

Hipercalciuria idiopática asociada a hematuria en la infancia

J. M. LOPEZ-GOMEZ, F. GOMEZ CAMPDERA, A. LOPEZ RAMOS, A. LUQUE, A. CERVERA y A. LECEA.

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Entre 28 pacientes pediátricos con hematuria se diagnosticaron 10 de hipercalciuria idiopática (HCI). Ninguno mostró evidencia de litiasis o alteraciones urológicas; 7 tenían historia familiar de nefrolitiasis y en 4 los episodios de hematuria se relacionaban con esfuerzos físicos. Se descartaron las causas de hipercalciuria secundaria. La hipercalciuria fue controlada con dieta pobre en calcio en 6 casos, con dieta con bajo contenido en calcio y sodio en 2 y con dieta asociada a hidroclorotiazida en otros 2 casos. La hematuria desapareció completamente en 5 casos sin recurrencias posteriores. Entre los pacientes con hematuria persistente después del tratamiento uno fue biopsiado, mostrando una fibrosis focal global. Se concluye que la HCI es frecuente entre los niños con hematuria, por lo que debe ser investigada rutinariamente antes de otras exploraciones más invasivas, especialmente en aquellos casos con historia familiar de nefrolitiasis. La HCI es la causa de la hematuria en algunos casos y la normalización de la calciuria con dieta o con tiazidas puede hacer desaparecer esta hematuria. El diagnóstico de HCI no excluye la posibilidad de cambios glomerulares.

Palabras clave: Hipercalciuria idiopática. Hematuria.
Idiopathic hypercalciuria associated to hematuria in children.

SUMMARY

Among 28 pediatric patients with asymptomatic gross hematuria, diagnosis of Idiopathic Hypercalciuria (IHC) was made in 10 of them. None of the patients had a symptomatic or radiologic evidence of urolithiasis nor they had any urinary tract abnormalities. Seven patients had familial history of renal stones and the gross hematuric episodes were related with physical exercise in 4. Causes of secondary hypercalciuria were excluded. Hypercalciuria was controlled with restriction of dietary calcium alone in 6 patients, both calcium and sodium restriction diet in 2 and in two other patients, hypercalciuria was controlled with diet plus hydrochlorothiazide. Complete disappearance of hematuria was observed in 5 patients with no late recurrence. Among persistent hematuric patients after treatment, renal biopsy was performed in one patient and the specimen revealed a global focal sclerosis. We conclude that IHC is frequent among children with gross hematuria. Therefore, it should be routinely investigated before any more invasive explorations, specially in cases of nephrolithiasis familial history. IHC is the cause of hematuria in some patients and normalization of calciuria with diet or thiazide therapy can be followed by disappearance of hematuria. The diagnosis of IHC does not exclude the possibility of glomerular changes.

Key words: Idiopathic hypercalciuria; hematuria.

INTRODUCCION

La hematuria macroscópica o microscópica es un síntoma relativamente frecuente en la infancia, y aunque la

mayor parte de las veces se puede encontrar el factor etiológico que la provoca en algunas ocasiones acaba siendo diagnosticada de formas benignas o idiopáticas por falta de alguna causa que la justifique^{1,2}.

Desde la primera descripción de hipercalciuria idiopática (HCI) por ALBRIGHT en 1953³ han sido numerosas las publicaciones que destacan la hematuria como síntoma frecuente en las formas litogénicas⁴, pero la asociación entre la hematuria o microhematuria y la HCI asintomáti-

Recibido: 6 de octubre de 1982.
En forma definitiva: 12 de enero de 1983.
Aceptado: 15 de enero de 1983.
Correspondencia: Juan M. López Gómez.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Provincial. Madrid.

ca ha sido poco destacada. No obstante, algunas publicaciones recientes han llamado la atención sobre esta asociación^{5,6}.

El propósito de este trabajo ha sido mostrar que en algunos casos esta hematuria puede formar parte de la sintomatología de una HCI antes de la aparición de otras manifestaciones clínicas o radiológicas y puede estar condicionada únicamente por esta alteración.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron consecutivamente 28 pacientes con edades comprendidas entre los 3,5 y 14,7 años, de los cuales 15 eran hembras y 13 varones, que habían debutado con hematuria asintomática o habían presentado microhematuria en algún control rutinario.

El protocolo seguido comprendía inicialmente el estudio del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina, despistaje de proteinuria, urocultivo, urografía i.v., cistografía miccional de forma ocasional para descartar alteraciones del tracto urinario y calciuria como posible causa justificante de la hematuria. Asimismo se investigó sobre los antecedentes familiares, dirigidos sobre todo hacia casos de hematuria o litiasis renal.

Todos los pacientes fueron sometidos durante los 3 días previos a las determinaciones analíticas a una dieta flexible, pero con contenido conocido de calcio (700-800 mg/día), proteínas (100-125 g/día) y sodio (alrededor de 150 mEq/día).

Se definió la HCI como aquella situación en la que la calciuria diaria o la relación Ca/Cr en la orina de 24 horas era superior a $\bar{X} + 2DS$ de los valores obtenidos en 49 niños sanos con edades similares a los del grupo en estudio. Estos límites se establecieron en 3,8 mg/kg/día para la calciuria y 0,20 para el índice de excreción Ca/Cr.

En los casos diagnosticados de HCI el estudio se completó con las determinaciones séricas de calcio por absorción atómica, fósforo por colorimetría, ácido úrico mediante método enzimático-colorimétrico y PTH carboxiterminal por radioinmunoanálisis. En la orina de 24 horas se determinaron también fósforo, ácido úrico y ácido oxálico¹⁷.

RESULTADOS

Entre los 28 pacientes que estudiamos con hematuria 10 casos fueron diagnosticados de HCI. Ninguno de ellos tenía evidencia clínica o radiológica de litiasis renal ni

presentó alteraciones morfológicas del tracto urinario. En todos fueron descartadas posibles causas de hipercalciuria secundaria⁸ y la tensión arterial fue normal. Siete de ellos tenían antecedentes familiares conocidos de nefrolitiasis en primera o segunda línea y en 4 de ellos los episodios de hematuria macroscópica estaban relacionados con esfuerzos físicos. En 3 el cuadro de hematuria o microhematuria estaba asociado en un comienzo a una infección urinaria, pero ésta persistía una vez desaparecida la infección con tratamiento. En ningún caso la hematuria fue acompañada de dolor abdominal inicialmente, aunque en 3 de ellos este síntoma fue apreciado posteriormente.

Analíticamente, en todos ellos los niveles séricos de calcio, fósforo, ácido úrico y creatinina fueron normales. La PTH estaba aumentada en 3 casos, normal en 6 y desconocida en uno. En orina, aparte del incremento en la calciuria diaria y de la relación calcio/creatinina urinaria necesarios para establecer el diagnóstico de HCI, el grupo de pacientes tenía una uricosuria de $14,7 \pm 5,0$ mg/kg/día ($\bar{X} \pm DS$), que aunque dentro de los valores normales estaba claramente elevada en 3 pacientes (tabla I).

En los 10 pacientes se inició un tratamiento dietético, consistente en una dieta pobre en calcio (300-400 mg/día) e ingesta abundante de líquidos. El objetivo del mismo era lograr una calciuria inferior a los 3 mg/kg/día, que se consiguió en 6 casos con el uso exclusivo de las medidas dietéticas. En los 4 restantes fue necesario asociar 25 mg. de hidroclorotiazida repartida en dos dosis al día para conseguir su control. Posteriormente, en 2 pacientes de este último grupo, la administración de una dieta con bajo contenido de sodio ha permitido prescindir de la tiazida, manteniendo la calciuria entre 3,5-4,0 mg/kg/día. En ninguno de los 3 casos con hiperuricosuria clara se asoció tratamiento específico.

Todos los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con tiazidas se monitorizaron analíticamente desde el principio, no produciéndose variaciones significativas en los niveles séricos de calcio, potasio o ácido úrico. Tam-

TABLA I

Paciente	Sexo	Edad (años)	Antecedentes familiares *	Exacerbación de hematuria con ejercicio	Calciuria (mg/kg/d.)	Ca/Cr urinario (mg/mg.)	iPTH (UI/ml.)	uricosuria (mg/kg/día)	Tratamiento necesario	Evolución tras trat.
1	H	5	Sí	Sí	4,2	0,21	2,8	22,5	D	A
2	V	12	No	No	4,0	0,21	2,4	11,2	D	A
3	V	7	No	Sí	4,8	0,25	5,4	14,3	D, HCT	H
4	H	4,5	Sí	Sí	4,8	0,32	5,0	16,2	DD	A
5	H	9	Sí	No	4,3	0,24	4,6	7,5	DD	A
6	V	6,5	Sí	No	5,0	0,27	3,0	20,5	D	H
7	V	7,5	Sí	No	5,8	0,28	1,5	11,2	D	A
8	H	5,5	Sí	No	5,2	0,30	3,2	14,7	D, HCT	H
9	V	14,0	No	No	6,2	0,24	—	9,2	D	H**
10	H	6,0	Sí	Sí	4,1	0,21	2,5	19,7	D	H

Valores normales ($\bar{X} + 2DS$).

< 3,8 < 0,20 < 4,0 < 17,0

Características de los pacientes con hematuria asociada a hipercalciuria idiopática.

* Antecedentes familiares de litiasis renal. D: dieta pobre en calcio. DD: dieta pobre en calcio y sodio. HCT: hidroclorotiazida. H: hematuria o microhematuria. A: asintomático, sin hematuria o microhematuria.

** Paciente con estudio histológico renal.

poco se detectaron disminuciones en alguna de las tres series hematológicas.

Después de un mes de seguimiento de los pacientes con la calciuria controlada por debajo de los niveles ya señalados, en 5 pacientes desapareció completamente la hematuria o microhematuria sin producirse recurrencias posteriores.

Siguiendo un protocolo previamente establecido en los casos de hematuria de causa desconocida entre los casos con microhematuria persistente después del tratamiento de la HCl, en uno de los pacientes se realizó una biopsia renal después de transcurrir un año en esta situación. La histología mostró una fibrosis focal global (Fig. 1). La muestra dedicada para el estudio con inmunofluorescencia directa mostró ligeros depósitos mesangiales con carácter granular de IgM y C'3.



Fig. 1.—Histología renal del paciente núm. 9. Se aprecian cuatro glomerulos de aspecto normal o con una ligera proliferación mesangial y los otros dos muestran una glomerulosclerosis global. Intersticio y túbulos sin alteraciones (PAS X 200).

DISCUSION

La HCl supone el 40-50 % de la población con litiasis renal^{4,8}. Su frecuencia es muy variable según las distintas series, oscilando entre el 3 y 14 % de la población adulta^{9,10}. No obstante, el 80-90 de los pacientes con HCl son asintomáticos⁴. MOORE ha demostrado que la frecuencia en la infancia es similar a la de los adultos, siendo responsable de numerosas alteraciones renales¹¹.

En la serie de pacientes con hematuria o microhematuria asintomática estudiados por nosotros llama la atención que más de la tercera parte sean pacientes con HCl. Aunque esta asociación ya ha sido descrita previamente^{5,6,8}, su alta incidencia sugiere la necesidad de una investigación sistemática de la calciuria en todos los casos de hematuria o microhematuria sin causa evidente, antes de otras exploraciones más invasivas, dada su inocuidad, especialmente en aquellos casos con antecedentes familiares de nefrolitiasis. Entre nuestros casos un 70 % tenía antecedentes familiares en primera o segunda línea. La importancia del diagnóstico precoz de la HCl en la infancia reside en la necesidad de iniciar un

tratamiento adecuado, ya que la hematuria puede ser el pródromo de una litiasis, cuyas consecuencias pueden aparecer en fases más avanzadas de la vida⁸.

El tratamiento debe estar dirigido hacia una ingesta abundante de líquidos y hacia una disminución de la calciuria mediante una dieta pobre en calcio o con la administración de tiazidas. La ingesta abundante de líquidos aumenta el coeficiente de solubilidad de la orina, con el consiguiente efecto beneficioso sobre la potencial nefrolitiasis¹². Esta sobrecarga líquida supone el tratamiento fundamental en la infancia, pero en ocasiones, presenta problemas de tolerancia, especialmente en los pacientes de menor edad, donde la concienciación por parte del enfermo resulta más dificultosa.

La dieta pobre en calcio (unos 400 mg/día) se hace necesaria para justar la calciuria por debajo de un nivel determinado, especialmente en aquellos casos que dependen sobre todo de un aumento en la absorción intestinal de calcio. Una restricción cálcica más estricta no parece ser la indicada por los riesgos que podría ocasionar en el crecimiento infantil; sin embargo, una disminución en el contenido de sodio de la dieta pobre en calcio puede ayudar a controlar la calciuria.

El riesgo de litiasis se reduce notablemente cuando se consigue mantener la calciuria dentro de cifras normales^{13,14}. Cuando este objetivo no se logra con medidas dietéticas es preciso asociar el uso de tiazidas, que aumentan la reabsorción tubular distal del calcio filtrado, disminuyendo su excreción, a lo que también contribuyen con la depleción de volumen que provocan. Este parece el tratamiento ideal de la HCl de origen renal.

Los efectos secundarios del uso crónico de tiazidas en la infancia no han sido suficientemente estudiados, lo que aconseja que su utilización sea restringida lo más posible, monitorizando la calciuria con el fin de administrar la menor dosis posible y la calcemia por el posible efecto hipercalcemiante. En este sentido, los antecedentes familiares de litiasis deberían ser utilizados como un índice de riesgo de formación de cálculos, lo que justificaría su utilización. No obstante, en nuestra serie no hemos encontrado efectos secundarios, si bien las dosis utilizadas han sido bajas en todos los casos.

En la mitad de nuestros pacientes el control de la calciuria hizo desaparecer la hematuria, lo que sugiere una estrecha relación entre ellas. Ello podría estar explicado por la formación de cristales que por mecanismos no del todo aclarados originarían minúsculos cálculos, responsables de la hematuria. Esta posibilidad estaría apoyada por el hecho de que en 4 de nuestros pacientes la hematuria se exacerbaba con el ejercicio físico¹⁶.

El diagnóstico de HCl ante una hematuria no excluye la posibilidad de cambios glomerulares, como encontramos en uno de nuestros pacientes, que presentó una fibrosis focal global. Esta y otras alteraciones glomerulares han sido descritas con anterioridad en pacientes diagnosticados de HCl, y en este sentido se ha especulado con la posibilidad de que la HCl, por mecanismos no

esclarecidos, pudiera dar lugar a depósitos de inmunocomplejos a nivel mesangial⁵. Sin embargo, parece más lógico pensar que se trata de dos fenómenos independientes.

BIBLIOGRAFIA

1. MC CONVILLE, J. M.; WEST, C. D., y MC ADAMS, A. J.: «Familial and non familial Benign hematuria». *J. Pediat.*, 69: 207-214, 1966.
2. AYOUB, E. M., y VERNIER, R. L.: «Benign recurrent hematuria». *Am. J. Dis. Child.*, 109: 217-223, 1965.
3. ALBRIGHT, F.; HENNEMAN, P.; BENEDICT, P. R., y FORBES, A.: «Idiopathic Hypercalciuria». *J. Clin. Endocrin.*, 13: 860-866, 1953.
4. COE, F. L., y FAVUS, M. J.: «Disorders of stone formation». En *The Kidney*. Ed. B. M. Brenner y F. C. Rector. Saunders. Philadelphia, pp. 1950-2007, 1981.
5. KALIA, A.; TRAVIS, L. B., y BROUHARD, B. H.: «The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children». *J. Pediat.*, 99: 716-719, 1981.
6. ROY, S.; STAPLETON, F. B.; NOE, H. N., y JERKINS, G.: «Hematuria preceding renal calculus formation in children with hypercalciuria». *J. Pediat.*, 99: 712-715, 1981.
7. PAK, C. Y. C.; KAPLAN, R.; BONE, H.; TOWNSEND, J., y WATERS, O.: «A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias». *N. Engl. J. Med.*, 292, 497-500, 1975.
8. MOORE, E. S.: «Hypercalciuria in children». *Contrib. Nephrol.*, 27: 20-32, Karger, Basel, 1981.
9. ROBERTSON, W. G., y MORGAN, D. B.: «The distribution of urinary calcium excretion in normal persons and stone formers». *Clin. Chim. Acta*, 37: 503-507, 1972.
10. HODGKINSON, A., y PYRAH, L. N.: «The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stones of renal origin». *Br. J. Surg.*, 46: 10-18, 1958.
11. MOORE, E. S.; COE, F. L.; McMANN, B. J., y FAVUS, M. J.: «Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics». *J. Pediat.*, 92: 906-910, 1978.
12. PAK, C. Y. C.; SAKHAE, K.; CROWNTHER, C., y BRINKLEY, L.: «Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis». *Ann. Intern. Med.*, 93: 36-39, 1980.
13. STRAUSS, A. L.; COE, F. L.; DEUTSCH, L.; PARKS, J. H.: «Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment». *Am. J. Med.*, 72: 17-24, 1982.
14. COE, F. L.: «Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria, or no metabolic disorder». *Ann. Intern. Med.*, 87: 404-410, 1977.
15. COE, F. L.; FAVUS, M. J.; CROCKETT, T.; STRAUSS, A. L.; PARKS, J. H.; PORAT, A.; GANTT, C. L., y SHERWOOD, L. M.: «Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1.25 (OH)₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects». *Am. J. Med.*, 72: 25-32, 1982.
16. IITAKA, K., y WEST, C. D.: «The renal calculus and asymptomatic hematuria. A possible cause of exaggerated exercise hematuria». *J. Pediat.*, 92: 774-776, 1978.
17. HODGKINSON, A., y WILLIAMS, A.: «An improved colorimetric procedure of urine oxalate». *Clin. Chim. Acta*, 36: 127-132, 1972.