tipo l	OMIN:259900	AR	aminotransferasa peroxisomal			elevado en ERCT	Hiperoxaluria	(whewellita)	l	N	>80% de hiperoxalurias
Hiperoxaluria	ORPHA:93599	GRHPR(9p13.2)	Glioxilato reductasa/hidroxi	1	Menos frecuente oxalosis		Hiperoxaluria	Oxalato cálcico monohidrato	IS	NC	Ş
primaria tipo 2	OMIM:260000	AR	piruvato reductasa	Cimica menos grave que 1	sistémica	Oxalato elevado	L-Glicerato elevado	(whewellita)	Menos frecuente que en 1	K	d
Hiperoxaluria primaria tipo 3	ORPHA:93600	HOGA1 (10q24.2)	4-hidroxi-2- oxoglutarato-	Curso más benigno que I		Oxalato y Hidroxi-oxo- glutarato (HOG)	Hidroxi-oxo-glutarato (HOG) o glutamato(DHG)	Oxalato cálcico monohidrato	IS	NC	25p
	OMIM:613616	AR	algolasa		_	elevados		(whewellita)		Z	

6

Factores que orientan a patología monogénica en un paciente con litiasis urinaria

En pacientes con historia litiásica, pueden existir una serie de factores que orienten hacia una posible alteración monogénica. Es importante pensar en ellos, dado que se puede instaurar un tratamiento preventivo precoz y así evitar nuevos eventos litiásicos, prevenir o retrasar la posible insuficiencia renal o desarrollo de nefrocalcinosis y, actuar sobre las complicaciones extrarrenales [27]. Estos factores se recogen en la (Tabla 9).

Edad de inicio

La litiasis infantil es poco frecuente, constituye el 1% de los cálculos urinarios y, de éstos, un 40% tiene antecedentes familiares sugiriendo una alteración genética. Por ello, ante un primer episodio litiásico en la época infantil, se debe pensar en una posible causa genética, sobre todo cuanto menor es la edad del paciente. Sin embargo, dada la variabilidad clínica de muchas de estas entidades como la cistinuria o la hiperoxaluria primaria tipo 1, pueden diagnosticarse en edades más tardías. En la hiperoxaluria primaria tipo 1, se puede observar una nefrocalcinosis bilateral e insuficiencia renal con debut en lactantes o aparecer en la edad adulta con un cálculo simple y función renal normal [28]. En el caso de la cistinuria, la edad media para el primer cálculo renal tiene lugar antes de los 15 años, pero hay casos de debut tardío, en la edad adulta.

Historia familiar y consanguinidad de los padres.

La influencia de la carga genética parece jugar un importante papel en la litiasis. Hasta un 45-55% de los casos presentan antecedentes familiares. La consanguinidad tiene también un papel relevante, así en zonas en las que el índice endogámico es mayor (como las Islas Canarias), la hiperoxaluria primaria es responsable del 10% de casos de enfermedad renal crónica en niños, muy por encima del resto de Europa (<0,5%) [29]. Cuando se diagnostica un defecto genético en un paciente debemos hacer el screening para el mismo trastorno al resto de miembros de la familia, sobre todo a los hermanos. Esto es especialmente importante cuando estudiamos a algún familiar como posible candidato a donante vivo [30]. De esta manera se pueden diagnosticar de

forma precoz antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad e instaurar un tratamiento adecuado. Sin embargo, en la enfermedad monogénica, la ausencia de la enfermedad en otros familiares no descarta que la litiasis urinaria se deba a ella.

Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La enfermedad renal terminal (ERT) es rara en pacientes litiásicos crónicos. Normalmente está relacionada con factores metabólicos como la obesidad e hipertensión arterial, con historia de pielonefritis, episodios repetidos de obstrucción del tracto urinario y procedimientos quirúrgicos urológicos [31] [32]. Otra causa de ERC es la monogénica. Esta se debe sospechar ante pacientes litiásicos con ERC independientemente de la edad. En entidades como la hiperoxaluria primaria tipo 1, la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria o la enfermedad de Dent lo habitual es que la ERC terminal aparezca en edades tempranas, pero dada la heterogeneidad genética, bioquímica y fenotípica de estas entidades, hay casos de inicio tardío en edad adulta avanzada [33]. La insuficiencia renal no siempre va precedida de síntomas o episodios de litiasis urinaria en pacientes con enfermedades renales hereditarias y, en ocasiones, estos pacientes no presentan ninguna clínica con una progresión lenta a ERT o incluso, en algunos casos, el diagnóstico se hace ante una recurrencia de la enfermedad litiásica en el trasplante renal. En el caso de la cistinuria la evolución a ERT es rara [34].

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis se trata de un depósito de oxalato y fosfato cálcico en el tejido renal (**Figura 1**). La causa más frecuente en la edad adulta es el hiperparatiroidismo primario, seguido de la acidosis tubular renal distal (dATR) (tubulopatía que más frecuentemente se asocia a nefrocalcinosis) y el riñón en esponja medular. En niños, las causas más importantes de nefrocalcinosis son las tubulopatías y los errores innatos del metabolismo que se manifiestan en edades muy tempranas [35]. La nefrocalcinosis se clasifica en medular (97%) o cortical (3%).

La hipercalciuria se considera el factor de riesgo más importante, pero hay que descartar otros desórdenes metabólicos como la hipocitraturia o la hiperoxaluria.

La nefrocalcinosis suele manifestarse de forma

Tabla 5. Litiasis de Cistina	sis de Cistina									
		Gen	Proteína	Clínica	Clínica		Composición		Nefrocalcinosis	Casos
	Orphanet	Herencia	Alterada	Renal/urinaria extrarrenal	extrarrenal	Hallazgos en orina	litiasis	ERC	Nefrolitiasis	reportados / prevalencia
		SLC3A1		Litiasis recurrente		Cistinuria				
Cistinuria tipo A ORPHA:93612	ORPHA:93612	AR	rBAT	Urolitiasis bilateral	No	Cristales cistina	Cistina	No	N	1-5/10000
•						AAs dibásicos elevados en				
						orina (ornitina,				
						arginina,lisina)				
		SCL7A9				Cistinuria				
		AR/AD con								
		penetrancia		Litiasis		Cristales cistina				
Cistinuria tipo B ORPHA:93613	ORPHA:93613	incompleta	B 0+AT	recultrente	No		Cistina	No	N	
						AAs dibásicos elevados en				
						orina (ornitina,				
						arginina,lisina)				
		SLC3A1				Cistinuria				
Cistinuria tino		SCL7A1		Litiasis		Cristales cistina				
AB	ORPHA:214			recurrente	No	AAs dibásicos elevados en	Cistina	No	N	140 pmp
						orina (ornitina,				
						arginina,lisina)				

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalcinosis. NL: Nefrolitiasis. ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: Infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal. AAs: Aminoácidos

	Ornhanet	Gen	Proteína	Clínica renal/urinaria	Clínica	Hallazgos en	Hallazgos en orina	Composición	FRC	Nefrocalcinosis	Nefrocalcinosis Casos reportados/
	5	Herencia			extrarrenal	sangre		litiasis	2	Nefrolitiasis	Prevalencia
	ORPHA:04088	SLC22A12	URAT1	Asintomática o			Hiperuricosuria				
Hipouricemia	OMIM:220150 SLC2A9	SLC2A9	GLUT9	episodios de daño renal agudo y litiasis		Hipouricemia	Hipercalciuria ocasional	Ácido úrico	Posible	Z	
renal tipo 1 y 2	OMIM:612076			úrica inducidos por							
		AR		ejercicio							
	ORPHA:3467	XDH (2p23.1)	Xantina								
Xantinuria	OMIM:278300		oxidoreductasa o	Litiasis		Hipouricemia	Vantinuria	Ácido úrico	<u>۷</u>	NL	
		AR	deshidrogenasa	_			Validina				
	ORPHA-510	HPRT(Xq26.2-			Retraso						
Cíndromo do	OTC:WILLIAM	q26.3)			psicomotor						
Judiolile de	OMIM:300322		HPRT	Litiasis	Gota	Hiperuricemia	Hiperuricemia Hiperuricosuria	Ácido úrico	Raro	NL	1-9/1000000
resil-in y light		Recesiva ligada									
	_	X		_			_				

Tabla 7. Enfermed	lades genétic	Tabla 7. Enfermedades genéticas asociadas a litiasis cálcica con hipocitraturia	asis cálcica con	hipocitraturi	a					
	Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clínica renal / urinaria	Clínica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis
	ORPHA93608-9	ORPHA93608-9 SLC4A1(17q21.31)	AE1	Poliuria	Fallo de medro	Acidosis metabólica hiperclorémica	pH orina>5.5	Fosfato cálcico		NC 60-80%
	OMIM:179800 AD/AR	AD/AR			Vómitos		Hipercalciuria			N
					Deshidratación	Potasio normal o bajo	Hipocitraturia			
Acidosis tubular renal		ATP6V1B1 (2p13) AR	Subunidad B1 H+- ATPasa						Ŷ.	
			Subunidad a4 H+- ATPasa		Sordera (ATP6V1B1, de aparición tardía ATP6v0A4)					
		ATP6V0A4 (7q34) AR			Hipoacusia precoz (FOXI1)					
		FOXI1 AR			Osteoporosis					
		WDR72 AR								

Tabla 8. Litiasis genéticas menos frecuentes.	enéticas m	enos frecuentes.							
	Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clínica renal/urinaria	Clínica	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Nefrocalcinosis Casos reportados/ Nefrolitiasis Prevalencia
Litiasis de 2,8- OMIM: dihidroxiadenina 02600	OMIM:1 02600	APRT(16q24.3) AR	Déficit APRT	Litiasis de repetición Cristales característicos	No	2,8 Dihidroxiadenina	:S	NL	1/50-100.000 personas

Tabla 9. Factores que orientan a patología monogénica en la enfermedad litiásica urinaria
Factores de alta sospecha clínica de patología monogénica causante de enfermedad litiásica
Edad de inicio precoz
Antecedentes familiares
Consanguineidad
Enfermedad Renal Crónica (ERC)
Nefrocalcinosis
Alta carga litiásica (bilateralidad, número y tamaño de las litiasis)
Alta tasa de recurrencia
Manifestaciones extrarrenales
Alteraciones tubulares acompañantes
Tipo de cálculo (cistina, wewhellita, xantina, 2,8-dihidroxiadenina)

asintomática con una evolución lenta y progresiva. La evolución a ERT es muy variable.

Las tubulopatías que se asocian en mayor medida a nefrocalcinosis, además de la dATR, son la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, la enfermedad de Dent y la hiperoxaluria primaria [36].

En la acidosis tubular renal distal tipo 1(dATR) los pacientes afectados tienen una acidosis metabólica hiperclorémica con anión-gap normal y orina alcalina (pH >5.3). La prevalencia de nefrocalcinosis alcanza el 60-80% de los casos. La enfermedad de Dent afecta fundamentalmente a varones y debemos sospecharla ante nefrocalcinosis de inicio precoz asociada con hipercalciuria y proteinuria de bajo peso molecular. La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y la nefrocalcinosis evoluciona de forma casi invariable hacia la enfermedad renal crónica.

El riñón en esponja medular es una malformación congénita de los conductos colectores terminales que suele cursar de forma asintomática. Se asocia a nefrolitiasis y nefrocalcinosis, pero la evolución a ERT es poco frecuente.

Carga litiásica y Recurrencia

Hasta el 50% de los pacientes que presentan un episodio de litiasis, volverán a desarrollarlo a los 5 años sin un tratamiento preventivo adecuado. Las entidades genéticas se relacionan con una mayor actividad litiásica como es el caso de la cistinuria, en la que la aparición de cálculos suele ser antes de los 15 años, la litiasis es bilateral en más del 75% de los casos y, la tasa de recurrencia es superior al 60%. Esta patología exige un cumplimiento terapéutico muy estricto y suele asociar poca adherencia por parte del paciente. En general, la presencia de litiasis múltiples bilaterales es sugestiva de enfermedad de causa hereditaria.

La **(Figura 2)** muestra un ejemplo de recurrencia masiva (litiasis renal bilateral) en paciente con Enfermedad de Dent tipo 1.

Alteraciones tubulares/extrarrenales

Ciertas alteraciones analíticas sanguíneas y urinarias son orientativas de algunas alteraciones tubulares. Así, una hipomagnesemia con hipercalciuria en un paciente con nefrocalcinosis es altamente sugestivo de hipercalcuria familiar con nefrocalcinosis y, si se acompaña de una alcalosis metabólica, es su-

Figura 1. Imagen de tomografía de nefrocalcinosis medular en una paciente afecta de Síndrome de Bartter tipo 3.



gestivo de un síndrome de Bartter. Un paciente con hipercalciuria, hipofosfatemia y proteinuria de bajo peso molecular orienta a una enfermedad de Dent. Ante un paciente con hipercalciuria, hipocitraturia, acidosis metabólica hiperclorémica y orina alcalina en un paciente con litiasis debemos descartar una acidosis tubular distal.

En ausencia de malabsorción de grasas e hipe-

roxaluria entérica o dietética, una elevación de oxalatos en orina es sugestivo de hiperoxaluria primaria.

La coexistencia de manifestaciones extrarrenales, sobre todo neurológicas, oculares o auditivas puede hacer sospechar en una causa genética. La sordera neurosensorial se da en algunos tipos de dATR y alteraciones oculares como la miopía, el nistagmus

Figura 2. Ejemplo de recurrencia masiva (litiasis renal bilateral) en paciente con Enfermedad de Dent tipo 1.

Reconstrucción 3D de Tomografía Axial Computarizada



Radiografía simple de abdomen



horizontal o las calcificaciones corneales se describen en la hipercalciuria familiar con hipomagnesemia y nefrocalcinosis. La alteración neurológica es grave en enfermedades como el síndrome de Lowe y la enfermedad de Lesh-Nyhan.

En las (Tabla 5) (Tabla 6) y (Tabla 7) se describen las alteraciones que caracterizan a cada entidad.

Composición de la litiasis

Es el primer paso para la evaluación metabólica de un paciente formador de litiasis. Un adecuado análisis de la litiasis es fundamental para iniciar el proceso diagnóstico de la alteración metabólica sub-yacente. En ocasiones, la presencia de cristales en la orina nos puede orientar hacia alguna alteración metabólica. Así, los cristales hexagonales en orina son típicos de la cistinuria y, los cristales de 2,8 dihidroxiadenina, son característicamente esféricos o granulares en forma de abanico, birrefringentes a la luz polarizada y de color marrón.

Ciertas alteraciones metabólicas se asocian a tipos específicos de cálculos. Así, los cálculos renales en la hipercalciuria idiopática suelen ser de oxalato cálcico dihidrato (whedellita) o mixtos por fenómenos de enucleación heterogénea (núcleo de urato).

Las litiasis más frecuentes de fosfato cálcico son de dos tipos: carbonato de apatita (cristaliza a pH>6.8 y puede estar asociada a infección) y brushita (cristaliza a pH 6.5-6.8) en concentraciones de

calcio urinario >300mg/día y fosfato>1000mg/día. Las causas más frecuentes de litiasis de carbonato apatita son la hipercalciuria, la acidosis tubular primaria o las infecciones del tracto urinario. La litiasis de brushita se asocia a hiperparatirodidismo primario o acidosis tubular primaria [37].

Los cálculos de oxalato cálcico monohidrato (whewellita) (**Figura 3**) son debidos a hiperoxaluria primaria o secundaria (entérica o dietética).

En la enfermedad de Dent podemos encontrar litiasis de oxalato cálcico o de fosfato cálcico.

La litiasis de cistina es patognomónica de la cistinuria (**Figura 4**), al igual que los cálculos de xantina en la xantinuria.

La litiasis por 2,8-dihidroxiadenina se produce por un trastorno del catabolismo de las purinas de herencia autosómica recesiva, por el déficit de la enzima APRT, que condiciona una alteración del paso de adenina a AMP y acúmulo renal de 2,8-dihidroxiadenina. Puede manifestarse tanto por insuficiencia renal crónica progresiva, por daño intersticial crónico (nefropatía por cristales), litiasis de repetición o insuficiencia renal aguda [38, 39).

La Xantinuria es un trastorno del metabolismo de la purina causado por un déficit hereditario del enzima xantina deshidrogenasa/oxidasa y, se caracteriza por una concentración muy baja (o indetectable) de ácido úrico en sangre y orina y una concentración



Figura 3. Cálculo de oxalato cálcico monohidrato, característico de los estados hiperoxalúricos.

Figura 4. Cálculo de cistina.

muy alta de xantina en orina. Aunque suele ser asintomática, puede detectarse urolitiasis, debido a la elevada excreción de xantina o miositis causada por la acumulación de xantina

Tratamiento de la litiasis renal en enfermedades genéticas

El tratamiento específico de la litiasis es en la mayoría de los casos intervencionista. Según las características de la litiasis (tamaño, localización o dureza estimada por las unidades de Hounsfield medidas en la Tomografia Computarizada espectral sin contraste) los tratamientos aplicados comprenden desde la observación, tratamiento expulsivo, litotricia extracorpórea por ondas de choque (tratamiento menos invasivo indicado en litiasis no mayores a 2 cm y de baja dureza), a los tratamientos quirúrgicos endourológicos como la ureterorrenoscopia o la nefrolitotomía percutánea, para litiasis mayores a 2 cm o de menor tamaño refractarios a la litotricia extracorpórea.

Una vez resuelta la litiasis, el tratamiento debe ir dirigido a evitar la recurrencia de la enfermedad. Las recomendaciones generales son comunes a todo tipo de litiasis y consisten en una alta ingesta de agua que condicione una diuresis abundante, restricción de la sal de la dieta, reducción de la ingesta de proteínas animales hasta un máximo de 0,8 gr/kg de peso/día, alta ingesta de frutas y verduras y no restricción de alimentos ricos en calcio. El citrato y el magnesio se usan como inhibidores de la cristalización, ya que aumentan la solubilidad del calcio en orina. En caso de hipercalciurias que no respondan a las medidas generales, las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio aumentando la reabsorción de calcio en el túbulo proximal [40].

En las patologías monogénicas, el tratamiento debe ser asegurar una correcta ingesta hídrica y

reponer los solutos que se pierden en exceso, para proveer inhibidores y disminuir la concentración de promotores de la cristalización urinaria. El tratamiento ha de ser precoz para evitar la progresión a insuficiencia renal. Este tratamiento debe completarse con el tratamiento específico de cada patología.

Conclusiones

La litiasis renal en ocasiones es la manifestación clínica inicial de otras enfermedades más graves, como el caso de las enfermedades genéticas comentadas.

Debe descartarse causa monogénica en un paciente adulto ante litiasis recurrente, con antecedentes familiares, que presente insuficiencia renal o nefrocalcinosis. En niños, la sospecha es ante el primer episodio litiásico. La primera medida a realizar es el análisis del cálculo, estudio metabólico en sangre y orina, analizando los promotores e inhibidores de la formación de la litiasis, seguido, si es necesario, del estudio genético específico según la sospecha clínica.

Bibliografía

- 1. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood-Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. Front Pediatr. 2018 Apr 12;6:98
- 2. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis. JAMA Pediatr. 2015 Oct;169(10):964-70.
- 3. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Gambaro G, Milanesi L, Mosca E, Soldati L; GENIAL network (Genetics and Environment in Nephrolithiasis Italian Alliance). Calcium kidney stones are associated with a haplotype of the calcium-sensing receptor gene regulatory region. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul;25(7):2245-52.
- 4. Goknar N, Öktem F, Torun E, Gok O, Demir AD, Kucukkoc M, Kilic U. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish infants with urolithiasis. Ren Fail. 2016;38(4):545-51.
- 5. Chou YH, Woon PY, Chen WC, Hsu YW, Chang JM, Hwang DY, Chiu YC, Kuo HC, Chang WP, Hou MF, Liu ME, Chang JG, Chang WC. A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor gene (CASR) is associated

with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. PLoS One. 2011.

- 6. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease? Nefrologia (Engl Ed). 2019 Nov-Dec;39(6):592-602. English, Spanish.
- 7. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA et all. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Kidney Int. 2018 Jan;93(1):204-213).
- 8. Braun DA, Lawson JA, Gee HY, Halbritter J, Shril S, Tan W, Stein D, Wassner AJ, Ferguson MA, Gucev Z, Fisher B, Spaneas L, Varner J, Sayer JA, Milosevic D, Baum M, Tasic V, Hildebrandt F. Prevalence of Monogenic Causes in Pediatric Patients with Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Apr 7;11(4):664-72).
- 9. Cogal AG, Arroyo J, Shah RJ, Reese KJ, Walton BN, Reynolds LM, Kennedy GN, Seide BM, Senum SR, Baum M, Erickson SB, Jagadeesh S, Soliman NA, Goldfarb DS, Beara-Lasic L, Edvardsson VO, Palsson R, Milliner DS, Sas DJ, Lieske JC, Harris PC; Investigators of the Rare Kidney Stone Consortium. Comprehensive Genetic Analysis Reveals Complexity of Monogenic Urinary Stone Disease. Kidney Int Rep. 2021 Sep 8;6(11):2862-2884.
- 10. Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : récents acquis diagnostiques et thérapeutiques [Inherited monogenic kidney stone diseases: recent diagnostic and therapeutic advances]. Nephrol Ther. 2008 Jul;4(4):231-55.
- 11. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. Pediatr Nephrol. 2023 Mar;38(3):651-662.
- 12. Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI.Tubulopatías.Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:135-53
- 13. Gómez CJB, Gil-Peña H, Álvarez FAO, Rodríguez FS. Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age. Nefrologia (Engl Ed). 2021 Mar-Apr;41(2):182-190.
- 14. The European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis: The Role of the Nephrologist March 2023 ASN Kidney News, María Ramos Cebrián
 - 15. Tiselius HG. Should we modify the principles

- of risk evaluation and recurrence preventive treatment of patients with calcium oxalate stone disease in view of the etiologic importance of calcium phosphate? Urolithiasis. 2015 Jan;43 Suppl 1:47-57.
- 16. Broseta E. Budia A, Burgués JP,Luján S.Urología práctica.5ª edición. Elsevier 2021
- 17. Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátrico. Revista Española de Pediatría, mayo 2020.
- 18. Daga A, Majmundar AJ, Braun DA et all. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Kidney Int. 2018 Jan;93(1):204-213
- 19. Gambaro G. Empirical therapy or precision medicine for kidney stone formers in the '-omics' era? Urolithiasis. 2019 Feb; 47(1):1-3.
- 20. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L et al. Metabolic Nephropathy Workgroup of the European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERKNet) and eUROGEN. Cystinuria: clinical practice recommendation. Kidney Int. 2021 Jan;99(1):48-58.
- 21. María Ramos Cebrián, Litiasis urinaria de causa genética. Revista AIRG. Nefrogen. Revista de la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas, número 17.
- 22. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. Curr Opin Pediatr. 2009 Apr;21(2):214-9.
- 23. Hoppe B, Martin-Higueras C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. Curr Opin Pediatr. 2020 Apr;32(2):273-283.
- 24. Howles SA, Thakker RV. Genetics of kidney stone disease. Nat Rev Urol. 2020 Jul;17(7):407-421
- 25. Mohebbi N, Ferraro PM, Gambaro G, Unwin R. Tubular and genetic disorders associated with kidney stones. Urolithiasis. 2017 Feb;45(1):127-137
- 26. Halbritter J. Genetics of kidney stone disease-Polygenic meets monogenic. Nephrol Ther. 2021 Apr;17S:S88-S94.
- 27. Ferraro PM, D'Addessi A, Gambaro G. When to suspect a genetic disorder in a patient with renal stones, and why. Nephrol Dial Transplant. 2013
 - 28. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary

hyperoxalurias. Kidney Int. 2009 Jun;75(12):1264-1271.

- 29. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, Daudon M, Liutkus A. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. Pediatr Nephrol. 2010
- 30. Gambaro G, Zaza G, Citterio F, Naticchia A, Ferraro PM. Living kidney donation from people at risk of nephrolithiasis, with a focus on the genetic forms. Urolithiasis. 2019 Feb;47(1):115-123.
- 31. Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstralh EJ, Li X, Rule AD, Lieske JC. Risk factors for CKD in persons with kidney stones: a case-control study in Olmsted County, Minnesota. Am J Kidney Dis. 2010 Jan;55(1):61-8.
- 32. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Aug;6(8):2069-75.
- 33. Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, Kaskel F, Levin TL. Primary hyperoxaluria: spectrum of clinical and imaging findings. Pediatr Radiol. 2017
- 34. Prot-Bertoye C.CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2015
- 35. Shavit L, et al. What is nephrocalcinosis?. Kidney International 2015; 88:35-43
- 36. Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. Int J Mol Sci. 2020
- 37. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
- 38. Irène Ceballos Picot, Michel Daudon, Jérôme Harambat, Albert Bensman, Bertrand Knebelmann & Guillaume Bollée (2014) 2,8-Dihydroxyadenine Urolithiasis: A Not So Rare Inborn Error of Purine Metabolism, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 33:4-6, 241-252
- 39. Carmen Jiménez Herrero, Vladimir Petkov Stoyanov, M. José Gutiérrez Sánchez, Juan A. Martín Navarro. Litiasis por 2,8-dihidroxiadenina, utilidad del estudio genético Nefrología, Volume 39, Issue 2, March–April 2019, Pages 206-207M
- 40. Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hyper-

calciuria. Am J Physiol Renal Physiol. 2013 Aug 15;305(4):F592-9