

Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



## Litiasis Urinaria de Causa Genética

Ramos Cebrián María <sup>a</sup>

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

### Palabras clave

Riñón en esponja, nefrocalcínosis, hiperoxaluria primaria, cistinuria, cistinosis, hipercalciuria, hipomagnesemia, hipocitraturia, cálculos riñón, enfermedad de Dent, síndrome de Bartter, Síndrome de Gordon, acidosis tubular renal

### 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 idiopática. 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 cárnicas. 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 llevan 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 náuseas 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 litiasica se realiza 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 cálctica, 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 cálctica 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 cállicas, 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 que 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 si 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 [\[26\]](#).

## 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].

## Nefrocalciosis

La nefrocalciosis 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 nefrocalciosis) y el riñón en esponja medular. En niños, las causas más importantes de nefrocalciosis son las tubulopatías y los errores innatos del metabolismo que se manifiestan en edades muy tempranas [35]. La nefrocalciosis 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 nefrocalciosis suele manifestarse de forma asintomática con una evolución lenta y progresiva. La evolución a ERT es muy variable.

Las tubulopatías que se asocian en mayor medida a nefrocalciosis, además de la dATR, son la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalciosis, 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 ( $\text{pH} > 5.3$ ). La prevalencia de nefrocalciosis alcanza el 60-80% de los casos. La enfermedad de Dent afecta fundamentalmente a varones y debemos sospecharla ante nefrocalciosis de inicio precoz asociada con hipercalciuria y proteinuria de bajo peso molecular. La hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y la nefrocalciosis 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 nefrocalciosis, 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 hipercalciuria familiar con nefrocalcinosis y, si se acompaña de una alcalosis metabólica, es sugestivo 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 hiperoxaluria 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 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 subyacente. 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 hiperparatiroidismo 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 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 Tomografía 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 litiasico. 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.

## Tablas

Tabla 8. Litiasis genéticas menos frecuentes.

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clinica renal/urinaria	Clinica extrarrenal	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados/ Prevalencia
Litiasis de 2,8-dihidroxiadenina	OMIM:1 02600	APRT(16q24.3) AR	Déficit APRT	Litiasis de repetición Cristales característicos	No	2,8 Dihidroxiadenina	Si	NL	1/50-100.000 personas

Tabla 8.

**Tabla 1.** Clasificación de las enfermedades genéticas que ocasionan litiasis urinaria según etiopatogenia.

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

*Tabla 1.*

**Tabla 2.** Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálidas.

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína alterada	Clinica renal/urinaria	Clinica extrarenal	Bioquímica serica	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Cases reportados /Prevalencia
Enfermedad de Dent tipo 1	ORPHA:93622 OMIM:300009	CLCN5 (Xp11.22) Ligada a X	Canal de cloro voltage dependiente ClC-5	Asintomático Poluria, polidipsia Avidor por la sal	Talla baja Raquitismo	Síndrome de Fanconi Hipofosfatemia	Hipercalcioria Proteína tubular Síndrome Fanconi variable Microhematuria	Cálcica	Si 35-40% a los 30-50 años 75% a los 50-60 años	Nefrocalcinosis 40-50% Nefrolitiasis 30-50%	>250 casos
Enfermedad de Dent tipo 2	ORPHA:93623 OMIM:300555	OCRL1 OMIM:300555 Ligada a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfataza	Asintomático Poluria, polidipsia Avidor por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Catarata parcial Raquitismo	Acidosis tubular rara TCPK, LDH	Síndrome de Fanconi completo Glucosuria rara	Cálcica	Si	NL	< 20 casos
Enfermedad de Lowe (Síndrome oculocerebral OCLR)	ORPHA:534 OMIM:300535	OCRL1 (Xq25) Recesivo ligado a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato-5-fosfataza	Asintomático Poluria, polidipsia Avidor por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Cataratas congénitas BL Glaucoma Hipotonía Trastornos de conducta	Síndrome de Fanconi completo ATR TCPK, LDH	Hipercalcioria Proteína bajo PM Síndrome de Fanconi completo	Cálcica	Si ERCT en 2ª década	NC NL	1/500000
Hipomagnesemia Familiar con hipercalcioria y nefrocalcinosis	ORPHA:306516	CLDN16 (3q28) CLDN19 (1p14.2) AR	ORPHA:31043 OMIM:48250 (Sin afectación ocular) ORPHA:2196 OMIM:48190 (con afectación ocular)	Claudina 16 y 19	Infeción urinaria Poluria, polidipsia Enuresis	Retraso desarrollo Convulsiones Tetania Afectación ocular grave (CLDN19)	Hipomagnesemia Hipocalcemia ATRD incompleta	Hipercalcioria Hipomagnesuria Hipocitraturia	Cálcica	Si 50% a los 20 años	NC NL 200 casos
Hipocalcemia AD	ORPHA:428 OMIM:615361	CASR (3q21.1) GNAA11(19p13.3) AD	Receptor sensor de calcio (CaSR)	Variable Asintomático Poluria	Calambres, astenia, parestesias Convulsiones	Hipocalcemia PTH baja Hipofosfatemia Hipomagnesemia	Hipomagnesuria	Cálcica	Variable	NC NL	Desconocido >40 familias

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

*Tabla 2.*

**Tabla 3.** Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálidas.

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína alterada	Clinica renal/urinaria	Clinica extrarenal	Bioquímica serica	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Cases reportados /Prevalencia
Hipercalcemia infantil	Tipo 1 OMIM: 277440	CYP24A1 AR	1,25-dihydroD3-24-hidroxilasa			Deshidratación Vómitos	Hipercalcioria Vómitos Fallo de medro	Hipercalcioria 11,25(OH)2D Hipofosfatemia (tipo 2)	Cálcica	Si	NC
	Tipo 2 OMIM: 616963	SLC34A1 AR	Cotransportador NaPT2a		Deshidratación Vómitos	Raquitismo Talla baja Fallo de medro Dolor óseo Debilidad muscular	Hipofosfatemia 11,25(OH)2D	Hipercalcioria Hipofosfatemia	Cálcica	No	NC NL
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcioria (RHHC)	ORPHA:157215 OMIM:241530	SLC34A4A3 (9q33-34.2) AR	Cotransportador NaPT2a			Raquitismo Talla baja Fallo de medro Dolor óseo Debilidad muscular	Hipofosfatemia 11,25(OH)2D	Hipercalcioria Hipofosfatemia	Cálcica		<1/1000000
Hipofosfatemia dominante con litiasis u osteoporosis	ORPHA:244305 OMIM:612286	SCL34A1(5q35) AD	NPT2a NHERF1	En edad adulta Nefrolitiasis		Osteopenia Osteoporosis Fracturas	Hipofosfatemia	Hipofosfatemia	Cálcica		NL <1ppm >10 casos
Síndrome de Bartter tipo 1	ORPHA:620217 OMIM:601678	SLC12A1(15q21.1) AR	Cotransportador Na-K-Cl NKCC2	Defecto concentración orina Pérdida agua y sal		Defecto concentración orina Pérdida agua y sal	Hipokalemia Hipopotasemia Parto prematuro Osteopenia Retraso crecimiento	Hipokalemia Hipopotasemia Hipercalcioria Hiperaldosteronismo hiperreninismo	Cálcica	Variable	NC
Síndrome de Bartter tipo 2	ORPHA:620220 OMIM:241200	KCNJ1 (11q24.3) AR	Canal de potasio ROMK	Similar a Bartter 1		Similar a Bartter 1	Hipokalemia Hipopotasemia Hipercalcioria Hiperaldosteronismo hiperreninismo	Pérdida de sal Hipercalcioria	Cálcica	Variable	NC
Síndrome de Bartter tipo 3 (clásico)	ORPHA:93605 OMIM: 607364	CLCNKB (1p36.13) AR	Canal de cloro CLC-Kb	Poluria, polidipsia PA normal o baja		Retraso crecimiento Vómitos Estreñimiento	Hipokalemia Alcalosis metabólica Hipercalcioria Hiperaldosteronismo hiperreninismo Hipomagnesemia	Calciuria normal o elevada Pérdida de sal	Cálcica	Variable	NC /NL NC no constante

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

*Tabla 3.*

**Tabla 4.** Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálidas.

Síndrome de Bartter tipo 4	ORPHA:89938 OMIM:602522	BSND (1p32.3) AR	Bartterina	Clinica prenatal severa Polihidramnios materno Poluria Hipotensión	Parto prematuro Sordera total neurosensorial Fallo de medro	Hipokalemia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Hipercalcemia transitoria Pérdida de sal	Cálida	Frecuente	NC poco frecuente
Síndrome de Bartter tipo 5	ORPHA:57071 OMIM:300971	MAGED2 (Xp11.21) Ligado a X	Antígeno D2 asociado a melanoma	Prenatal Polihidramnios		Hipercalcemia transitoria		Cálida	No	NC
Acidosis tubular renal	ORPHA:93698-9 OMIM:179800 OMIM:267300 OMIM:602722	SLC4A1(17q1.31) AD:AR ATP6V1B1 (2p13) AR ATP6VOA4 (7q14) AR FOXII WDR72	AE1 Subunidad B1 H <sup>+</sup> -ATPasa Subunidad 4d H <sup>+</sup> -ATPasa	Poluria Deshidratación	Fallo de medro Vómitos Sordera ATP6V1B1 de aparición tardía ATP6VOA4 Hipoacusia precoz (FOXII) Osteoporosis	Acidosis metabólica hiperclorémica Potasio normal o bajo	pH orina>5.5 Hipercalcemia Hipocitraturia	Fosfato calcico	No	NC 60- 80% NL
Síndrome de Liddle	ORPHA:526 OMIM:177200	SCNN1B SCNN1G	Canal de Na ENaC	Hipertensión arterial		Alcalosis metabólica Hipopotasemia Renina suprimida Aldosterona suprimida	EFNa ↓ EFK ↑ Hipercalcemia		NL	
Síndrome de Gordon o pseudo hipoaldosteronismo tipo II	ORPHA:757 OMIM:6114492 OMIM:6114491 OMIM:6114495 OMIM:6114496	WKN1 AD WKN4 AD KLHL3 AD:AR CUL3 AD	Kinasa WKN1 Kinasa WKN4	Hipertensión arterial		Acidosis metabólica Hiperpotasemia Renina suprimida Aldosterona suprimida	EFNa ↓ EFK ↓ EFCI ↓		NL	
Hiperoxaluria primaria tipo 1	ORPHA:93598 OMIM:259900	AGXT (2q37.3) AR	Alanina Glicoxilato aminotransferasa Peroxisomal ITU's	Litiasis renal en edades tempranas o curso clíico-ontogenético	Oxalosis sistémica	Oxalato y glicoxilato elevado en ERCT	Aciduria glicólica Hiperoxaluria	Oxalato calcico monohidrato (whewella)	SI	NC >80% de hiperoxalurias
Hiperoxaluria primaria tipo 2	ORPHA:93599 OMIM:260000	GRHPR(9p13.2) AR	Glicoxilato reductasa/hidroxi piruvato reductasa	Clinica menos grave que 1	Menos frecuente oxalosis sistémica	Oxalato elevado	Hiperoxaluria L-Glicerato elevado	Oxalato calcico monohidrato (whewella)	SI	NC <50p
Hiperoxaluria primaria tipo 3	ORPHA:93600 OMIM:613616	HOGA1 (10q24.2) AR	4-hidroxi-2- oxoglutarato- aldolasa	Curso más benigno que I		Oxalato y Hidroxi-oxo- glutarato (HOG) elevados	Hidroxi-oxo-glutarato (HOG) o glutamato(DHG)	Oxalato calcico monohidrato (whewella)	SI	NC NL 25p

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

**Tabla 4.****Tabla 5.** Litiasis de Cistina

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

AD: autosómico dominante. AR: autosómico recesivo. NC: nefrocalciosis. NL: Nefrolitiasis. ERCT: Enfermedad renal crónica terminal. ITUS: Infección del tracto urinario. ATR: Acidosis tubular renal.  
AAs: Aminoácidos**Tabla 5.****Tabla 6.** Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis úricas.

	Orphanet	Gen Heredicia	Proteína	Clinica renal/urinaria	Clinica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalciosis Nefrolitiasis	Casos reportados/ Prevalencia
Hipouricemia renal tipo 1 y 2	ORPHA:04088 OMIM:220150 OMIM:612076	SLC2A12 SLC2A9 AR	URAT1 GLUT9	Asintomática o episodios de daño renal agudo y litiasis úrica inducidos por ejercicio		Hipouricemia	Hipuricosuria Hipocalciuria ocasional	Ácido úrico	Posible	NL	
Xantinuria	ORPHA:3467 OMIM:278300	XDH (2p23.1) AR	Xantina oxidoreductasa o deshidrogenasa	Litiasis		Hipouricemia	Hipuricosuria Xantinuria	Ácido úrico	No	NL	
Síndrome de Lesh-Nyhan	ORPHA:510 OMIM:300322	HPRT(Xq26.2- q26.3) Recesiva ligada a X	HPRT	Litiasis	Retraso psicomotor Gota	Hipuricemia	Hipuricosuria	Ácido úrico	Raro	NL	1-9/1000000

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

**Tabla 6.**

Tabla 7. Enfermedades genéticas asociadas a litiasis cálcica con hipocitraturia

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clinica renal / urinaria	Clinica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis
Acidosis tubular renal	ORPHA93608-9 OMIM:179800	SLC4A1(17q21.31) AD/AR ATP6V1B1 (2p13) AR ATP6VOA4 (7q34) AR FOXI1 AR WDR72 AR	AE1 Subunidad B1 H+-ATPasa Subunidad a4 H+-ATPasa	Poliuria Vómitos Deshidratación	Fallo de medro Sordera (ATP6V1B1, de aparición tardía ATP6VOA4) Hipoacusia precoz (FOXI1) Osteoporosis	Acidosis metabólica hiperclorémica Potasio normal o bajo	pH orina>5,5 Hipercalcioruria Hipocitraturia	Fosfato cálcico	NC 60-80% NL No	

Tabla 7.

Tabla 9. Factores que orientan a patología monogénica en la enfermedad litásica urinaria

Factores de alta sospecha clínica de patología monogénica causante de enfermedad litásica
Edad de inicio precoz
Antecedentes familiares
Consanguineidad
Enfermedad Renal Crónica (ERC)
Nefrocalcinosis
Alta carga litásica (bilateralidad, número y tamaño de las litiasis)
Alta tasa de recurrencia
Manifestaciones extrarrenales
Alteraciones tubulares acompañantes
Tipo de cálculo ( cistina, wewhellita, xantina,2,8-dihidroxadenina)

Tabla 9.

## Figuras

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

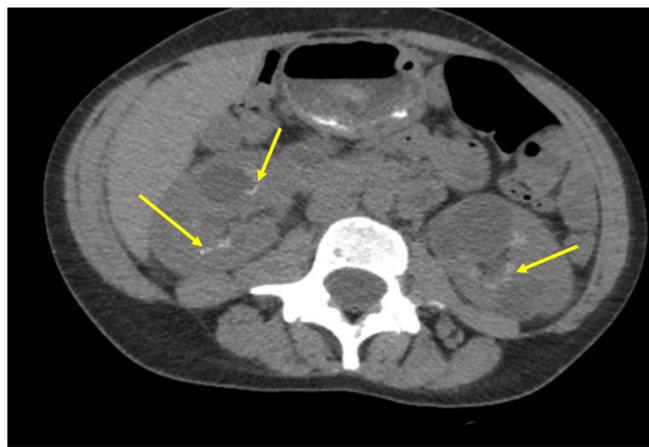
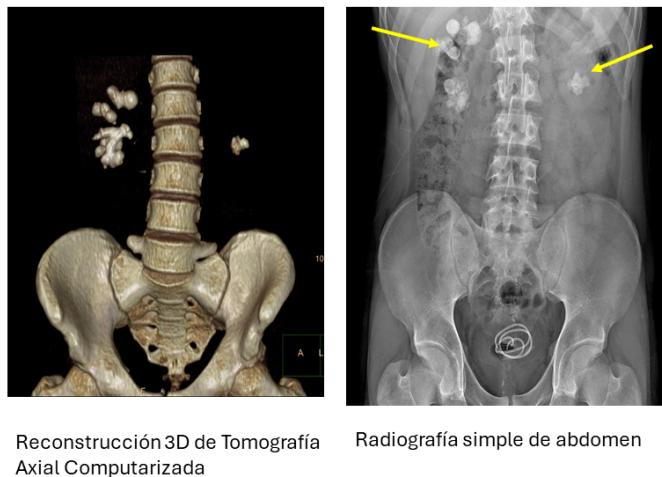


Figura 1.

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



*Figura 2.*

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



*Figura 3.*

**Figura 4.** Cálculo de cistina.



*Figura 4.*

## Referencias bibliográficas

- 1 . Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood-Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. *Front Pediatr.* 2018 Apr;12:98  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Apr+12%3B6%3A98>
- 2 . Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current Trends, Evaluation, and Management of Pediatric Nephrolithiasis. *JAMA Pediatr.* 2015 Oct;169(10):964-70.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015+Oct%3B169%2810%29%3A964-70>
- 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010+Jul%3B25%287%29%3A2245-52>
- 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016%3B38%284%29%3A545-51>
- 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 (CASP) is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis. *PLoS One.* 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=English%2C+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).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Jan%3B93%281%29%3A204-213%29>
- 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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2016+Apr+7%3B11%284%29%3A664-72%29>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Sep+8%3B6%2811%29%3A2862-2884>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2008+Jul%3B4%284%29%3A231-55>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2023+Mar%3B38%283%29%3A651-662>

**12.** Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:135-53

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2014%3B1%3A135-53>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Mar-Apr%3B41%282%29%3A182-190>

**14.** The European Association of Urology Guidelines on Urolithiasis: The Role of the Nephrologist March 2023 ASN Kidney News, María Ramos Cebrián

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+European+Association+of+Urology+Guidelines+on+Urolithiasis+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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015+Jan%3B43+Suppl+1%3A47-57>

**16.** Broseta E, Budia A, Burgués JP, Luján S. *Urología práctica.* 5<sup>a</sup> edición. Elsevier 2021

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Elsevier+2021>

**17.** Estudio metabólico urinario para el diagnóstico y seguimiento de la litiasis renal en pacientes pediátrico. *Revista Española de Pediatría,* mayo 2020.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Revista+España%281%29+de+Pediatr%29+ADa%2C+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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Jan%3B93%281%29%3A204-213>

**19.** Gambaro G. Empirical therapy or precision medicine for kidney stone formers in the "'''-omics''' era? *Urolithiasis.* 2019 Feb; 47(1):1-3.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Feb%3B47%281%29%3A1-3>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Jan%3B99%281%29%3A48-58>

**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.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Revista+de+la+asociaci%C3%B3n+para+la+informaci%C3%B3n+C3%283%29n+para+la+informaci%C3%B3n+C3%283%29n+y+la+investigaci%C3%B3n+de+enfermedades+renales+gen%C3%A9ticas,+n%C3%BAmero+17>

- 22** . Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Apr;21(2):214-9.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009+Apr%3B21%282%29%3A214-9>
- 23** . Hoppe B, Martin-Higuera C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Apr;32(2):273-283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Apr%3B32%282%29%3A273-283>
- 24** . Howles SA, Thakker RV. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol.* 2020 Jul;17(7):407-421  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Jul%3B17%287%29%3A407-421>
- 25** . Mohebbi N, Ferraro PM, Gambaro G, Unwin R. Tubular and genetic disorders associated with kidney stones. *Urolithiasis.* 2017 Feb;45(1):127-137.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017+Feb%3B45%281%29%3A127-137>
- 26** . Halbritter J. Genetics of kidney stone disease-Polygenic meets monogenic. *Nephrol Ther.* 2021 Apr;17S:S88-S94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Apr%3B17S%3AS88-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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013>
- 28** . Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int.* 2009 Jun;75(12):1264-1271.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2009+Jun%3B75%2812%29%3A1264-1271>
- 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  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2019+Feb%3B47%281%29%3A115-123>
- 31** . Saucier NA, Sinha MK, Liang KV, Krambeck AE, Weaver AL, Bergstrahl 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2010+Jan%3B55%281%29%3A61-8>
- 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.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2011+Aug%3B6%288%29%3A2069-75>
- 33** . Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, Kaskel F, Levin TL. Primary hyperoxaluria: spectrum of clinical and imaging findings. *Pediatr Radiol.* 2017 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2017>
- 34** . Prot-Bertoye C. CKD and Its Risk Factors among Patients with Cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2015>
- 35** . Shavit L, et al. What is nephrocalcinosis?. *Kidney International* 2015; 88:35-43  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+International+2015%3B+88%3A35-43>
- 36** . Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. *Int J Mol Sci.* 2020 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020>
- 37** . EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ISBN+978-94-92671-19-6>
- 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Litiasis+por+2%2C8-dihidroxiadenina%2C+utilidad+del+estudio+gen%C3%A9tico+Nefrolog%C3%A1+Volume+39%2C+Issue+2>

**40** . Bergsland KJ, Worcester EM, Coe FL. Role of proximal tubule in the hypocalciuric response to thiazide of patients with idiopathic hypercalciuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Aug 15;305(4):F592-9  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2013+Aug+15%3B305%284%29%3AF592-9>