

# *Tubulopatía proximal compleja hipouricémica no acidótica: a propósito de 2 casos*

R. Areses, M. Arriola, C. García y M. A. Urbietta

Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora. de Aránzazu. San Sebastián.

## RESUMEN

*Presentamos una niña de 4 años (caso núm. 1) y un varón de 3 meses (caso núm. 2) en quienes detectamos una tubulopatía proximal no familiar, que se caracterizaba en ambos casos por la presencia de hipouricemia renal, hipercalcemia, glucosuria, hipermagnesuria, aminoaciduria generalizada, proteinuria tubular, hipercitraturia e hiperoxaluria. No se detectaron trastornos en el metabolismo electrolítico ni presentaban acidosis metabólica. Ninguno de los dos casos mostraba signos clínicos, analíticos o radiológicos de raquitismo. Aunque ambas tubulopatías parecían idénticas, al estudiar el manejo renal del ácido úrico mediante el test de supresión de pirazinamida y la prueba del probenecid se comprobó que en el caso núm. 1 la hipouricemia renal parecía secundaria a una hipersecreción de ácido úrico, mientras en el caso núm. 2 se debía probablemente a un defecto en la reabsorción presecretora. Por otro lado, la tubulopatía presente en nuestros pacientes guardaba una gran similitud con la descrita en la enfermedad de Dent, por lo que en nuestra opinión estos casos deben ser incluidos dentro de esta enfermedad. Será la evolución a largo plazo quien nos confirme este hecho.*

**Palabras clave:** *Hipouricemia renal. Hipercalcemia. Proteinuria tubular. Hipercitraturia. Hiperoxaluria. Enfermedad de Dent.*

Recibido: 26-II-96.  
En versión definitiva: 8-VII-96.  
Aceptado: 15-VII-96.

Correspondencia: Dr. D. Areses.  
Sección de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu.  
Avda. Dr. Beguiristain, s/n.  
20014 San Sebastián.

## HYPOURICEMIC PROXIMAL TUBULAR DISEASE WITHOUT ACIDOSIS

## SUMMARY

*Two cases of non familial proximal tubular disease have been detected, a 4 year old female and a 3 months old male. Both are symptomless and have a normal clinical examination. In the two patients we find: renal hypouricemia, hypercalciuria, glycosuria, hypermagnesuria, heavy aminoaciduria, hypercitraturia, tubular proteinuria and hyperoxaluria. Neither electrolyte changes nor metabolic acidosis were detected. None had clinical signs of biochemical or radiological features of rickets. They were not related. Initially, the two patients seemed identical, but after studying renal handling of uric acid with a Pyrazinamide supression test and with a Probenecid test, we found renal hypouricemia secondary to uric acid hypersecretion in case n° 1 and a presecretory reabsorption defect in case n° 2. However the tubulopathy of these patients is very similar as in Dent's disease, therefore they ought to be included in it. Their long term evolution will confirm this concept.*

**Key words: Renal hypouricemia. Hypercalciuria. Tubular proteinuria. Hypercitraturia. Hyperoxaluria. Probenecid test. Dent's disease.**

## INTRODUCCION

Las tubulopatías proximales complejas se caracterizan por una afectación múltiple de los mecanismos de reabsorción localizados a nivel del túbulo proximal. Dentro de las tubulopatías con defecto múltiple, el síndrome de Fanconi se considera como la más compleja<sup>1</sup>, aunque se han descrito otras distintas al síndrome de Fanconi, como la que aparece en la enfermedad de Dent<sup>2</sup>.

El motivo de este trabajo es describir a dos pacientes, no relacionados entre sí, que presentaban un defecto tubular proximal múltiple, cuyas características eran similares a las descritas en la enfermedad de Dent. El estudio del manejo renal del ácido úrico en estos dos pacientes nos ha permitido definir con mayor exactitud las características de estas dos tubulopatías.

## CASOS CLINICOS

## Caso n° 1

Se trataba de una niña de 4 años de edad que nos fue remitida para estudio porque, estando totalmente asintomática, en un control rutinario de orina se detectó una glucosuria. El único antecedente de

interés que refería era haber presentado una infección urinaria a los 18 meses de edad. En la exploración inicial no había ningún dato relevante. Su peso era de 16,200 kg ( $P_{25-50}$ ) y su talla de 98 cm ( $P_{10-25}$ ). La TA era de 90/60 mmHg.

El recuento y fórmula, el hematócrito (Hto), la hemoglobina (Hb) y las plaquetas eran normales. La bioquímica sanguínea (incluyendo electrolitos, gaseometría, calcio, magnesio, urea, creatinina, glucemia y osmolaridad) se encontraba también dentro de lo normal. La  $P_{ur}$  era de 1,32 mg/dl ( $VN > 2$ ) y la fosforemia era de 4,03 mg/dl ( $VN = 4,49 \pm 0,35$ ). La PTHi era de 20,30 ng/ml ( $VN = <67$ ) y la 1,25 OH-dihidroxitamina D de 45 pg/ml ( $VN <75$ ). Entre otros datos analíticos normales en sangre se incluían: proteinograma, cupremia, ceruloplasmina, 25 OH-hidroxitamina D, AMPc nefrogénico y ácido láctico. En el estudio rutinario de orina, la proteinuria, cetonuria y hematuria eran negativas, presentando una glucosuria de 4 cruces. El sedimento urinario y el urocultivo eran negativos. En la ecografía renal se apreciaba un aumento ligero de la ecogenicidad global sin signos de nefrocalcinosis. La cistografía miccional (CUMS) y la Rx de muñeca no detectaron hallazgos patológicos. La captación renal del  $Tc^{99m}$ -DMSA era normal. El estudio oftalmológico bajo lámpara de hendidura tampoco demostró hallazgos patológicos.

La capacidad de concentración renal valorada por

una sobrecarga osmótica con manitol y vasopresina i.v. era normal.

#### Caso nº 2

Se trataba de un lactante varón de 3 meses de edad que nos fue remitido para estudio porque, estando totalmente asintomático, en un control rutinario de orina se detectó una glucosuria. Refería como único antecedente de interés el haber sido diagnosticado prenatalmente de una ectasia pielocalicial izquierda, pero el estudio radiológico de vías urinarias realizado al nacimiento (ecografía renal y CUMS) fue normal, sin existir signos radiológicos de nefrocalcinosis. En la exploración inicial no había ningún signo relevante. Su peso era de 6 kg ( $P_{25-50}$ ) y su talla de 60,5 cm ( $P_{50}$ ). La TA era de 80/40 mmHg.

El recuento y fórmula del Hto y Hb y las plaquetas eran normales. La bioquímica sanguínea (incluyendo electrólitos, gasometría, calcio, magnesio, urea, creatinina, glucemia y osmolaridad) se encontraban también dentro de lo normal. La  $P_{ur}$  era de 0,87 mg/dl (VN >2) y la fosforemia de 6,13 mg/dl (VN =  $6,1 \pm 0,3$ ). La PTHi era de 7,5 ng/ml (VN = < 67) y la 1,25 OH-dihidroxitamina D de 32 pg/ml (VN <75). Entre otros datos analíticos normales en sangre se incluían: proteinograma, cupremia, ceruloplasmina, AMPc nefrogénico y ácido láctico. En el estudio rutinario de orina, la proteinuria, la cetonuria y la hematuria eran negativas detectándose una glucosuria de 4 cruces. El sedimento urinario y el urocultivo eran negativos. La captación renal del  $Tc^{99m}$ -DMSA era normal. En la Rx de muñeca no existían signos de raquitismo. En este paciente no se valoró la capacidad de contracción renal.

#### MÉTODOS

En los 2 pacientes realizamos un estudio de función renal en orina de 24 horas, determinando la excreción urinaria de urato, calcio, fosfato, creatinina, urea, glucosa, electrólitos, magnesio, oxalato, citrato, aminoácidos, microalbuminuria y  $\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2M$ ).

En los familiares directos (padres y hermanos) de cada paciente se practicó también el mismo estudio de función renal en orina de 24 horas.

En ambos pacientes se realizó el test de supresión con pirazinamida, valorando los distintos parámetros del manejo renal del ácido úrico según el método descrito previamente por Steele y Riesenbach<sup>3</sup>. Du-

rante esta prueba se estimó la secreción tubular de urato (Tsu) según la fórmula:

$$T_{su} \text{ (mcg/ml)} = U_{ur} \cdot V/\text{GFR (basal)} - \text{Máximo descenso en el } U_{ur} \cdot V/\text{GFR inducido por pirazinamida;}$$

en donde:  $U_{ur}$  = concentración de ácido úrico en orina en mg/dl; V = Volumen de orina en ml/mit/1,73  $m^2$ ; GFR = filtrado glomerular calculado por aclaramiento de creatinina ( $C_{cr}$ ).

En ambos pacientes se realizó también el test del probenecid, midiendo el Cur antes y después de la administración de la droga, como se ha descrito previamente<sup>4</sup>. El GRF era calculado por el  $C_{cr}$ .

Las pruebas se realizaron de forma ambulatoria a primera hora de la mañana, bajo régimen dietético libre y después de un ayuno de toda la noche. Entre la realización de ambas pruebas hubo un intervalo mínimo de una semana, no recibiendo medicación alguna desde 1 mes antes. Durante las pruebas, la orina era recogida por micción espontánea, y con el fin de conseguir una buena diuresis en cada período los pacientes eran hidratados por vía oral. Se obtuvo el consentimiento familiar para realizar ambas pruebas.

El ácido úrico en sangre y orina era determinado por el método enzimático de la uricasa y la creatinina por la reacción de Jaffé.

#### RESULTADOS

##### Función renal en orina de 24 horas

En los dos pacientes la  $P_{ur}$  estaba muy disminuida, pero mientras en el caso núm. 1 existía una hiperuricosuria, en el caso núm. 2 el ácido úrico en orina era normal, aunque en ambos el  $C_{ur}$  era muy elevado y alrededor de 40 ml/min/1,73  $m^2$  (tabla I). Existía además una hipercalcemia severa, una fosfatemia normal (1.032 y 501 ml/24 h/1,73  $m^2$  para el caso 1 y 2, respectivamente) y una hipermagnesuria moderada, algo más acusada en el caso núm. 2 (tabla I). En los dos pacientes había además una glucosuria importante con glucemia normal, una citraturia muy elevada y una hiperoxaluria que era de mayor intensidad en el caso núm. 1. La proteinuria estaba ausente cuando se cuantificaba por los métodos habituales, pero los dos pacientes tenían una microalbuminuria y una excreción fraccionada de  $\beta_2M$  (EF $\beta_2M$ ) elevadas (tabla I). Los dos pacientes presentaban una aminoaciduria generalizada

**Tabla I.** Anomalías bioquímicas basales en los pacientes.

	Caso nº 1	Caso nº 2	Valores de niños	de Referencia Lactantes
Edad .....	4 años	3 meses	-	-
Sexo .....	Hembra	Varón	-	-
P <sub>ur</sub> (mg/dl) .....	1,32	0,87	>2	>2
U <sub>ur</sub> (mg/24 h/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	975,00	438,00	<800	<976
C <sub>ur</sub> (ml/mit/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	45,00	42,00	<17,12	<25,42
Glucosuria (g/kg/24 h) .....	1,90	1,04	Negativo	Negativo
Calciuria (mg/kg/24 h) .....	13,50	17,00	<4,32	<5,5
Magnesuria (mg/kg/24 h) .....	4,02	5,60	<3,8	<3,9
Citraturia (mg/kg/24 h) .....	37,00	39,00	<17,72	<17,72
Oxaluria (mg/24 h/1,73 m <sup>2</sup> ) .....	60,00	40,00	<45,15	<37,63
Microalbuminuria (mg/m <sup>2</sup> /24 h) .....	28,00	68,00	<23	<15
EFB <sub>2</sub> mcgl (%) .....	3,78	3,68	<0,40%	<0,40%
Aminoaciduria generalizada .....	Presente	Presente	*	*

\* Ver valores en la tabla II.

(tabla II). El C<sub>cr</sub> y la excreción de electrólitos era normal en los dos pacientes.

**Tabla II.** Aclaramientos aminoácidos ml/mit/1,73 m<sup>2</sup>.

Aminoácido	Caso nº 1	Caso nº 2	Valores de referencia***	
			16 días-4 meses X̄ ± SD	2-13 años X̄ ± 2 SD
Ac. aspártico ....	34,85*	0,35	8 ± 8,0	0,3 ± 0,9
Ac. glutámico....	6,06*	2,93	1,6 ± 1,4	-
Serina .....	4,27*	3,95	4,1 ± 1,9	2,4 ± 0,5
Histidina .....	1,83	2,20	8,5 ± 4,5	9,5 ± 2,6
Glicina .....	10,85*	12,09*	7,4 ± 3,2	4,2 ± 1,4
Treonina .....	3,05*	7,10	2 ± 1,4	1,0 ± 0,2
Arginina .....	0,72*	0,39*	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1
Alanina .....	2,26*	3,16*	1,7 ± 0,8	0,8 ± 0,4
Tirosina .....	2,02	1,78	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,8
Metionina .....	0,32	0,28	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,3
Valina .....	0,24	0,05	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1
Triptófano .....	1,40	1,84	-	-
Fenilalanina .....	1,69	1,22	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,3
Isoleucina .....	0,24	0,09	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1
Leucina .....	0,44	0,05	0,8 ± 0,5	0,5 ± 0,2
Ornitina .....	4,05*	0,30	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Lisina .....	13,52*	3,81*	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4
Cistina** .....	111**	5**	<67 mg/24 h	

\* Aminoácidos con aclaramiento elevado en ambos pacientes.

\*\* La cistina solamente se ha determinado en orina, por lo que los valores referidos en la tabla se refieren a la cistinuria y no al aclaramiento.

\*\*\* Los valores de referencia han sido extraídos de Brodehl.

### Estudio de función renal en orina de 24 horas en los familiares

Tanto el C<sub>cr</sub>, como la P<sub>ur</sub>, como los electrólitos en sangre y orina eran normales. La excreción urinaria de urato, calcio, fosfato, glucosa, magnesio, oxalato y citrato también se encontraban dentro de lo normal.

### Test de supresión con pirazinamida

En el caso núm. 1 la administración oral de pirazinamida descendió los valores basales extremadamente altos de C<sub>ur</sub> y de C<sub>ur</sub>/C<sub>cr</sub>% a valores prácticamente normales, indicando que la fracción del ácido úrico filtrado que se escapaba a la reabsorción tubular se encontraba prácticamente dentro de lo normal (tabla III). La estimación de la secreción de ácido úrico por ml de GFR (TS<sub>u</sub>) era de 3,89 mcg/ml, lo que equivale a decir que el 91,07% del ácido úrico excretado procedía del secretado. Este valor era marcadamente elevado cuando se relacionaba a las correspondientes concentraciones de P<sub>ur</sub><sup>3</sup>.

En el caso núm. 2 el efecto de la administración oral de pirazinamida sobre los valores basales muy elevados de C<sub>ur</sub> y de C<sub>ur</sub>/C<sub>cr</sub>% fue bastante menor que en el caso núm. 1, mostrando una respuesta atenuada a dicha droga (tabla III). El TS<sub>u</sub> era de 0,55 mcg/ml, lo que equivale a decir que el 42,19% del ácido úrico excretado procedía del

**Tabla III.** Efecto de la pirazinamida en la excreción urinaria de ácido úrico en nuestros 2 pacientes.

Período	$C_{cr}$ ml/mit/1,73 m <sup>2</sup>	$P_{ur}$ mg/dl	$C_{ur}$ ml/mit/1,73 m <sup>2</sup>	$C_{ur}/C_{cr}$ %	$U_{ur}V/C_{cr}$ mcg/ml
Caso núm. 1					
* Valores medios de los períodos de control ...	115,75	1,50	33,68	28,77	4,50
* PZA (3 g/1,73 m <sup>2</sup> )					
* Período de respuesta máxima .....	88	1,25	4,30	4,87	0,61
Caso núm. 2					
* Valores medios de los períodos de control ...	149,56	1,70	43,84	32,70	5,58
* PZA (3 g/1,73 m <sup>2</sup> )					
* Período de respuesta máxima .....	146,36	3,04	24,21	16,54	5,03

$C_{cr}$  = Aclaramiento de creatinina.  $P_{ur}$  = Concentración sérica de ácido úrico.  $C_{ur}$  = Aclaramiento de ácido úrico.  $C_{ur}/C_{cr}$  % = Excreción fraccionada de ácido úrico.  $U_{ur}V/C_{cr}$  = Excreción de ácido úrico por ml de GFR.

secretado. Este valor de  $TS_{ur}$  era normal cuando se relacionaba a las correspondientes concentraciones de  $P_{ur}$ <sup>3</sup>.

#### Test del probenecid

En el caso núm. 1, la administración oral de probenecid produjo una elevación del  $C_{ur}$  y del  $C_{ur}/C_{cr}$ %

tres veces por encima de sus valores basales (tabla IV), y este aumento fue tan importante que el  $C_{ur}$  llegó a ser mayor que el  $C_{cr}$ . Deducimos, por tanto, que este paciente presentaba una respuesta normal al probenecid<sup>4</sup>.

En el caso núm. 2, la respuesta al probenecid fue mucho menor que en el caso núm. 1 (tabla IV), interpretándose que este paciente presentaba una respuesta atenuada a dicha droga<sup>4</sup>.

**Tabla IV.** Efecto del probenecid en la excreción urinaria de ácido úrico en nuestros 2 pacientes.

Período	$C_{cr}$ ml/mit/1,73 m <sup>2</sup>	$P_{ur}$ mg/dl	$C_{ur}$ ml/mit/1,73 m <sup>2</sup>	$C_{ur}/C_{cr}$ %	$\Delta C_{ur}/c_{cr}$ %
Caso núm. 1					
* Valores medios de los períodos de control ...	119,99	1	55,03	40,12	
* PBD oral (2 g/1,73 m <sup>2</sup> )					
* Período de respuesta máxima .....	98,03	0,40	125,42	130,16	224,43
Caso núm. 2					
* Valores medios de los períodos de control ...	181,73	2,13	77,67	42,96	
* PBD oral (2 g/1,73 m <sup>2</sup> )					
* Período de respuesta máxima .....	82,02	1,65	52,72	62,68	46,19

$C_{cr}$  = Aclaramiento de creatinina.  $P_{ur}$  = Concentración sérica de ácido úrico.  $C_{ur}$  = Aclaramiento de ácido úrico.  $C_{ur}/C_{cr}$  % = Excreción fraccionada de ácido úrico.  $\Delta C_{ur}V/C_{cr}$  = Incremento de la excreción fraccionada de ácido úrico en el período de máximo efecto del PBD.

## DISCUSION

Describimos dos pacientes que, sin estar emparentados entre sí, presentaban una disfunción tubular proximal múltiple cuyas características parecían idénticas. En los dos casos la tubulopatía era primaria, dado que se descartaron las causas más frecuentes que podrían producirlas (síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hartnup, enfermedades malignas, etc). Las dos tubulopatías eran extremadamente complejas, como lo demuestra el gran número de alteraciones detectadas en la orina: hipouricemia renal, hipercalciuria, glucosuria, hipermagnesuria, aminoaciduria generalizada, proteinuria tubular, hipercitraturia e hiperoxaluria (tabla I). En contraste, eran incompletas y distintas al síndrome de Fanconi, dado que en ninguno de los dos casos se detectó hipofosfatemia renal, alteraciones electrolíticas ni acidosis metabólica. En ninguno de los dos pacientes se pudo demostrar una incidencia familiar de la tubulopatía.

Dentro de las anomalías detectadas destaca, entre otras, la hipouricemia renal, y con el fin de ver como se producía el manejo renal del ácido úrico en nuestros pacientes practicamos en ellos la prueba de pirazinamida y del probenecid. Aunque en el momento actual el manejo renal del ácido úrico no está completamente aclarado<sup>5, 6</sup>, se acepta que es regulado por un sistema formado por 4 componentes que incluye: 1) filtración del ácido úrico por el glomérulo; 2) reabsorción casi completa (98%) del urato filtrado en el túbulo proximal (reabsorción presecretora)<sup>7, 8</sup>; 3) secreción tubular masiva<sup>9, 10</sup>; 4) reabsorción del 80-90% del urato secretado (reabsorción postsecretora)<sup>5, 6, 11-16</sup>. Las hipouricemias renales han sido clasificadas en 4 grupos o tipos diferentes de acuerdo a los efectos farmacológicos de la pirazinamida y probenecid sobre la excreción urinaria de ácido úrico: 1) defecto de la reabsorción presecretora, cuando se observa un defecto atenuado a cada una de las drogas mencionadas<sup>17-20</sup>; 2) defecto de la reabsorción postsecretora, cuando la pirazinamida suprime la excreción aumentada de ácido úrico y el probenecid no la modifica<sup>21, 22</sup>; 3) defecto de la reabsorción global, cuando el  $C_{ur}$  basal excede al GFR y ello es suprimido por la pirazinamida<sup>23, 24</sup>; 4) hipersecreción de ácido úrico, cuando la pirazinamida suprime la excreción aumentada de ácido úrico y el probenecid produce un aumento marcado de su excreción<sup>4, 25-29</sup>. Recientemente, Shichiri ha propuesto un quinto tipo que se caracteriza por una hiposecreción de urato, asociada a un defecto de la reabsorción subtotal, el cual debe sospecharse si el  $C_{ur}$  basal no excede al GFR y no hay respuesta alguna a la pirazinamida y al probenecid<sup>30, 31</sup>.

El problema más importante a la hora de interpretar los resultados de las pruebas en las que se estudia el manejo tubular del ácido úrico radica en que no se han realizado estudios amplios sobre los valores normales en niños y menos en lactantes. A pesar de ello es evidente (tablas III y IV) que el comportamiento de nuestros pacientes ante estas drogas era bien diferente. El caso núm. 1 presentaba una respuesta prácticamente normal a la pirazinamida con un  $TS_u$  claramente elevado (calculado en el momento de máxima supresión por la droga) y la administración del probenecid produjo un marcado aumento del  $C_{ur}$ , lo que en principio excluye un defecto en el lugar donde se produce la absorción postsecretora. Aunque con estos datos no se puede descartar completamente un defecto en la reabsorción presecretora y a pesar de que el  $TS_u$  se valora más exactamente durante la prueba del probenecid, es razonable pensar que este paciente presentaba probablemente una hipersecreción más o menos intensa de ácido úrico. El caso núm. 2 mostraba una respuesta atenuada a ambas drogas con un  $TS_u$  normal. Aunque los datos de este segundo caso son más difíciles de interpretar, debemos pensar que este paciente presentaba un defecto de la reabsorción presecretora. Podemos decir, por tanto, que aunque nuestros pacientes presentaban una tubulopatía con características similares, la hipouricemia renal detectada en ambos tenía un origen diferente.

Otra de las anomalías tubulares que llaman la atención en nuestros casos es la microproteinuria tubular presente en ambos (microalbuminuria y  $EFB_2M$  elevadas) (tabla I) y que podría reflejar que la disfunción tubular proximal estuviese en relación con un defecto de transporte transmembranoso. En contra de este defecto de transporte iría el hecho de que en nuestros pacientes la captación de  $Tc^{92m}$ -DMSA por las células tubulares fuese normal, ya que se ha descrito que el DMSA utiliza el mismo mecanismo de transporte que las proteínas tubulares y que existe una captación disminuida del mismo en este tipo de tubulopatías.

Por último, es importante comentar que las anomalías de la tubulopatía presente en nuestros casos, aunque con algunas diferencias, guarda una gran similitud con la descrita en la enfermedad de Dent. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Inglaterra en 1964<sup>2, 32, 33</sup> y se caracteriza por una disfunción tubular proximal múltiple distinta del síndrome de Fanconi, donde aparece un raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, en ocasiones con nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis, asociado a una glucosuria, aminoaciduria y a una proteinuria tubular, en ausencia de acidosis metabólica. La enfermedad se describe como familiar y progresiva, apareciendo

en el 35% de los casos una lesión glomerular con insuficiencia renal<sup>34</sup>. Dos años antes, Gentil y cols.<sup>35</sup> publicaron casos similares a los descritos por Dent, y en 1985 dos grupos de forma independiente, uno en Japón y otro en Inglaterra<sup>36, 37</sup>, describieron por primera vez otra tubulopatía proximal compleja denominada «proteinuria idiopática de bajo peso molecular», cuyas características son similares a las de los pacientes descritos por Dent<sup>36-39</sup>, y que algunos consideran como entidades clínicas idénticas<sup>34, 39</sup>. Recientemente, Vezzoli<sup>40</sup> ha publicado 3 nuevos casos (un niño de 3 años y dos adultos) de tubulopatía proximal con disfunción múltiple con alteraciones muy parecidas a las dos anteriores. Aunque nuestros pacientes no tenían historia familiar ni raquitismo hipofosfatémico, creemos que deben ser englobados dentro de esta enfermedad. No obstante, será su evolución a largo plazo la que nos confirme definitivamente este hecho.

En conclusión, nuestros pacientes presentaban una tubulopatía proximal compleja hipouricémica no acidótica con características similares a la descrita en la enfermedad de Dent.

## Bibliografía

1. Brodehl J: The Fanconi Syndrome. In Edelman CM (ed): *Pediatric kidney disease*. Little Brown, pp. 955-987. Boston, MA, 1978.
2. Dent CE, Friedman M: Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 39: 240-249, 1964.
3. Steele TH, Rieselbach RE: The renal mechanism of urate homeostasis in normal man. *Am J Med* 43: 868-875, 1967.
4. Shichiri M, Matsuda O, Shiigai T, Takenchi J, Kanayama M: Hypouricemia due to an increment in renal tubular urate secretion. *Arch Intern Med* 142: 1855-1857, 1982.
5. Diamond HS: Interpretation of pharmacologic manipulation of urate transport in man. *Nephron* 51: 1-5, 1989.
6. Steele TH, Rieselbach RE: Renal urate excretion in normal man. *Nephron* 14: 21-32, 1975.
7. Weinman EK, Eknayan G, Suki WN: The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid. *J Clin Invest* 55: 283-291, 1975.
8. Weinman E, Steplock D, Suk WN, Eknayan G: Urate reabsorption in proximal convoluted tubule of the rat kidney. *Am J Physiol* 231: 509-515, 1976.
9. Chonko AM: Urate excretion in isolated rabbit renal tubules. *Am J Physiol* 239: F545-F551, 1980.
10. Shimomura A, Chonko A, Tanner R, Edwards R, Grantham J: The nature of urate transport in isolated rabbit proximal tubules. *Am J Physiol* 241: F565-F578, 1981.
11. Rieselbach R, Steele TH: Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Amer J Med* 56: 665-675, 1974.
12. Steele TH: Urate secretion in man: the pyrazinamide suppression test. *Ann Intern Med* 79: 734-737, 1973.
13. Diamond HS, Paolino JS: Evidence of postsecretion reabsorptive site for uric acid in man. *J Clin Invest* 52: 1491-1499, 1973.
14. Rieselbach RE: Renal handling of uric acid. *Adv Exp Med Biol* 76, B1, 1977.
15. Levinson DJ, Sorensen LB: Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4 components systems. *Ann Rheum Dis* 39: 173-179, 1980.
16. Gutman AB, Yu TF: A three components system for the regulation of renal excretion of uric acid in man. *Trans Assoc Am Physicians* 74: 353, 1981.
17. Benjamin D, Sperling O, Winberger A, Pinkhas J, Devries A: Familial hypouricemia due to isolated tubular defect. Dampened response of uric acid clearance to probenecid and pyrazinamide. *Nephron* 18: 220-225, 1977.
18. Greene ML, Marcus R, Aurbach GD, Kazam ES, Seegmeiller JE: Hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Demonstration of mutation in man. *Am J Med* 53: 361-367, 1972.
19. Frank M, Nany M, Sperling O: Familial renal hypouricemia: two additional cases with uric acid lithiasis. *Br J Urol* 51: 88-91, 1979.
20. Akaoka I, Nishizawa T, Yano E, Kamatani H, Nishida Y, Sasaki S: Renal urate excretion in five cases of hypouricemia with an isolated defect of urate transport. *J Rheumatol* 4: 86-94, 1977.
21. Barrientos A, Pérez-Díaz V, Díaz-González R, Rodicio J: Hypouricemia by defect in the tubular reabsorption. *Arch Intern Med* 139: 787-789, 1979.
22. Sorensen LB, Levinson DJ: Isolated defect in postsecretory reabsorption of uric acid. *Ann Rheum Dis* 39: 180-183, 1980.
23. Praetorius E, Kirk JE: Hypouricemia with evidence for tubular elimination of uric acid. *J Lab Clin Med* 35: 865-868, 1950.
24. Smkin PA, Keith DA, Healy LA: Suppression of uric acid secretion in a patient with renal hypouricemia. *Adv Exp Med Biol* 418: 723-728, 1974.
25. Nakajima H, Gomi M, Iida S, Kono N, Moriwaki K, Tarui S: Familial renal hypouricemia with intact reabsorption of uric acid. *Nephron* 45: 40-42, 1987.
26. Shichiri M, Shinoda T, Kijima Y, Shiigai T, Kanayama M: Renal handling of urate in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 145: 2045-2047, 1985.
27. Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T: Diabetic renal hypouricemia. *Arch Intern Med* 147: 225-228, 1987.
28. Dumond I, Decaux G: Hypouricemia related to a hypersecretory tubulopathy. *Nephron* 34: 256-259, 1983.
29. Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T: Hypouricemia due to increased tubular urate secretion. *Nephron* 45: 31-34, 1987.
30. Shichiri M, Iwamoto H, Maeda M, Kanayama M, Shiigai T: Hypouricemia due to subtotal defect in the urate transport. *Clin Nephrol* 28: 300-303, 1987.
31. Shichiri M, Itoch H, Iwamoto H, Hirata Y, Marumo F: Renal tubular hypouricemia: evidence for defect of both secretion and reabsorption. *Nephron* 56: 421-426, 1990.
32. Salti IS, Hemady K: Hypercalciuric Rickets: A rare cause of nephrolithiasis. *Nephron* 25: 222-226, 1980.
33. Tieder M, Arie R, Modai O, Samuel R, Weissgarten J, Liberman U: Elevated 1,25 dihydroxyvitamin D concentration in siblings with primary Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 319: 845-849, 1988.
34. Wrong OM, Norden AGW, Feest TG: Dent's disease: A familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Q J Med* 77: 1086-1087, 1990.
35. Gentil C, Habib R, Vinh LT, Colin J, Gabilan JC, Courtecuissa V, Alagille D, Lelong M: Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie et proteinurie. *Ann Pediatr* 9: 784-792, 1962.

R. ARESES y cols.

36. Suzuki Y, Okada T, Higuchi A, Mase D, Kobayashi O: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: A report on 5 cases. *Clin Nephrol* 23: 249-254, 1985.
37. Geary DF, Dillon MJ, Gammon K, Barratt TM: Tubular proteinuria in children without other defects of renal function. *Nephron* 40: 329-331, 1985.
38. Murakami T, Kawakami H: The clinical significance of asymptomatic low molecular weight proteinuria detected on routine screening of children in Japan: A survey of 53 patients. *Clin Nephrol* 33: 12-19, 1990.
39. Igarashi J, Hayakawa H, Shiraga H, Kanato H, Yan K, Kawaguchi H, Yamanaka T, Tsuchida S, Akagi K: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: Is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 69: 242-247, 1995.
40. Vezzoli G, Corghi E, Edefonti A, Palazzi P, Dell'Antonio G, Eli A, Azzani T, Vallino F, Bianchi G: Nonacidotic kidney proximal A tubulopathy with absorptive hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 25: 222-227, 1995.