



LITIASIS URINARIAS DE CAUSA GENÉTICA

Una de las patologías que causa mayor repercusión en la calidad de vida y en la actividad laboral o cotidiana durante su fase aguda



María Ramos Cebrián

Facultativa especialista
del 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 y se calcula 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. La litiasis infantil es especialmente preocupante debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón.

La modificación de los patrones alimenticios es una de las principales causas de litiasis infantil.

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 hiper calciuria y la hipocitraturia son las alteraciones metabólicas más frecuentes en los pacientes con litiasis urinaria. La forma más frecuente de hiper calciuria es la idiopática. La hiper calciuria idiopática es la situación clínica en la que hay un incremento en la eliminación urinaria de calcio, en ausencia de hiper calcemia y de otras causas de hiper calciuria.

La hiper calciuria 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). Sin embargo, parece que otros genes intermediarios también podrían estar implicados.

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 llegan a situar en un 15-30%. Se han identificado más de 30 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 puede ser de astenia, vómitos, retraso de crecimiento, sed y poliuria, acompañado de alteraciones electrolíticas y manifestaciones extrarrenales como alteraciones oculares o hipoacusia.

Otras patologías que pueden causar litiasis urinaria y que se producen por alteraciones genéticas son los errores innatos del metabolismo como las hiper oxalurias primarias. Se deben a mutaciones en diferentes tipos de enzimas hepáticas que conllevan a la no degradación del oxalato con la consecuente eliminación excesiva por orina (hiper oxaluria). 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. Es importante identificar estas alteraciones para 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.

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 litiasis urinaria suele debutar con 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, poliuria, 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 suele presentarse con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas o vómitos o incluso irritabilidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad litiásica se realiza mediante pruebas de imagen, principalmente radiografía simple de aparato urinario, ecografía renal o una TC sin contraste.

Para el despistaje de la enfermedad genética, en caso de sospecha, se realizarán las pruebas genéticas moleculares si estuvieran indicadas.

Clasificación de las principales enfermedades genéticas asociadas a la litiasis urinaria

Estas enfermedades se pueden clasificar 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.

Otra forma de clasificarlas es según el tipo de litiasis que producen, tal y como se muestra en las tablas 2, 3, 4. Se describen las principales enfermedades genéticas de acuerdo con el tipo de litiasis (cálcica, úrica o de cistina). En esta misma tabla, se detallan

las características genéticas, clínicas y de laboratorio de cada una de ellas.

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 nefrocalcinosis y, actuar sobre las complicaciones extrarrenales.

Estos factores se recogen en la Tabla 5.

Edad de inicio

La litiasis infantil es poco frecuente, constituye el 1% de los cálculos urinarios y, de estos, 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 hiperoxaluria primaria tipo I, pueden diagnosticarse en edades más tardías.

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

Alteraciones en túbulo proximal Cistinuria Hipouricemia renal Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia Enfermedad de Dent Síndrome de Lowe Tirosinemia I Enfermedad de Wilson Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis)	Alteraciones en el Asa de Henle Síndrome de Bartter Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis Nefrolitiasis asociadas a mutaciones en Claudina 14
Alteraciones en túbulo distal y colector Acidosis tubular renal distal Enfermedad de Liddle Síndrome de Gordon	Errores innatos del metabolismo Hiperoxaluria primaria (metabolismo del glioxalato) Síndrome Lesh-Nyhan (metabolismo de las purinas) 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 Hipocalcemia autosómica dominante Hipercalcemia hipocalciúrica familiar Hipercalcemia hipercalcúrica familiar	Anomalía anatómica tubular Riñón en esponja (dilatación túbulo colectores)

Tabla 2. Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis cálcicas

Orphanet	Gen Herencia	Proteína alterada	Clínica renal/urinaria	Clínica extrarrenal	Hallazgos Analíticos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados / Prevalencia
Enfermedad de Dent tipo 1	CLCN5(Xp11.22) Ligada a X	Canal de cloro voltaje dependiente CIC-5	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Talla baja Raquitismo	Síndrome de Fanconi Hipofofatemia	Hipercalcúria Proteinuria tubular Síndrome de Fanconi variable Microhematuria	Cálcica	Sí 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	OCRL1 Ligada a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Catarata parcial Raquitismo	Acidosis tubular rara ƉCPK ƉLDH	Hipercalcúria Síndrome de Fanconi completo Glucosuria rara	Cálcica	Sí	NC NL	< 20 casos
Enfermedad de Lowe (Síndrome oculocerebrorenal OCRL)	OCRL1 (Xq25) Recesivo ligado a X	Fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato-5-fosfatasa	Asintomático Poliuria, polidipsia Avidez por la sal	Retraso crecimiento Discapacidad intelectual Cataratas congénitas BL Glaucoma Hipotonía Trastornos de conducta	Síndrome de Fanconi completo ATR	Hipercalcúria Proteinuria bajo pm Síndrome de Fanconi completo	Cálcica	Sí ERCT en 2ª década de la vida	NC NL	1/500000
Hipomagnesemia Familiar con hipercalcúria y nefrocalcinosis	CLDN16 (3q28) CLDN19(1p34.2) AR	Claudina 16 y 19	Infección urinaria Poliuria, polidipsia Enuresis	Retraso desarrollo Convulsiones Tetania Afectación ocular grave (CLDN19)	Hipomagnesemia Hipocalcemia ATR incompleta	Hipercalcúria Hipermagnesuria Hipocitratúria	Cálcica	Sí 50% a los 20 años	NC NL	200 casos
Hipocalcemia AD	CASR (3q21.1) GNA11(19p13.3) AD	Receptor sensor de calcio (CaSR)	Variable Asintomático Poliuria	Calambres,astenia, parestesias Convulsiones	Hipocalcemia PTH baja Hiperfosfatemia Hipomagnesemia	Hipermagnesuria	Cálcica	Variable	NC NL	Desconocido >40 familias
Raquitismo hipofosfatemico hereditario con hipercalcúria (RHHC)	SLC34A3 (9q33.2-34.2) AR	Cotransportador NaPT2a	Deshidratación Vómitos	Raquitismo Talla baja Fallo de medro Dolor óseo Debilidad muscular	Hipofofatemia Ɖ1,25(OH)vitD	Hipercalcúria Hiperfosfatúria	Cálcica	No	NC NL	<1/1000000
Hipofofatemia dominante con nefrolitiasis u osteoporosis	SCL34A1(5q35) SLC9A3R1(17q25.1) AD	NPT2a NHERF1	En edad adulta Nefrolitiasis	Osteopenia Osteoporosis Fracturas	Hipofofatemia	Hiperfosfatúria	Cálcica		NL	<1pmp >10 casos

Síndrome de Bartter tipo 1	ORPHA:620217	SLC12A1 AR	Cotransportador Na-K-Cl NKCC2	Defecto concentración orina Pérdida d agua y sal	Polihidramnios Parto prematuro Osteopenia Retraso crecimiento	Hipokaliemia Hipoduremia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Pérdida de sal Hipercaleiuria	Cálcica	Variable	NC	
Síndrome de Bartter tipo 2	ORPHA:620220	KCNJ1 AR	Canal de potasio ROMK	Similar a Bartter 1	Similar a Bartter 1	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hipercaleiuria Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Pérdida de sal Hipercaleiuria	Cálcica	Variable	NC	
Síndrome de Bartter tipo 3 (clásico)	ORPHA:93605	CLCNKB AR	Canal de cloro CLC-Kb	Poluria, polidipsia PA normal o baja	Retraso crecimiento Vómitos Estreñimiento	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico Hipomagnesemia	Calcúria normal o elevada Pérdida de sal	Cálcica	Variable	NC/NL NC no constante	
Síndrome de Bartter tipo 4	ORPHA:89938	BSND (1p32.3) AR	Barttina	Clinica prenatal severa Polihidramnios materno Poluria Hipostenuria	Parto prematuro Sordera neurosensorial total Fallo de medro	Hipokaliemia Alcalosis metabólica Hiperaldosteronismo hiperreninémico	Hipercaleiuria transitoria Pérdida de sal	Cálcica	Frecuente	NC poco frecuente	
Síndrome de Bartter tipo 5	ORPHA:570371	MAGED2 Ligado a X	Antígeno D2 asociado a melanoma	Prenatal Polihidramnios		Hipercaleiuria transitoria		Cálcica	No	NC	
Acidosis tubular renal	ORPHA93608-9	SLC4A1(17q21.31) AD/AR ATP6V1B1 (2p13) AR ATP6V0A4 (7q34)) AR FOX11 AR WDR72 AR	AEI Subunidad B1 H+ATPasa Subunidad a4 H+ATPasa	Poluria	Fallo de medro Vómitos Deshidratación Sordera (ATP6V1B1, de aparición tardía ATP6V0A4) Hipoacusia precoz (FOX11) Osteoporosis	Acidosis metabólica hiperclorémica Potasio normal o bajo	pH orina>5.5 Hipercaleiuria Hipocitratúria	Fosfato cálcico	No	NC 60-80% NL	
Hiperoxaluria primaria tipo I	ORPHA:93598	AGXT AR	Alanina Gioxilato aminotransferasa peroxisomal	Litiasis renal en edades tempran o curso oligosintomático ITUs	Oxalosis sistémica	Oxalato y glicolato elevado en ERCT	Aciduria glicólica Hiperoxaluria	Oxalato cálcico monohidrato (whewellita)	SI	NC NL	1-9pmp

Hiperoxaluria primaria tipo 2	ORPHA:93599	GRHPR AR	Glioxilato reductasa/ hidroxipiruvato reductasa	Clinica menos grave que I	Menos frecuente oxalosis sistémica	Oxalato elevado	Hiperoxaluria L-Glicerato elevado	Oxalato cálcico monohidrato (whewellitita)	SI Menos frecuente que en I	NC NL	<50p
Hiperoxaluria primaria tipo III	ORPHA:93600	HOGA1 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 cálcico monohidrato (whewellitita)	SI	NC NL	25p

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. Clasificación de los tipos de cistinurias

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína Alterada	Clinica Renal/urinaria	Clinica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis 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		Litiasis recurrente	No		Cistinuria Cristales cistina Aas dibásicos elevados en orina (ornitina, arginina, lisina)	Cistina	No	NL	140pmp

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 4. Enfermedades genéticas asociadas a la producción de litiasis úricas

	Orphanet	Gen Herencia	Proteína	Clínica renal/urinaria	Clínica extrarrenal	Hallazgos en sangre	Hallazgos en orina	Composición litiasis	ERC	Nefrocalcinosis Nefrolitiasis	Casos reportados/ Prevalencia
Hipouricemia renal tipo 1 y 2	ORPHA:04088	SLC22A12 SLC2A9 AR	URAT1 GLUT9	Asintomática o episodios de daño renal agudo y litiasis úrica inducidos por ejercicio		Hipouricemia	Hiperuricosuria Hipercalciuria ocasional	Ácido úrico	Posible	NL	
Xantiniuria	ORPHA:3467	XDH AR	Xantina oxidoreductasa o deshidrogenasa	Litiasis		Hipouricemia	Hipouricosuria Xantiniuria	Ácido úrico	No	NL	
Síndrome de Lesh-Nyhan	ORPHA:510	HPRT Recesiva ligada a X	HPRT	Litiasis	Retraso psicomotor Gota	Hiperuricemia	Hiperuricosuria	Ácido úrico	Raro	NL	1-9/1000000

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 5. Factores que orientan a patología monogénica en la enfermedad litiasis urinaria

Factores de alta sospecha clínica de patología monogénica causante de enfermedad litiasis
Edad de inicio precoz
Antecedentes familiares
Consanguinidad
Enfermedad Renal Crónica (ERC)
Nefrocalcinosis
Alta carga litiasis (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)

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 10-15% de casos de enfermedad renal crónica en niños, muy por encima del resto de Europa (<0,5%). 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 es rara en pacientes litiasicos 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. Otra causa de ERC es la causa monogénica. Esta se debe sospechar ante pacientes litiasicos con ERC independientemente de la edad y aunque en entidades como la hiperoxaluria primaria tipo 1, la hipomagnesemia familiar con hiper calciuria o la enfermedad de Dent lo habitual es

que la ERC terminal aparezca en edades tempranas, dada la heterogeneidad genética, bioquímica y fenotípica de estas entidades, hay casos de inicio tardío en edad adulta avanzada.

Nefrocalcinosis

La nefrocalcinosis se trata de un depósito de oxalato y fosfato cálcico a nivel renal. La causa más frecuente en la edad adulta de nefrocalcinosis es el hiperparatiroidismo primario, seguido de la acidosis tubular renal distal (tubulopatía que más frecuentemente se asocia a nefrocalcinosis) y del riñón en esponja medular. En niños, las causas más importantes de nefrocalcinosis son las enfermedades genéticas y los errores innatos metabólicos que se manifiestan en edades muy tempranas. La hiper calciuria se considera el factor de riesgo más importante, pero hay que descartar otros desórdenes metabólicos como hipocitraturia o hiper oxaluria.

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



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

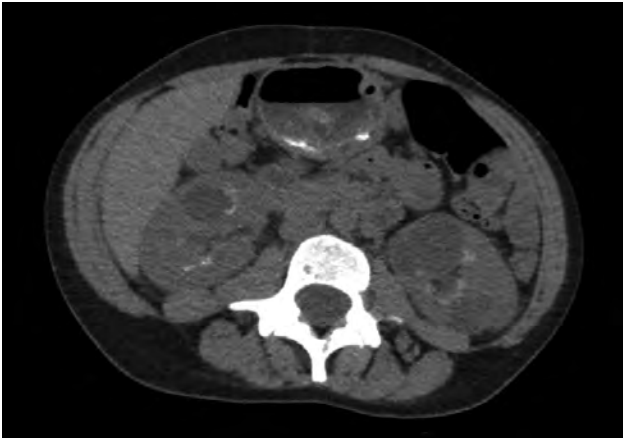
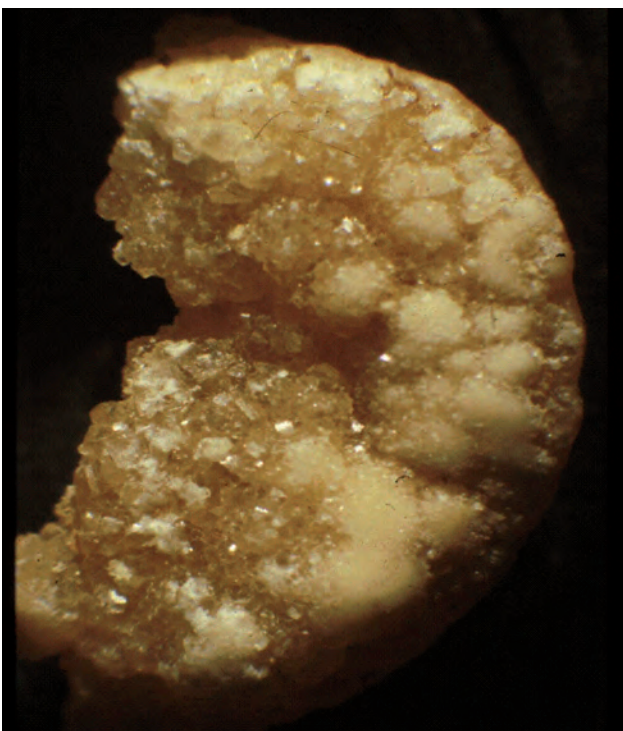


Imagen de tomografía de nefrocalcinosis medular en una paciente afecta de Síndrome de Bartter tipo 3

los 15 años, la litiasis es bilateral en más del 75% de los casos y la tasa de recurrencia es superior al 60% dado que exige un cumplimiento terapéutico muy estricto y suele asociar poca adherencia por parte del paciente.

Alteraciones tubulares/extrarrenales

Ciertas alteraciones analíticas sanguíneas y urinarias son orientativas de ciertas alteraciones tubulares. Una hipomagnesemia en un paciente con nefrocalcinosis puede orientar a una hipercalcemia familiar con



Cálculo de cistina

nefrocalcinosis y si se acompaña de una alcalosis metabólica a un síndrome de Bartter. Una hipofosfate-mia con proteinuria de bajo peso molecular orienta a una enfermedad de Dent.

La coexistencia de manifestaciones extrarrenales, sobre todo neurológicas, oculares o auditivas pueden hacer sospechar una causa genética. En las tablas 3, 4 y 5 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. La técnica ideal es por difracción de rayos X o la espectroscopia por infrarrojos.

Ciertas alteraciones metabólicas se asocian a tipos específicos de cálculos. Así, los cálculos renales en la hipercalcemia 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 $\text{pH} > 6.8$ y puede estar asociada a infección) y brushita (cristaliza a $\text{pH} 6.5-6.8$) en concentraciones de calcio urinario $> 300\text{mg/d}$ y fosfato $> 1000\text{mg/d}$. Las causas más frecuentes de litiasis de carbonato apatita son la hipercalcemia y la acidosis tubular primaria o la ITU. La litiasis de brushita se asocia a hiperparatiroidismo primario o acidosis tubular primaria.

Los cálculos de oxalato cálcico monohidrato (whewellita) son debidos a hiperoxaluria primaria o secundaria.

La litiasis de cistina es patognomónica de la cistinuria, al igual que los cálculos de xantina en la xantínuria y los de 2,8-dihidroxiadenina.

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 TC sin contraste) los tratamientos aplicados son la litotricia extracorpórea por ondas de choque (tratamiento menos invasivo indicado en litiasis no mayores a 2 cm y de baja dureza) o tratamientos quirúrgicos endourológicos como la ureterorenoscopia o



Cálculo de oxalato cálcico monohidrato

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 medidas generales recomendadas son 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.

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 y estudio metabólico en sangre y orina, estudiando los promotores e inhibidores de la formación de la litiasis, seguido, si es necesario, del estudio genético específico según la sospecha clínica.

Bibliografía

- Gee HY, Jun I, Braun DA et al. Mutations in SLC26A1 Cause Nephrolithiasis. *Am J Hum Genet.* 2016 Jun 2;98(6):1228-1234.
- Daga A, Majmundar AJ, Braun DA et al. Whole exome sequencing frequently detects a monogenic cause in early onset nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Kidney Int.* 2018 Jan;93(1):204-213
- Hoppe B, Martin-Higuera C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Apr;32(2):273-283
- Howles, S.A., Thakker, R.V. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol* 17, 407–421 (2020)
- Shavit L, et al. What is nephrocalcinosis?. *Kidney International* 2015; 88:35-43
- Gambaro G. Empirical therapy or precision medicine for kidney stone formers in the ‘-omics’ era? *Urolithiasis.* 2019 Feb; 47(1):1-3.
- Orphanet website <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Budía A, Broseta E, Luján S, Burgués JP. Manual de Urología práctica. Editorial Elsevier.2015.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.