



CARTAS

Polimorfismos del receptor de la vitamina D y susceptibilidad a padecer infección urinaria en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática

V. García Nieto, M. D. Rodrigo, Y. Barrios* y A. Torres*

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. *Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Sr. Director:

Aunque es mejor conocida la influencia de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, desde hace años, se investiga sobre su acción inmunomoduladora. Su metabolito más activo, el calcitriol, tiene capacidad para activar los monocitos¹ y suprimir la proliferación linfocitaria y la producción de inmunoglobulinas². Estudios realizados *in vitro* han mostrado que los metabolitos de la vitamina D pueden incrementar la capacidad de los monocitos para restringir el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis* a nivel intracelular³.

Por otra parte, cada vez existe más evidencia, por estudios realizados en gemelos y adoptados, que los factores genéticos del huésped tienen una influencia intensa en la aparición y el pronóstico de las infecciones. La vitamina D ejerce su acción a través de su receptor (VDR) que se expresa en los monocitos/macrófagos y en los linfocitos activados⁴. Las variaciones genéticas (polimorfismos) del VDR se relacionaron, inicialmente, con la densidad mineral ósea⁵, de tal modo que los sujetos monocigotos para el alelo B tenían mayor opción de desarrollar osteopenia. No obstante y recientemente, Wilkinson y cols., en un estudio caso-control, comunicaron que la combinación del genotipo del VDR TT/Tt y el déficit de 25-hidroxicoalciferol se asociaban con una mayor susceptibilidad para padecer tuberculosis⁶. Del mismo modo, se ha comunicado que los polimorfismos del VDR modulan la susceptibilidad a sufrir infección pulmonar por *Mycobacterium malmoense*⁷.

La hipercalciuria idiopática (HI) es la causa más frecuente de litiasis renal, tanto en niños como en adultos. Desde principios de la década de los 80 se

conoce que los pacientes diagnosticados de HI tienen, con frecuencia, niveles elevados de calcitriol^{8,9}. Una de las formas de presentación de la HI en la infancia es la infección urinaria, con un prevalencia que se ha estimado entre 13¹⁰ y 48,9%¹¹ de los casos, lo que contrasta con la frecuencia observada en la población sin HI que se estima en alrededor de 1-2% en niños y de 3-5% en niñas¹².

Hemos querido conocer si los polimorfismos del VDR favorecen la aparición de infección urinaria en niños con HI. Para ello, hemos estudiado 103 niños (42 V, 61M) diagnosticados de hipercalciuria idiopática, de los cuales 26 (25,2%) habían estado afectados, en alguna ocasión, de infección urinaria. Como está descrito, este diagnóstico fue más frecuente en niñas (19; 31,1%) que en niños (7; 16,7%).

Los alelos del VDR se tipificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) dirigida a mostrar la ausencia o presencia de una diana para la enzima de restricción BsmI, según una metodología previamente publicada¹³. De esa forma, se pueden obtener tres genotipos:

- BB, caracterizado por la ausencia del lugar de restricción para ambos alelos,
- bb, caracterizado por la presencia del lugar de restricción para ambos alelos, y
- Bb, heterocigoto

La frecuencia de infección urinaria según los distintos genotipos, aparece en la tabla I. Aunque la prevalencia de infección urinaria fue ligeramente superior en los pacientes con el genotipo BB, las diferencias entre grupos no son estadísticamente significativas.

En resumen, aunque cada vez existe más evidencia de la predisposición genética a padecer infección uri-

Tabla I. Prevalencia de infección urinaria y polimorfismos del VDR

Genotipo	Pacientes	Calciuria (mg/kg/día)	Infección urinaria
BB	12	6,81 ± 2,27	4 (33,3%)
Bb	53	5,97 ± 1,58	11 (20,7%)
bb	38	5,59 ± 1,01	11 (28,9%)

naria, los polimorfismos del receptor de la vitamina D no parecen tener una influencia notable en dicha predisposición, al menos en niños afectados de HI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC: 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science* 224: 1438-1440, 1984.
2. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 74: 657-661, 1984.
3. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J: Vitamin D₃, gamma interferon, and control of mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 57: 159-163, 1986.
4. Manolagas SC, Yu XP, Girasole G, Bellido T: Vitamin D and the hematolymphopoietic tissue: a 1994 update. *Semin Nephrol* 14: 129-143, 1994.

5. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284-287, 1994.
6. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, Wright D, Latif M, Davidson RN: Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 355: 618-621, 2000.
7. Gelder CM, Hart KW, Williams OM, Lyons E, Welsh KI, Campbell IA, Marshall SE: Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to Mycobacterium malmoense pulmonary disease. *J Infect Dis* 181: 2099-2102, 2000.
8. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE: Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 311: 73-80, 1984.
9. Stapleton FB, Langman CB, Bittle J, Miller LA: Increased serum concentrations of 1,25(OH)₂ vitamin D in children with fasting hypercalciuria. *J Pediatr* 110: 24-237, 1987.
10. García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Rosa JL: Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *Act Ped Esp* 49: 413-416, 1991.
11. Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM: Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 76: 271-278, 1987.
12. Jodal U, Winberg J: Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1: 647-656, 1987.
13. Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez AP, Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Hernández A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50: 1726-1733, 1996.