

## EDITORIAL

# Tubulopatías y trastornos del metabolismo mineral

V. M. García Nieto\* y J. Chahin\*\*

\* Unidad de Nefrología Pediátrica. \*\* Sección de Nefrología. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

El túbulo renal interviene de forma preeminente en el manejo corporal del calcio, fosfato, magnesio y en el metabolismo ácido-base y de la vitamina D, de tal modo que la mayoría de los trastornos de la función tubular o tubulopatías intervienen de alguna forma y, en general, negativamente en los metabolismos mineral y óseo.

Repasaremos la influencia de los trastornos tubulares en el metabolismo mineral en el siguiente orden:

1. Acidosis tubular renal.
2. Situaciones con pérdida renal de fosfato con o sin hipercalciuria asociada.
3. Resistencia a la acción de la PTH.
4. Tubulopatías proximales complejas.
5. Tubulopatías con pérdida renal de potasio.
6. Otras tubulopatías.
7. Hipercalciuria idiopática y litiasis renal.

## 1. ACIDOSIS TUBULAR RENAL (ATR)

### 1.1. ATR distal clásica, tipo I

La presencia de acidosis metabólica mantenida, propia de la ATR distal, explica los trastornos de crecimiento que se ven en niños diagnosticados de esta enfermedad<sup>1, 2</sup>, así como la pérdida renal de calcio y de fosfato y la hipocitraturia<sup>3</sup>.

La hipercalciuria en la ATR distal debe tener un origen mixto, renal y óseo. Se sabe que en situación de acidosis está reducida la reabsorción de calcio a nivel tubular distal<sup>4</sup>. Por otra parte, es conocido que los hidrogeniones no secretados a nivel renal pueden tamponarse en los buffers óseos, favoreciéndose la movilización del calcio esquelético<sup>5</sup>. Además, la acidosis estimula la actividad osteoclástica<sup>6</sup> e inhibe la actividad osteoblástica a nivel óseo<sup>7, 8</sup>. Esta

pérdida obligada de calcio en la orina y la reducción de su absorción a nivel intestinal<sup>9</sup> explica que se hayan descrito situaciones de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario en esta entidad<sup>10</sup>.

Por otra parte, el fosfato que se elimina en la orina procede de la movilización ósea<sup>5, 9</sup> y de la disminución de su reabsorción tubular a nivel proximal secundario a la acidosis intracelular<sup>11-13</sup>.

La acidosis metabólica, junto a los déficits de calcio y de fosfato explican las alteraciones óseas (osteopenia y osteomalacia) que pueden observarse en estos pacientes, cuya frecuencia utilizando radiología convencional es variable, oscilando según las series entre 2<sup>14</sup> y 23,3%<sup>15</sup>.

En niños con ATR distal se han descrito imágenes radiológicas óseas normales o bien, osteopenia<sup>16</sup>. Además, en algunos casos se han observado imágenes de raquitismo<sup>17, 18</sup>, equivalente conceptualmente a la osteomalacia de los adultos, que se ha atribuido, no obstante, a un déficit de vitamina D<sup>16</sup>. En niños con esta enfermedad se han comunicado niveles normales de calcitriol<sup>19</sup> y se sabe que la acidosis metabólica puede incluso elevarlos<sup>13</sup>. Sin embargo, se ha descrito que la acidosis metabólica puede restringir la capacidad del riñón para responder a estímulos que fisiológicamente incrementan la producción de calcitriol<sup>20, 21</sup>. Por tanto, en niños en crecimiento afectados de ATR distal, la acidosis metabólica podría interferir en la capacidad renal para mantener los niveles de calcitriol adecuados necesarios para conseguir un crecimiento óptimo. No obstante, en la génesis del raquitismo de los niños afectados con este trastorno deben intervenir sobremanera los otros factores descritos más arriba.

Como es conocido, la capacidad de acidificación renal se estudia mediante pruebas de estímulo de la secreción tubular de hidrogeniones bien en orina ácida (pH, acidez titulable, amonio) o bien en orina alcalina (gradiente entre la pCO<sub>2</sub> urinaria y la plasmática, o simplemente pCO<sub>2</sub> urinaria máxima)<sup>22</sup>. En un grupo de niños con hipocitraturia, asociada o no a ATR, comprobamos correlación directa del Z score de la densidad mineral ósea (Z-DMO) medida por

Correspondencia: Víctor M. García Nieto.  
Unidad de Nefrología Pediátrica.  
Carretera del Rosario, s/n.  
38010 Santa Cruz de Tenerife.

densitometría fotónica dual con fuente de rayos X (DXA) con la  $pCO_2$  urinaria máxima obtenida tras estímulo de acetazolamida, aunque no con la excreción urinaria de amonio determinada tras estímulo de furosemida (fig. 1)<sup>23</sup>. Es, pues, probable que el primer parámetro sea más fidedigno para predecir pérdida de masa ósea que la amoniuria.

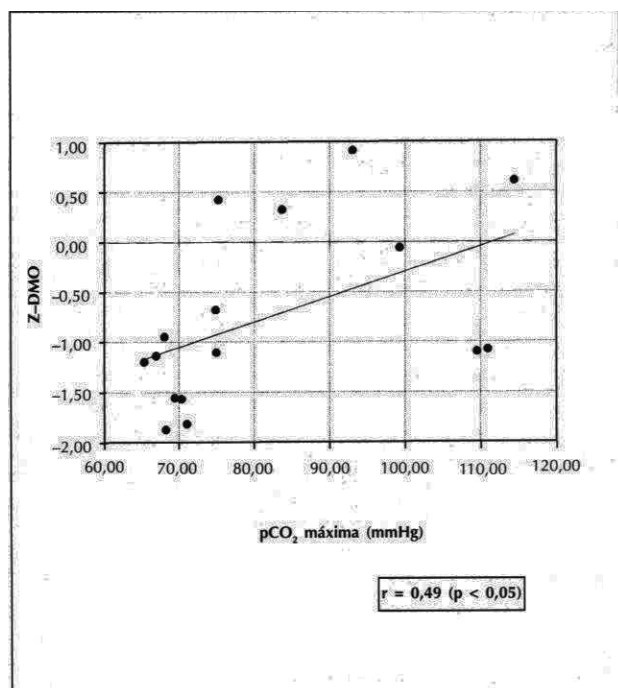


Fig. 1.—Correlación directa observada en un grupo de niños diagnosticados de hipocitraturia, entre la  $pCO_2$  urinaria máxima y la densidad mineral ósea.

### 1.2. Formas parciales de ATR distal

En 1959, Wrong y Davies describieron en tres pacientes con nefrocalcinosis generalizada un defecto parcial en la excreción de hidrogeniones caracterizado por una incapacidad para descender adecuadamente el pH urinario ( $> 5,3$ ) tras sobrecarga de cloruro amónico y en ausencia de acidosis sistémica<sup>24</sup>, que fue denominado ATR distal incompleta. En las pruebas de acidificación se observaron especialmente valores reducidos de acidez titulable, postulándose que la acidosis sistémica se eludía al excretarse una suficiente cantidad de hidrogeniones en forma de amonio. Posteriormente se han descrito nuevos casos generalmente en pacientes afectados de litiasis de repetición<sup>25-27</sup> y/o nefrocalcinosis<sup>28</sup>. Los hallazgos urinarios, como en la ATR distal clásica,

suelen ser hipocitraturia e hipercalciuria. Aunque no conocemos información sobre la DMO en este trastorno, se sabe que puede producir retraso de crecimiento en niños<sup>29</sup> y que la absorción intestinal de calcio está reducida<sup>30</sup>, por lo que no debe descartarse que ese balance negativo de calcio pueda influir en el metabolismo óseo, aunque se han descrito pacientes con imágenes radiológicas óseas normales<sup>31</sup>. En nuestros pacientes diagnosticados de este cuadro observamos una reducción de la DMO más intensa en los niños con hipocitraturia e hipercalciuria (valores de Z-DMO entre -1,57 y -1,82) que en aquellos que tenían hipocitraturia únicamente (Z-DMO entre -0,95 y -1,14).

En 1982, Batlle y cols. publicaron cuatro pacientes adultos, tres de ellos sin acidosis metabólica espontánea, con capacidad adecuada para descender el pH urinario en situación de acidosis, pero con inhabilidad para conseguir un adecuado gradiente entre la  $pCO_2$  urinaria y la plasmática tras estímulo de bicarbonato<sup>32</sup>. Este cuadro se ha denominado como ATR distal dependiente de la tasa, interpretándose como el resultado de una reducción parcial en la capacidad o tasa de secreción distal de hidrogeniones. Un defecto de acidificación similar se ha descrito en pacientes tratados con carbonato de litio<sup>33</sup>.

En 1993, Strife y cols. publicaron los datos de 11 pacientes diagnosticados de esta variedad parcial de ATR distal, comprobando cómo la edad de presentación y el retraso de crecimiento observado en esos niños no mostraba diferencias con respecto a los datos relativos a un grupo de pacientes con ATR distal clásica<sup>34</sup>. En dos niños diagnosticados de este proceso hemos observado cómo junto a talla baja tenían asimismo osteopenia (Z-DMO de -1,57 y -1,88, respectivamente)<sup>35</sup>.

Finalmente, en pacientes adultos con litiasis, nosotros observamos cómo tanto los hipercalciúricos como los normocalciúricos, a pesar de descender adecuadamente el pH urinario, mostraban una reducción en la excreción total de hidrogeniones tanto en la prueba de acidificación con estímulo de cloruro amónico como en la realizada tras administración de furosemida<sup>36</sup>. Este hallazgo no parece tener influencia en la DMO<sup>37</sup>.

### 1.3. ATR proximal, tipo II

La ATR proximal aislada, descrita por primera vez por Rodríguez Soriano y cols.<sup>38</sup> y consistente en una reducción de la reabsorción proximal tubular de bicarbonato, no se acompaña de hipocalcemia, hipercalciuria ni hiperfosfatúria. Los niños presentan, no

obstante, retraso del crecimiento que mejora tras tratamiento alcalino, tanto en las formas esporádicas<sup>39</sup> como en las familiares<sup>40</sup>. No se han descrito lesiones óseas, salvo algún caso aislado de raquitismo<sup>41</sup>.

Estos datos denotan cómo la acidosis metabólica influye preferentemente en el crecimiento y quizás en un cierto grado de osteopenia. En las lesiones de osteomalacia descritas en la ATR distal debe influir sobremanera el déficit de calcio y de fosfato. Precisamente las anomalías graves del metabolismo óseo descritas en la ATR proximal surgen cuando se asocia a defectos de reabsorción proximal múltiples, como ocurre en el síndrome de Fanconi.

En pacientes con litiasis recurrente se ha descrito también un defecto parcial en la capacidad de acidificación proximal con disminución del Tm de bicarbonato<sup>42</sup>.

#### 1.4. ATR proximal y distal, tipo III

La ATR tipo III combina un defecto de reabsorción proximal de bicarbonato con una reducción en la secreción distal de hidrogeniones. Se acepta que es la expresión de la ATR distal en los primeros años de la vida, acompañándose de forma transitoria de un incremento de la bicarbonaturia<sup>43</sup>. Los casos comunicados por Rodríguez Soriano y cols. tenían retraso de crecimiento sin datos sugestivos de raquitismo<sup>43</sup>.

Se ha descrito una variedad de ATR tipo III en un trastorno poco frecuente, el síndrome de déficit de la anhidrasa carbónica II. Los pacientes afectados presentan calcificaciones cerebrales y, curiosamente, osteopetrosis. De herencia autosómica recesiva, puede asociarse a retraso mental, talla baja, maloclusión dental y susceptibilidad a padecer fracturas<sup>44, 45</sup>. A diferencia de la osteopetrosis «maligna», las anomalías hematológicas son leves o ausentes. Junto con la acidosis se encuentran hipercloremia y a veces hipopotasemia, aunque están ausentes hipercalcemia y nefrocalcinosis. La osteopetrosis es secundaria a una reducción de la resorción ósea<sup>46</sup>. Por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia de anhidrasa carbónica II en osteoclastos de ratas y humanos<sup>47</sup>. Se ha propuesto que la anhidrasa carbónica interviene en el proceso de resorción ósea por medio de su capacidad para secretar hidrogeniones en conjunción con una ATPasa que permite mantener un gradiente de pH adecuado entre el citosol del osteoclasto y el compartimiento donde se produce la resorción ósea<sup>48</sup>. La falta de actividad de la enzima justificaría el trastorno en la resorción ósea y en la capacidad de acidificación renal.

#### 1.5. ATR distal, tipo IV

La ATR distal tipo IV incluye un cuadro de acidosis hiperclorémica e hiperpotasémica con reducción de la excreción de amonio y, a menudo, reducción del filtrado glomerular. Suele cursar con hipocalciuria e hipocitratúria<sup>49</sup>.

Se ha descrito algún caso de retraso de crecimiento en niños<sup>50</sup>. Asimismo, se ha comunicado el hallazgo de osteopenia radiológica en el 12% de un grupo de adultos con esta forma de acidosis, si bien todos tenían un cierto grado de insuficiencia renal crónica<sup>14</sup>.

#### 1.6. Hipocitratúria aislada. ¿Déficit en la síntesis de amonio?

La asociación de hipocitratúria con hipercalcemia debe sugerir una ATR. El mecanismo es conocido; la disminución del pH del interior de la mitocondria y del citoplasma de la célula del túbulo proximal renal estimula la reabsorción tubular de citrato que es incorporado en la mitocondria al ciclo de Krebs<sup>51</sup>.

La hipocitratúria aislada, en ausencia de hipercalcemia y del uso de determinados fármacos (acetazolamida, litio), se ha relacionado con los síndromes de malabsorción intestinal<sup>52</sup>, el déficit de potasio y la inanición<sup>51</sup>, y recientemente, por nosotros, con la fibrosis quística<sup>53</sup>. Por otra parte, al realizarse estudios metabólicos urinarios en muchos pacientes afectados de litiasis de repetición, el único hallazgo puede ser una hipocitratúria<sup>54, 55</sup>, cuya fisiopatología es desconocida. Recientemente, Torres y cols. han sugerido que el aumento en la reabsorción tubular de citrato puede deberse a un moderado descenso del pH intracelular secundario a una reducción en la síntesis de amonio que no se acompañaría de acidosis metabólica ni de hipopotasemia<sup>56</sup>.

## 2. TUBULOPATIAS CON PERDIDA RENAL DE FOSFATO

### 2.1. Raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X

En 1937, Albright, Butler y Bloomberg describieron un cuadro de raquitismo asociado a normocalcemia e hipofosfatemia en un niño de 15 meses de edad que fue tratado con dosis muy elevadas de vitamina D<sup>57</sup>. Cuatro años después, Christensen observó el carácter familiar de esta nueva entidad<sup>58</sup>, y en 1958, Winters estableció que su modo de transmisión era dominante ligado al cromosoma X<sup>59</sup>. Los datos bioquímicos característicos son hipofosfatemia,

reducción de la reabsorción renal de fosfato (TRP y  $\text{TmPO}_4/\text{GFR}$  disminuidos), normocalcemia con hipocalciuria, niveles normales de PTH y valores «normales» o reducidos de calcitriol. La hipofosfatemia suele estar presente entre los 3 y los 6 meses de vida, observándose las manifestaciones clínicas durante el segundo año de edad, consistentes básicamente en retraso del crecimiento, anomalías de la marcha y deformidades óseas (coxa vara, genu valgum)<sup>60</sup>. En los niños, las lesiones radiológicas son similares a las del raquitismo, es decir, ensanchamiento de la placa epifisaria y desflecamiento de la metafisis. La trama ósea muestra trabéculas toscas con imágenes en «malla de hilo» y las corticales son espesas (fig. 2).



Fig. 2.—Imagen radiológica de las extremidades inferiores de una paciente diagnosticada de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. Las trabéculas óseas muestran las típicas imágenes en «malla de hilo» y las corticales son espesas.

Los adultos afectados de esta entidad pueden tener dolores óseos debido a la osteomalacia y osteoartri-

tis, especialmente en tobillos y rodillas<sup>61</sup>; la DMO axial puede ser normal o estar incrementada, con un cierto grado de pérdida ósea periférica<sup>62</sup>. Algo similar se ha descrito en niños tratados, es decir, reducción de la DMO a nivel del radio y aumento de la misma en columna lumbar, atribuido, esto último, a un incremento de osteoide parcialmente mineralizado<sup>63</sup>. Dos pacientes de nuestro hospital, controlados farmacológicamente, tienen valores de Z-DMO en columna lumbar superiores a la media para su edad y sexo (+0,29 y +2,94, respectivamente).

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es de los pocos errores del metabolismo humano que posee dos modelos murinos de la enfermedad humana; las estirpes de los ratones se conocen con los términos «Hyp-»<sup>64</sup> y «Gy-»<sup>65</sup>.

La fisiopatología es intrigante. Recientemente se han aportado datos que pretenden demostrar que el origen íntimo de la enfermedad es óseo, de tal modo que el trastorno tubular sería secundario. A nivel digestivo se ha descrito reducción de la absorción intestinal de calcio y de fosfato. Los niveles de calcitriol están reducidos a pesar del estímulo hipofosfatémico<sup>66</sup> y tampoco se elevan tras restricción de fosfato<sup>67</sup> ni tras administración de extracto paratiroideo<sup>68</sup>. En la estirpe de ratones Hyp- la producción de calcitriol no se incrementa tampoco tras los estímulos de PTH ni de fosfato<sup>69</sup>, pero la calcitonina sí estimula la síntesis hormonal<sup>70</sup>; además, en esta estirpe el catabolismo renal del calcitriol está incrementado<sup>71</sup>. En cambio, en la estirpe Gy- sólo está abolida la respuesta a la hipofosfatemia<sup>65</sup>, puesto que la restricción de calcio, con el subsiguiente hiperparatiroidismo secundario, estimula la producción de calcitriol<sup>72</sup>. No está bien establecido a cuál de los dos modelos se corresponde la enfermedad humana.

En la estirpe Hyp-, el defecto en el transporte renal de fosfato se ha relacionado con una expresión reducida del cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Pi}$  de alta afinidad y baja capacidad que está localizado en el borde de la membrana en cepillo a lo largo de todo el túbulo proximal<sup>73</sup>. Puesto que su gen está localizado en el cromosoma 5q35 en humanos<sup>74</sup> y no en el cromosoma X, se ha supuesto que un defecto en este gen no es la causa íntima de la enfermedad. Cuando se transfundió a ratones normales con sangre de los de la estirpe Hyp-, incrementaron la fosfatúria<sup>75</sup>. Además, trasplantados los riñones de esos ratones en ejemplares sanos pierden la capacidad para perder fosfato y, a la inversa, los riñones sanos trasplantados en ratones con la enfermedad adquieren el trastorno de reducción de la reabsorción tubular renal de fosfato<sup>76</sup>. Por todo ello se ha sugerido que en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromoso-



ma X existe una sustancia circulante con capacidad fosfática similar a la que producen ciertos tumores que se asocian con hipofosfatemia y osteomalacia<sup>77</sup>. Cai y cols., a partir de un hemangioma esclerosante productor de osteomalacia hipofosfática, aislaron un factor lábil al calor con una masa entre 8.000 y 25.000 daltons que inhibe la reabsorción tubular de fosfato<sup>78</sup> y que plausiblemente debe ser el mismo que ocasiona la pérdida renal de fosfato en el raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X.

En la actualidad se supone que la causa íntima de la enfermedad radica en un defecto primario osteoblástico; en apoyo de este aserto se ha observado que las células óseas de los ratones afectados no producen hueso normal cuando se trasplantan a ratones sanos<sup>79</sup>.

Los pacientes afectados de raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X se benefician del tratamiento con calcitriol y suplementos de fosfato<sup>80, 81</sup>. Antes de que se tuviera la posibilidad de usar estos fármacos, las fracturas óseas eran frecuentes (fig. 3). Se ha sugerido añadir al tratamiento tiazidas y amiloride para aumentar la reabsorción tubular de fosfato que se produce, seguramente como resultado de la contracción de volumen extracelular<sup>82</sup>. En los casos en los que no se consigue un incremento adecuado de la talla se ha propuesto la administración de hormona humana de crecimiento recombinante<sup>83, 84</sup>.

## 2.2. Raquitismo hipofosfático hereditario con hiper calciuria

Si bien, como hemos dicho antes, el raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X es una enfermedad inicialmente ósea con repercusión tubular secundaria, en el raquitismo hipofosfático hereditario con hiper calciuria, la anomalía inicial está radicada en el túbulo proximal renal, siendo las alteraciones óseas secundarias. Los primeros casos descritos se incluyeron dentro de la hiper calciuria idiopática<sup>85, 86</sup>.

En 1985, Tieder y cols. dieron entidad a la enfermedad al estudiar 6 miembros de una misma familia pertenecientes a una tribu beduina<sup>87</sup>. En el momento del estudio tenían entre 2,5 y 30 años, presentando talla baja, dolores y deformidades óseas, hipofosfatemia, reducción del  $TmPO_4/GFR$ , hiper calciuria e imágenes radiológicas de raquitismo o de osteopenia. Se ha establecido que la causa de la enfermedad es una pérdida renal primaria de fosfato que causa hipofosfatemia, la cual estimula una elevación «adecuada» de los niveles de calcitriol que



Fig. 3.—Fracturas de ambos fémures en una adolescente diagnosticada de raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X en una época en que no estaba disponible el tratamiento con calcitriol.

origina un incremento de la absorción intestinal de calcio, con la consiguiente hiper calciuria y supresión paratiroidea<sup>87</sup>. Dos años después, los mismos autores, estudiando 59 miembros de la misma comunidad beduina, establecieron dos patrones fenotípicos de la enfermedad, identificando 9 pacientes con hipofosfatemia e hiper calciuria y 21 entre los 50 restantes sin enfermedad ósea y únicamente con hiper calciuria y valores de  $TmPO_4/GFR$  y de calcitriol con una magnitud situada entre los valores de los pacientes y los de los controles. El grado de hipofosfatemia que regula los niveles de calcitriol determina qué sujetos tienen sólo hiper calciuria y cuáles tienen además enfermedad ósea<sup>88</sup>. Al realizarse biopsias transilíacas se ha comprobado que los pacientes que presentan la forma completa de la enfermedad tienen datos histológicos de osteomalacia, y los que sólo tienen hiper calciuria, únicamente

muestran un ligero aumento de la superficie osteoide. La osteomalacia se interpreta como secundaria a la hipofosfatemia<sup>89</sup>. El tratamiento con suplementos de fosfato mejora los dolores óseos, revierte los signos radiográficos de raquitismo y produce un aceleramiento del crecimiento lineal.

### 2.3. Defectos hereditarios en el metabolismo del calcitriol (raquitismos vitamino D dependientes)

El déficit selectivo hereditario de calcitriol (raquitismo vitamino D dependiente tipo I) fue descrito en 1961 por Prader y cols.<sup>90</sup>. Se produce por un defecto en la actividad de la 25(OH)D<sub>3</sub> 1-alfa-hidroxilasa a nivel tubular proximal renal<sup>91, 92</sup>. Los niños debutan entre los 2 y los 24 meses con una clínica similar a la descrita en el raquitismo hipofosfatémico<sup>93, 94</sup>. Muestran niveles bajos de calcemia y fosfatemia, normales de 25(OH)<sub>2</sub>D, elevados de PTH y bajos o indetectables de calcitriol<sup>95</sup>.

En la resistencia hereditaria generalizada al calcitriol (raquitismo vitamino D dependiente tipo II) existe una falta de respuesta a la acción del calcitriol en sus receptores celulares a nivel de diversos tejidos del organismo, habiéndose descrito hasta 5 tipos distintos de defectos celulares<sup>96, 97</sup>. Además de la clínica de raquitismo es llamativa la presencia de alopecia<sup>98</sup>. Los hallazgos analíticos son similares a los de los pacientes con el tipo I, salvo la existencia de niveles elevados de calcitriol. En pacientes con este trastorno se han descrito varias mutaciones localizadas en el gen del receptor de la vitamina D<sup>99, 100</sup>. En ambas entidades, la pérdida renal de fosfato es debida al hiperparatiroidismo secundario que se produce por la reducción de la absorción intestinal de calcio.

### 2.4. Pérdida renal de fosfato en pacientes con litiasis

El trastorno que padecen los pacientes litiasicos con hipercalcemia e hipofosfatemia se ha denominado habitualmente como hipercalcemia idiopática tipo III de Pak o 3 de Bordier<sup>101-103</sup>. Debe ser la misma entidad que las formas «leves» descritas del raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia<sup>88</sup>.

No obstante, la pérdida renal de fosfato, en ausencia de hipofosfatemia evidente, también se ha comunicado en otras formas de hipercalcemia idiopática como consecuencia de una disminución en la reabsorción tubular proximal del fosfato y de la ca-

pacidad limitada compensadora del túbulo distal para su reabsorción<sup>104-107</sup>. Este hallazgo fue descrito inicialmente por Albright en 1953, aunque lo atribuía a un daño renal secundario a las pielonefritis que habían padecido, de forma asociada, la mayoría de sus pacientes, de tal modo que la menor reabsorción tubular renal de calcio favorecería la aparición de un hiperparatiroidismo «compensatorio» y, por ende, de pérdida renal de fosfato<sup>108</sup>.

El escape renal de fosfato puede estar presente, curiosamente, en los pacientes litiasicos tanto en los hipercalcémicos como en los normocalcémicos. Se ha indicado que el TmPO<sub>4</sub>/GFR está reducido en el 31% de los pacientes con litiasis, sin diferencia entre los hipercalcémicos y los normocalcémicos<sup>109</sup>. Una prevalencia similar ha sido observada por Broadus y cols. en pacientes normocalcémicos<sup>110</sup>.

### 3. RESISTENCIA A LA ACCION DE LA PTH (seudohipoparatiroidismo, osteodistrofia hereditaria de Albright)

En 1942, Albright y cols. describieron tres pacientes con hipocalcemia, hiperfosfatemia y función renal normal. Al ser sometidos a la administración de un extracto paratiroideo bovino mostraron una respuesta reducida calcémica y fosfática, por lo que los autores postularon que debían tener una resistencia a la acción de la PTH. Este trastorno, en el que se introducía por primera vez el concepto de resistencia hormonal, fue denominado seudohipoparatiroidismo (SHP), «un ejemplo del síndrome de Seabright-Bantam»<sup>111</sup>. En el texto, los autores cuentan que «en el Massachusetts General Hospital utilizaban ese término para clasificar aquellas condiciones en las que los autores pensaban que el trastorno primario radicaba en un fallo del órgano diana en responder a la acción de la hormona correspondiente. La expresión de «síndrome de Seabright-Bantam» derivaba de la similitud con un hecho que se había observado en la raza de gallinas Seabright, cuyos machos tenían una estructura de plumaje similar al de las hembras; «la causa de esta anomalía no radicaba en que los testes del macho produjeran la hormona femenina, sino en que las plumas del macho respondían de forma anormal a la propia hormona masculina» (fig. 4)<sup>111</sup>.

En el artículo original, los autores describen que sus pacientes tenían ciertas características físicas singulares como talla corta, obesidad, cara redondeada, cuello corto y metacarpianos también cortos<sup>111</sup>. Años después, el mismo grupo de Albright describió una mujer de 29 años de edad cuyas características físicas eran similares a las de los pa-



Fig. 4.—Imagen de un gallo de la raza Seabright tomada del artículo original de Albright y cols.<sup>111</sup>. Los machos de esta raza tienen una respuesta anormal a la acción de la hormona masculina. Albright y cols. establecieron la semejanza entre ese hecho y la resistencia hormonal que ocurre en el pseudohipoparatiroidismo.

cientes con SHP, pero sin las anomalías bioquímicas de la enfermedad, por lo que se acuñó el término de Seudoseudohipoparatiroidismo<sup>112</sup>. Actualmente, el SHP incluye un grupo de diversos trastornos que se caracterizan por una resistencia a las hormonas cuya acción esta mediada por el AMP cíclico. En el SHP tipo Ia, la resistencia hormonal es generalizada, aunque desde el punto de vista clínico sea más patente la que concierne a la PTH; el defecto molecular es un déficit de la proteína que se une al nucleótido guanina (Gs) y que acopla el receptor hormonal al sistema adenilciclasa celu-

lar<sup>113</sup>. Se han descrito varias mutaciones del gen que codifica la subunidad alfa de la proteína Gs<sup>114</sup>. En el PSH tipo Ib existe una resistencia limitada a la PTH, la proteína Gs es normal, los pacientes tienen un aspecto físico normal y el defecto es proximal a la formación de AMP cíclico<sup>115</sup>. En el SHP tipo II, la resistencia está limitada a la PTH y el defecto celular es distal a la formación de AMP cíclico<sup>116</sup>. Los pacientes con SHP presentan hipocalcemia e hiperfosfatemia debido a la falta de la acción anticalcémica y fosfatúrica de la PTH. Los niveles de calcitriol suelen estar reducidos al existir una deficiente respuesta tubular renal (resistencia) a la acción de la PTH<sup>117, 118</sup>, con el consiguiente defecto en la movilización del calcio óseo y de absorción intestinal de calcio. La administración de dibutil AMPcíclico, al sobrepasar el nivel de resistencia a la PTH en el SHP tipo I, incrementa los niveles de calcitriol<sup>119</sup>. La resistencia esquelética a la PTH parece ser debida al déficit de calcitriol, puesto que el tratamiento con vitamina D restablece la respuesta calcémica a la PTH sin cambios en la deficiente eliminación urinaria de AMP cíclico<sup>120</sup>.

Se ha comunicado la presencia de osteopenia radiológica, oscilando según las series entre 14<sup>121</sup> y 22%<sup>122</sup>. Se han descrito pacientes afectos de raquitismo<sup>123</sup> o de osteomalacia<sup>120</sup>. Asimismo, en algunos pacientes con hipocalcemia, hiperfosfatemia, función renal normal y resistencia renal a la PTH se han observado las manifestaciones esqueléticas propias de la hiperproducción de PTH (osteítis fibrosa)<sup>124</sup>.

Los pacientes se benefician del tratamiento con suplementos de calcio y de la administración prolongada de 1-alfa-OH-D<sub>3</sub><sup>125</sup> o de calcitriol<sup>120, 126</sup>.

#### 4. TUBULOPATIAS PROXIMALES COMPLEJAS

##### 4.1. Síndrome renal de Fanconi

El síndrome de Fanconi o de De Toni-Debré-Fanconi es un disfunción tubular renal generalizada en la que está alterada básicamente la reabsorción proximal de aminoácidos, glucosa, fosfato, urato y bicarbonato<sup>127-129</sup>. La eliminación urinaria de estos solutos está elevada, pudiendo observarse también un incremento en la excreción de agua, sodio<sup>130</sup>, potasio<sup>131</sup>, calcio<sup>132</sup>, magnesio, carnitina<sup>133</sup>, gliceraldehído<sup>134</sup>, lisozima<sup>135</sup> y proteínas de bajo peso molecular<sup>136</sup>.

El síndrome renal de Fanconi se asocia a diversos errores del metabolismo o puede ser adquirido, secundario a la acción de varios agentes tóxicos (me-



tales pesados, antibióticos) o a diversos trastornos inmunológicos. La forma heredada puede ser idiopática o secundaria a cistinosis. El síndrome de Fanconi desaparece en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson cuando los pacientes son tratados con restricción de fructosa, galactosa, tirosina o cobre, respectivamente<sup>137</sup>.

La disfunción múltiple de transporte de los diversos solutos se ha atribuido a un trastorno en la producción mitocondrial de ATP<sup>138, 139</sup> y a una reducción de la actividad de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa de la membrana basolateral de las células del túbulo proximal<sup>140-142</sup>. La presencia de gradientes fisiológicos intracelulares de sodio, ATP y ADP puede amplificar un descenso moderado en la fosforilación mitocondrial y convertir un defecto modesto de la producción de energía en una disfunción grave del transporte de solutos<sup>137</sup>.

La clínica, además de la correspondiente a la enfermedad causal, consiste en poliuria, deshidratación, debilidad muscular, retraso del crecimiento y enfermedad metabólica ósea. En la cistinosis, el comienzo de la clínica se sitúa en los primeros meses de la vida y debuta con sed, poliuria, inestabilidad térmica, estreñimiento, vómitos, retraso estatural, falta de ganancia ponderal, episodios de deshidratación, decoloración de los cabellos, despigmentación cutánea y fotofobia<sup>143</sup>.

La enfermedad metabólica ósea se ha definido como resistente a la vitamina D y se caracteriza por raquitismo en los niños (figs. 5 y 6) y osteomalacia en los adultos. Se atribuye a la hipofosfatemia, la acidosis (secundaria a la pérdida tubular de bicarbonato) y a una menor síntesis de calcitriol en las mitocondrias de las células del túbulo proximal<sup>144</sup>. En niños con síndrome de Fanconi se han descrito niveles reducidos<sup>145</sup> o «normales» de calcitriol<sup>146</sup>, que deben considerarse, en todo caso, anómalos dado el importante estímulo que supone la hipofosfatemia para la síntesis de calcitriol. Se han comunicado pacientes con cistinosis que han curado su cuadro de raquitismo tras la administración de calcitriol<sup>147</sup> o de 1-alfa-OH-D<sub>3</sub><sup>148</sup>.

El tratamiento de la enfermedad metabólica ósea incluye suplementos de fosfato, álcalis y derivados activos de la vitamina D<sup>147, 148</sup>. En pacientes que requieren dosis elevadas de bicarbonato para corregir la acidosis se han ensayado las tiazidas por su capacidad para incrementar la reabsorción proximal de bicarbonato<sup>149</sup>. En niños con cistinosis son muy prometedores los ensayos terapéuticos realizados con cisteamina por su capacidad para reducir la concentración de cistina en los lisosomas celulares<sup>150, 151</sup>.



Fig. 5.—Desmineralización e imágenes radiológicas de raquitismo en las extremidades superiores de un niño diagnosticado de síndrome de Fanconi secundario a cistinosis.

#### 4.2. Síndrome óculo-cerebro-renal (síndrome de Lowe)

En 1952, Charles Upton Lowe, Mary Terrey y E. A. MacLachlan, miembros del Servicio de Pediatría del Massachusetts General Hospital, «presentaron las historias clínicas de tres pacientes con retraso mental, acidosis sistémica, hidroftalmos, aciduria orgánica y reducción de la capacidad renal para producir amonio. Sin tratamiento, dos de ellos desarrollaron osteomalacia o raquitismo»<sup>152</sup>. Las características de este nuevo cuadro, al que se denominó con el nombre del primer autor, fueron ampliadas posteriormente. Así, se supo que era una afección hereditaria transmitida por el cromosoma X, que las anomalías oculares podían incluir cataratas, glaucoma y microftalmía y que a nivel renal existía una pérdida renal de bicarbonato e hipera-





Fig. 6.—Imágenes de las extremidades inferiores del mismo paciente citado en la figura 5.

minoaciduria<sup>153</sup> (fig. 7). En la actualidad se sabe que los pacientes desarrollan un síndrome de Fanconi, donde a las pérdidas anteriores puede unirse la de fosfato, potasio, proteínas de bajo peso molecular, calcio, ácido úrico y carnitina<sup>154</sup>. Progresivamente, se produce un deterioro glomerular renal, de tal modo que en la tercera década de la vida suelen presentar insuficiencia renal crónica<sup>154</sup>. La enfermedad metabólica ósea es de las mismas características que en otros trastornos causales de síndrome de Fanconi.

El gen causante de la enfermedad (OCRL-1) se ha identificado en la región Xq25-q26 del cromosoma X<sup>155</sup>. A nivel bioquímico se ha descrito un bajo grado de sulfatación de los glucosaminoglicanos (GAG) en fibroblastos<sup>156</sup> y en orina<sup>157</sup>, particularmente condroitin sulfato. La reducida sulfatación de los GAGs se ha relacionado con un déficit de la adenosina 3'-fosfato 5'-fosfosulfato (PAPS) secundario a una sobreactividad de la nucleótido pirofosfatasa (NPP)<sup>158</sup>. Falta por establecer la relación entre la so-

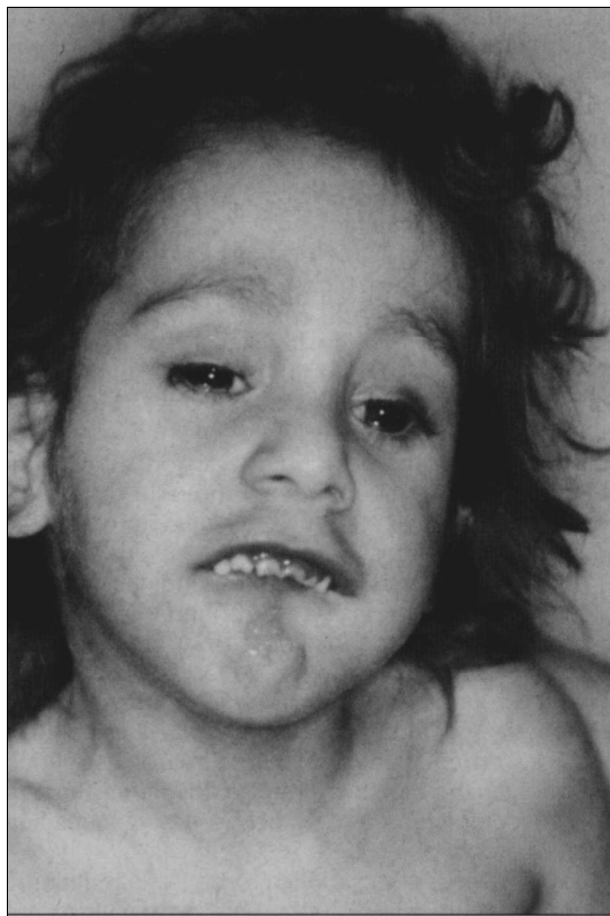


Fig. 7.—Los niños con síndrome de Lowe tienen una facies característica.

breactividad de esta enzima y el defecto en el producto del gen OCRL-1.

#### 4.3. Tubulopatía proximal progresiva familiar con proteinuria de bajo peso molecular (enfermedad de Dent)

En 1962, Gentil y cols. publicaron dos pacientes varones con raquitismo, talla baja e hipercalcemia, uno de los cuales (caso 1), en la analítica practicada, tenía además poliuria, hipofosfatemia, hiperaminoaciduria, ausencia de acidosis metabólica y proteinuria con patrón tubular<sup>159</sup>.

En 1975, el grupo de Nefrología Pediátrica de Bilbao presentó un caso similar, también un varón, que, además de los datos anteriores mostraba glucosuria, pérdida renal de sodio y de ácido úrico y nefrocalcinosis<sup>160</sup>. Otro caso similar, esta vez con litiasis renal, se comunicó en 1980<sup>161</sup>. Ambos tenían equilibrios ácido-base normales.

En 1985, Suzuki y cols. publicaron los casos de 5 niños varones, dos de ellos hermanos, que presentaban las mismas anomalías urinarias aunque la talla era normal<sup>162</sup>. Poco después se publicaron cinco nuevos casos<sup>163</sup>. En los siguientes años se ha comunicado cómo las proteínas de bajo peso molecular son preferentemente  $\beta_2$ -microglobulina,  $\alpha_1$ -microglobulina y lisozima<sup>164</sup>. Además, en pacientes sin signos radiológicos de raquitismo se ha descrito osteopenia en los estudios densitométricos<sup>165</sup> y han aparecido nuevos casos con nefrocalcinosis<sup>166-168</sup>. Algunos pacientes, en la edad adulta, han evolucionado hacia la insuficiencia renal crónica<sup>168</sup>.

Aunque se ha sugerido que la hipercalciuria es de origen renal<sup>166</sup>, los niveles de calcitriol son elevados<sup>165, 169</sup> y los de PTH son normales<sup>165, 166</sup>, por lo que la hipercalciuria debe ser de origen absorptivo secundaria a la acción del calcitriol<sup>165</sup>.

Esta enfermedad, de la que la mayoría de los casos se han publicado en Japón<sup>162-164, 166</sup>, es padecida por varones y se ha sugerido una herencia dominante ligada al cromosoma X<sup>170</sup>.

Desde el punto de vista metabólico, la diferencia básica con el síndrome de Fanconi clásico radica, además de en la ausencia de acidosis metabólica, en que en este último los niveles de calcitriol, como ya se ha indicado, son reducidos<sup>144, 145</sup> y existe hiperparatiroidismo secundario<sup>132</sup>.

Dos trabajos de la literatura<sup>166, 168</sup> han designado este trastorno con el nombre de enfermedad de Dent, aunque en los dos casos con raquitismo e hipercalciuria que publicaron este autor y Friedman en 1964<sup>171</sup> no se demostró claramente que no tuvieran pérdida renal de bicarbonato.

Desde el punto de vista fisiopatológico, puesto que la reabsorción de bicarbonato a nivel proximal es normal, la función de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa de la membrana basolateral y la producción de ATP debe ser normal. Además, dado que la síntesis de calcitriol también es normal, la función mitocondrial tampoco debe estar alterada. Por ello, el origen de la enfermedad debe situarse a nivel de los transportadores sodio-dependientes de la glucosa, aminoácidos, urato y fosfato<sup>165</sup>. La actividad intrínseca del transportador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  estudiada en plaquetas fue considerada como normal<sup>167</sup>.

#### 4.4. Glomerulopatía familiar con disfunción tubular proximal

En dos publicaciones se han presentado tres familias, algunos de cuyos miembros tenían síndrome nefrótico cortico-resistente asociado a tubulopatía proximal compleja<sup>172, 173</sup>. En las biopsias re-

nales no se encontraron lesiones de esclerosis glomerular segmentaria. La patogenia es desconocida. Se ha comprobado osteoporosis generalizada<sup>173</sup>.

## 5. TUBULOPATIAS CON PERDIDA RENAL DE POTASIO

### 5.1. Síndrome de Bartter

En 1962, Bartter y cols. comunicaron dos pacientes con un nuevo síndrome caracterizado por hipertrofia e hiperplasia del aparato yuxtglomerular, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, alcalosis hipopotasémica y defecto de la capacidad de concentración resistente a la acción de la pitresina. En ambos sujetos se demostró un incremento de los niveles circulantes de angiotensina; la infusión de angiotensina II produjo un incremento de la tensión arterial considerablemente menor que el aumento inducido por dosis comparables en sujetos normales<sup>174</sup>. A lo largo de los años se han propuesto numerosas teorías patogénicas<sup>175, 176</sup>. La causa primaria parece ser un defecto en el co-transporte tubular de sodio, potasio y cloro ( $\text{Na}^+2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ ) en el segmento dilutor del nefrón, presumiblemente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle<sup>177, 178</sup>.

Una característica fundamental de la enfermedad es la hiperproducción de prostaglandina  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ )<sup>179</sup>, que, aunque existen discrepancias, parece ser secundaria a la hipopotasemia<sup>176, 180</sup>.

Los síntomas clínicos corresponden principalmente a la hipopotasemia, como debilidad muscular que puede llegar a la tetraparesia flácida, poliuria y enuresis nocturna y tetania recurrente. Otros síntomas pueden ser vómitos, estreñimiento, apetencia por la sal y retraso del crecimiento<sup>180</sup>.

Desde el punto de vista del metabolismo cálcico se ha descrito normo o hipercalciuria<sup>181</sup>. Se ha sugerido que ésta podría ser absorptiva y secundaria al efecto sobre la absorción intestinal cálcica del calcitriol, cuya síntesis estaría incrementada por la  $\text{PGE}_2$ <sup>182</sup>. La hipercalciuria mejora e incluso se normaliza tras tratamiento con indometacina<sup>182, 183</sup>. No tenemos información sobre la situación del contenido mineral óseo en este trastorno.

Respecto al crecimiento, se ha descrito un brote estatural retrasado en la adolescencia, de tal modo que la talla final puede estar en los percentiles bajos de la normalidad<sup>184</sup>. No obstante, en algunos casos la talla final está claramente reducida<sup>185</sup>. Se ha empleado hormona de crecimiento con buenos resultados<sup>186</sup>.

## 5.2. Síndrome de hiperprostaglandinismo E (síndrome de Bartter neonatal)

En 1985, Seyberth y cols. reportaron que el cuadro que hasta entonces se consideraba como la variedad neonatal de síndrome de Bartter se debía en realidad a una hiperproducción primaria de prostaglandinas de la serie E<sup>187</sup>. Se trata de un cuadro de comienzo prenatal caracterizado por polihidramnios, parto prematuro, retraso de talla, episodios de fiebre, vómitos y diarrea, poliuria, alcalosis hipopotasémica, hipercalcemia, nefrocalcinosis y osteopenia<sup>187</sup> (fig. 8).

Una peculiaridad de este nuevo cuadro, descrita más tarde, es una marcada reducción en la síntesis de la proteína de Tamm-Horsfall<sup>188</sup>. Otra diferencia

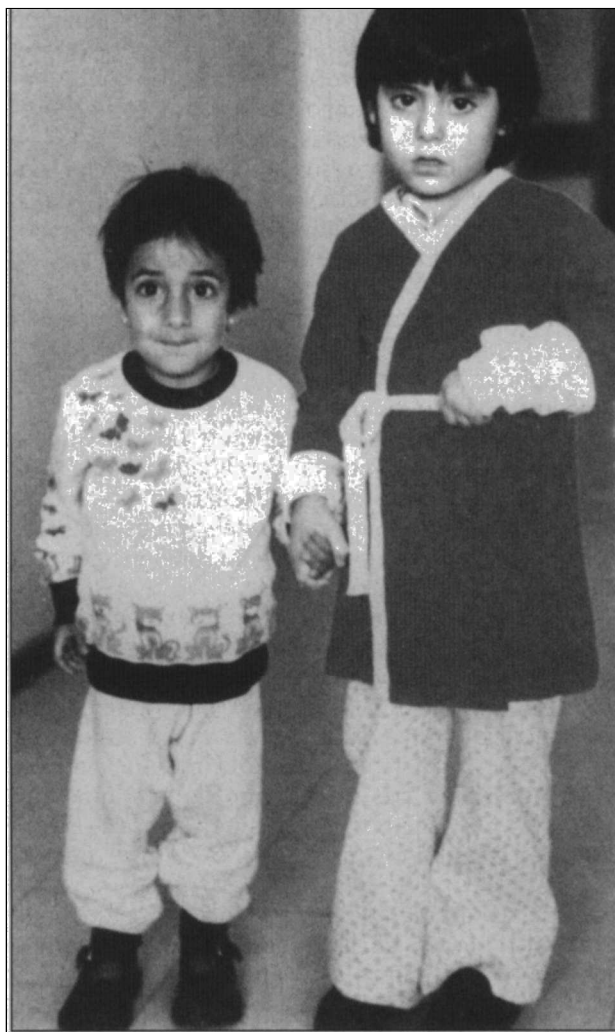


Fig. 8.—Paciente diagnosticada de síndrome de hiperprostaglandinismo E<sub>2</sub> fotografiada con una niña sana de su misma edad.

fundamental con el síndrome de Bartter radica en que la reabsorción tubular de cloro es normal<sup>187</sup>.

Se ha sugerido que la hipercalcemia se debe a una pérdida «renal» de calcio que es causada por una formación renal incrementada de PGE<sub>2</sub> y por un defecto tubular propio no relacionado con la formación de PGE<sub>2</sub><sup>189</sup>; por ello, el tratamiento con indometacina no normaliza completamente la calciuria<sup>189, 190</sup>. No se ha comprobado relación entre la PGE<sub>2</sub> y la formación de calcitriol<sup>189</sup>. En pacientes tratados, al retirar la indometacina, los niveles de PTH se reducen al tiempo que se incrementa la calciuria; estos datos se explican por la existencia de un incremento de resorción ósea causado por una mayor formación de prostaglandinas sistémicas, por lo que en pacientes no tratados la hipercalcemia debe tener también un componente óseo<sup>189</sup>. Este hecho aclara la osteopenia descrita en este trastorno<sup>187</sup>.

## 5.3. Síndrome de hipomagnesemia-hipopotasemia familiar (síndrome de Gitelman)

En 1966, Gitelman, Graham y Welt describieron un nuevo desorden familiar al estudiar a tres pacientes adultos que asociaban hipomagnesemia e hipopotasemia<sup>191</sup>. Este cuadro, muy parecido al síndrome de Bartter, tomó entidad y se deslindó de éste después de una revisión realizada por Rodríguez Soriano y cols. en 1987<sup>192</sup>. La presencia de alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica, hipomagnesemia e incremento de los niveles de renina son comunes a ambos trastornos<sup>181</sup>. La diferencia fundamental entre los dos radica en la existencia de hipocalciuria<sup>181</sup> y de una eliminación urinaria normal de PGE<sub>2</sub><sup>193</sup> en el Gitelman. En este cuadro tampoco está demasiado alterada la capacidad de concentración<sup>181, 194</sup>.

Las características bioquímicas del síndrome de Gitelman son similares a lo que acontece tras tratamiento prolongado con tiazidas, las cuales inhiben el cotransportador sodio-cloro en el túbulo contorneado distal, por lo que una anomalía del mismo puede ser la responsable de este cuadro<sup>181</sup>. El aumento de reabsorción tubular de calcio que favorece la hipocalciuria debe también producirse a ese nivel.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome de Gitelman es una enfermedad congénita benigna, de tal modo que los pacientes afectados pueden tener escasos síntomas en el período de lactante y en la edad preescolar, salvo una mayor facilidad para padecer convulsiones febriles<sup>195</sup>. En la edad escolar pueden tener episodios de tetania como complicación de problemas febriles<sup>195</sup> y manifestarse un cier-



to grado de retraso del crecimiento. En la edad adulta, las anomalías electrolíticas que definen el cuadro pueden ser un hallazgo ocasional<sup>194, 196</sup> o los pacientes pueden debutar con clínica de debilidad muscular relacionada con la hipopotasemia<sup>197</sup>.

Respecto al metabolismo cálcico, además de la hipocalciuria, existe un ligero aumento de la calcemia y una leve reducción de los niveles de PTH con respecto a los controles<sup>198</sup>. Los niveles de calcitriol son normales y la DMO también<sup>198</sup>.

Puesto que las prostaglandinas no están involucradas, no es eficaz el tratamiento con indometacina, recomendándose el uso de espironolactona y/o amiloride<sup>199</sup>. Se ha comunicado que la infusión aguda de magnesio revierte la excesiva reabsorción tubular de calcio y reduce también la pérdida renal de potasio<sup>200</sup>.

## 6. OTRAS TUBULOPATIAS

La insensibilidad tubular a la acción de la aldosterona se manifiesta por hiperpotasemia y acidosis metabólica. El pseudohipoaldosteronismo tipo I es debido a un defecto cualitativo en el receptor de los mineralocorticoides. Se acompaña de retraso del crecimiento<sup>180</sup>.

En el pseudohipoaldosteronismo tipo II o síndrome de shunt de cloro, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica se acompañan de hipertensión arterial, hiporreninismo hipoaldosterónico, función glomerular renal normal y talla baja<sup>180</sup>. En algunas ocasiones, los pacientes pueden tener hipercalcemia y litiasis renal<sup>201</sup>. El origen del trastorno está relacionado con un incremento de la reabsorción de sodio y de cloro a nivel tubular distal<sup>202</sup>.

Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica o resistencia tubular a la acción de la ADH pueden tener también retraso estatural, que se ha atribuido directamente a la poliuria y a la polidipsia<sup>203</sup>.

En la mayoría de las aminoacidurias hereditarias no se han comunicado anomalías del metabolismo mineral. En la lisinuria aislada se ha descrito retraso del crecimiento<sup>204</sup>. La hiperaminoaciduria dibásica tipo 2 o intolerancia familiar a las proteínas con lisinuria consiste en un incremento del aclaramiento de todos los aminoácidos catiónicos, especialmente de lisina, y de una reducida absorción intestinal de los mismos<sup>205</sup>. Los pacientes pueden tener episodios de hiperamoniemia después de una sobrecarga proteica, causados por un déficit de ornitina. Los niños, además de vómitos, diarrea, anorexia, convulsiones, hepatosplenomegalia e hipotonía, tienen retraso de talla, osteoporosis y fracturas frecuentes<sup>206</sup>. Aunque esta última se ha atribuido a la

malnutrición proteica, se ha encontrado también un incremento en la eliminación urinaria de hidroxiprolina<sup>207</sup>.

En la glucosuria renal aislada tampoco se han descrito anomalías del metabolismo mineral, aunque se ha comunicado la asociación con hipercalcemia de origen renal<sup>208</sup>. El mecanismo de la hipercalcemia, en este caso, ha sido discutido<sup>209</sup>. Algunos pacientes con hipouricemia de origen renal tienen hipercalcemia<sup>210</sup>. Esta es de origen absortivo<sup>211</sup>, ligada a la presencia de niveles elevados de calcitriol<sup>212</sup>. En algún paciente se ha descrito la asociación con osteoporosis<sup>213</sup>. En tres niños de nuestro hospital afectados de este raro cuadro se comprobó la existencia de osteopenia<sup>214</sup>.

## 7. HIPERCALCIURIA IDIOPATICA Y LITIASIS

En 1930, Gargill y cols. publicaron un paciente adulto con osteomalacia, normocalcemia, hipofosfatemia reversible al recibir tratamiento con vitamina D y cifras elevadas de fosfatasa alcalina<sup>215</sup>. En una publicación posterior se cita que la hipercalcemia que presentaba no cedía con tratamiento alcalino, al revés de lo que ocurre en la acidosis tubular renal distal<sup>3</sup>. A finales de la década de los 30, Flocks comunicó que la hipercalcemia idiopática (HI) era la causa más frecuente de litiasis en la edad adulta<sup>216, 217</sup>, con una incidencia muy superior a la de otras causas conocidas entonces de hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, acidosis renal y osteoporosis «durante la fase de progresión».

A principios de la década de los 50 se publicaron las primeras series de HI en pacientes adultos afectados de litiasis<sup>108, 218, 219</sup>. Aunque inicialmente se creía que la HI no existía en la infancia, en 1957 Zetterström describió el caso de un niño de 11 años que tenía hematuria y litiasis renal<sup>220</sup>, publicando Rosenkranz poco después un nuevo caso<sup>221</sup>.

En 1962, dos equipos pediátricos radicados en París publicaron al mismo tiempo sendos trabajos que contaban las historias clínicas de 6 niños afectados de enanismo, osteopenia o raquitismo, alteración renal (poliuria, proteinuria) e hipercalcemia<sup>85, 159</sup>; como se ha indicado más arriba, algunos de esos pacientes estarían, en realidad, afectados de otras tubulopatías. También en 1962, Valverde comunicó los primeros casos pediátricos nacionales de HI y litiasis<sup>222</sup>.

Los estudios iniciales sobre los mecanismos de la HI sugirieron la existencia de dos subtipos aparentemente bien definidos, renal y absortivo<sup>223</sup>. Esas dos entidades de HI, renal y absortiva, se intentaron diagnosticar relacionando los valores de calcemia en

ayunas y tras sobrecarga oral de calcio con los niveles de PTH y/o AMP cíclico. Tanto en adultos como en niños, los estudios iniciales sugirieron que la mayoría de los pacientes con HI y litiasis tenían HI de origen renal<sup>224, 225</sup>. Posteriormente, Pak y cols. encontraron que la HI absorbiva era la anomalía metabólica más común en adultos afectados de litiasis renal<sup>226</sup>.

En la experiencia clínica diaria, el test de sobrecarga oral de calcio se ha mostrado ineficaz para incluir a los pacientes en ambos subgrupos de HI<sup>227</sup>. La razón es la complejidad de la fisiopatología de la HI, cuyos mecanismos etiológicos son más diversos. En primer lugar, Coe y cols. encontraron que en adultos con HI absorbiva podía existir un componente de pérdida renal de calcio<sup>227, 228</sup>. En segundo lugar, se ha empezado a reunir información en el sentido de que la HI puede tener un importante componente nutricional, donde influirían notablemente la ingesta de sodio y de proteínas de origen animal. En tercer lugar, existen muchos datos a favor de la existencia, en algunos pacientes con HI, de un componente resortivo óseo no mediado por PTH.

Desde finales de la década de los 70 se sabe que algunos pacientes adultos afectados de litiasis renal cálcica pueden tener reducción de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>22, 229</sup>. En los últimos años se ha intentado conocer la causa de la misma, relacionándola con un exceso de actividad de la interleukina-1<sup>230</sup> y de la interleukina-6<sup>231</sup> de origen monocitario, con un incremento en la producción de prostaglandina E<sub>2</sub><sup>232</sup>, con una reducción del calcio de la dieta<sup>233, 234</sup> o con un aumento en la ingesta de proteínas animales<sup>235</sup>. En relación con este último aspecto, Bataille y cols. atribuyeron la reducción de la DMO observada mediante densitometría en algunos de sus pacientes al incremento en la acción buffer del hueso debido al intercambio de los iones calcio por el exceso de iones hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas animales<sup>235</sup>. En la edad pediátrica se han comunicado ya varias series de HI, si bien de forma extractada, en las que se ha confirmado, asimismo, la existencia de disminución de la DMO en este trastorno<sup>236-239</sup>.

En el momento actual, no se conoce si la causa final de la osteopenia es única o múltiple. En la mayoría de los casos debe existir un incremento de la resorción ósea<sup>240, 241</sup>, aunque también se han encontrado datos que sugieren una reducción de la función osteoblástica<sup>242-244</sup>. En todo caso, en los casos de osteopenia y HI existe un desacoplamiento entre la formación y la destrucción de hueso (figuras 9 y 10).

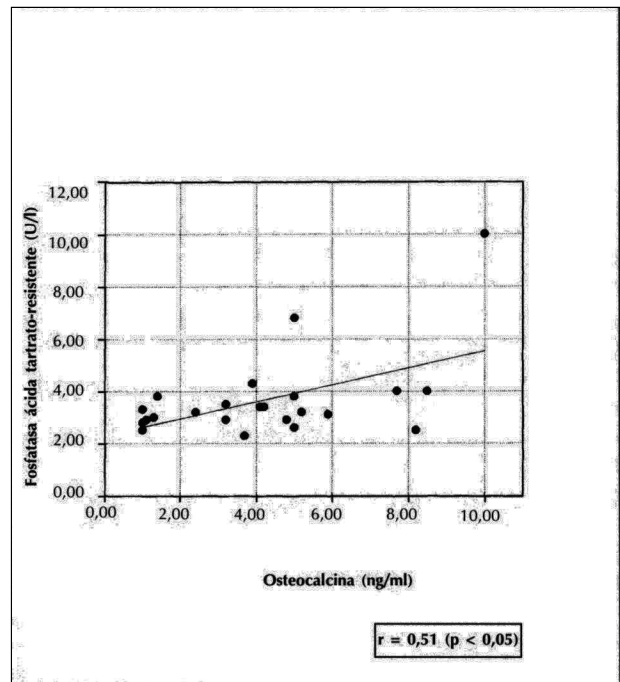


Fig. 9.—En pacientes adultos con litiasis renal y densidad mineral ósea normal existe un adecuado balance entre la formación y la destrucción óseas. La osteocalcina es marcador de la función osteoblástica y la fosfatasa ácida tartrato-resistente de la función osteoclástica.

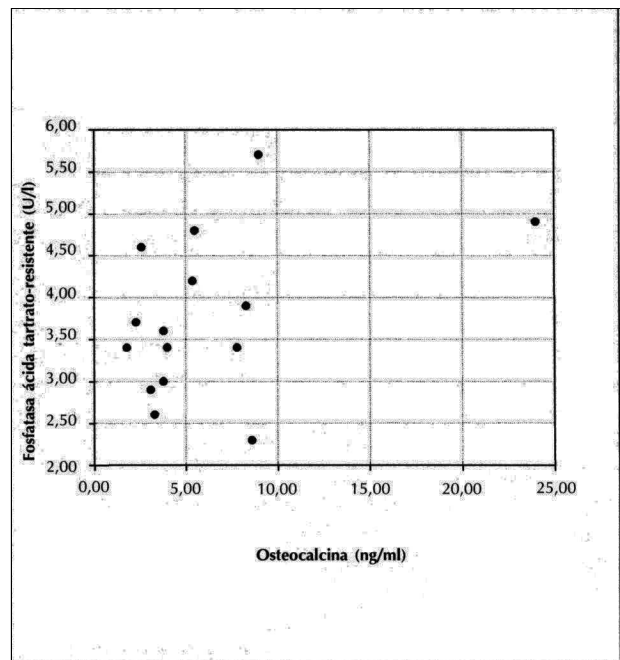


Fig. 10.—Desacoplamiento entre la formación y la destrucción de hueso en pacientes adultos con litiasis renal y osteopenia.

En pacientes adultos de nuestro hospital afectos de HI independiente de la dieta comprobamos una correlación negativa entre Z-DMO y la eliminación urinaria de  $\text{PGE}_2$ <sup>37</sup> (fig. 11). En este sentido, la  $\text{PGE}_2$  se ha involucrado en la patogenia de la HI<sup>232, 245, 246</sup> y se conoce su capacidad para estimular la resorción ósea, bien por acción directa<sup>247, 248</sup> o bien por favorecer el incremento de los niveles de calcitriol<sup>249</sup>.

En efecto, la patogenia de la HI absorptiva se ha relacionado con la presencia de niveles elevados de calcitriol<sup>250, 251</sup>, e incluso para niveles normales del mismo se ha sugerido que la hipercalcinuria puede ser dependiente del calcitriol<sup>252</sup>. Junto a ello, se sabe que estimula la resorción ósea<sup>253</sup> y la actividad osteoclástica<sup>254</sup>, al tiempo que puede estimular la producción de interleukina-1<sup>255</sup>, involucrada, asimismo, en la pérdida de DMO en pacientes con HI<sup>230</sup>. La paradoja de la relación del calcitriol con el hueso se completa con su efecto inhibitorio sobre la síntesis del colágeno óseo<sup>256</sup> junto con una acción directa sobre la síntesis de osteocalcina<sup>257</sup>. Por todo ello, Pietschmann y cols. opinan que el aumento en la producción de calcitriol o una «mayor sensibilidad al mismo» puede contribuir a la pérdida de masa ósea observada en pacientes con hipercalcinuria absorptiva<sup>258</sup>. En una amplia serie de niños diagnosticados de HI hemos comprobado que en aquellos en los que existía osteopenia existía una correlación negativa entre Z-DMO y los niveles de calcitriol<sup>259</sup> (fig. 12). No obstante, y a la inversa, Bataille y cols., en adultos con litiasis hipercalcinúrica, han mostrado una relación directa entre ambos parámetros<sup>235</sup>.

Por otra parte, es preciso recordar que también se ha descrito el hallazgo de osteopenia en pacientes litiasicos con normocalciuria<sup>260, 261</sup>, aunque en este caso podría relacionarse con una baja ingesta de alimentos ricos en calcio<sup>233-234</sup>.

En fin, y por todo lo indicado más arriba, el concepto de la litiasis renal concebido como el padecimiento de uno o mas cólicos nefríticos a lo largo de la vida de un sujeto debe tornarse por el de «enfermedad litiasica». En el cambio de ese concepto, los nefrólogos deberían desempeñar un importante papel.

## Bibliografía

1. Santos F y Chan JCM: Renal tubular acidosis in children. Diagnosis, treatment and prognosis. *Am J Nephrol* 6: 289-295, 1986.
2. Donckerwolcke R, Yang W y Chan JCM: Growth failure in children with renal tubular acidosis. *Semin Nephrol* 9: 72-74, 1989.

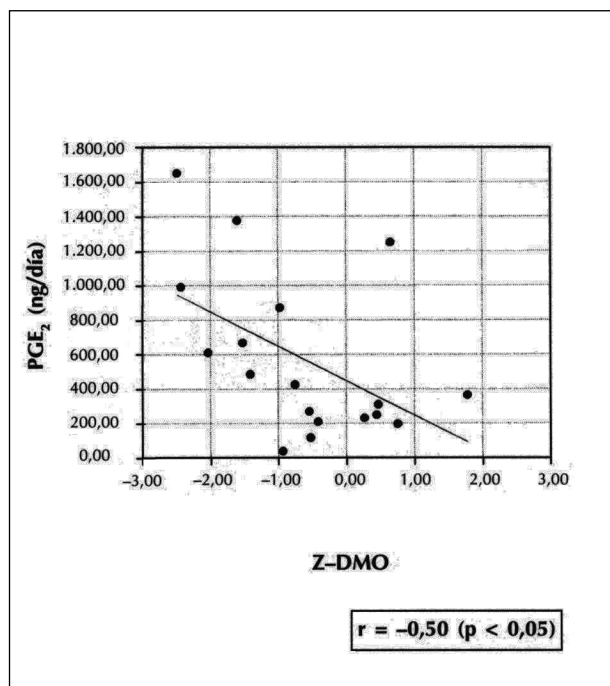


Fig. 11.—Correlación negativa entre la eliminación urinaria de prostaglandina  $\text{E}_2$  y la densidad mineral ósea en pacientes adultos diagnosticados de hipercalcinuria independiente de la dieta.

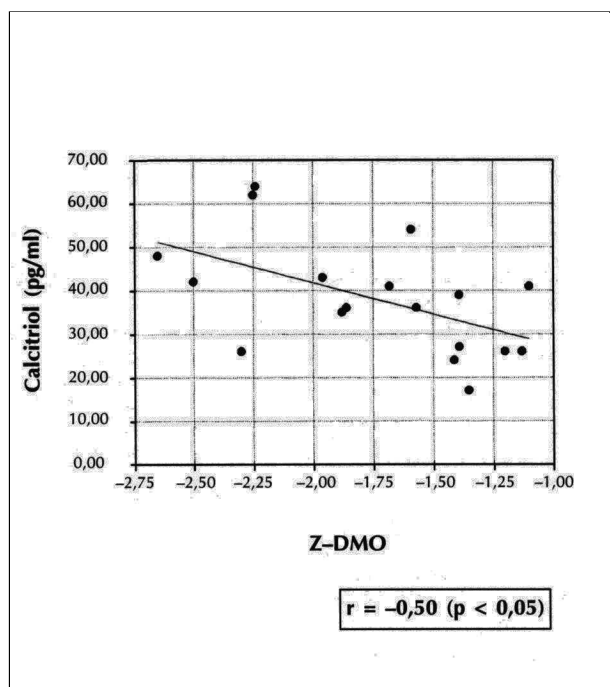


Fig. 12.—Correlación negativa entre los niveles de calcitriol y la densidad mineral ósea en niños diagnosticados de hipercalcinuria idiopática y osteopenia.



3. Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifstein EC y Roos A: Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological sub-group, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 25: 399-479, 1946.
4. Sabatini S, Kurtzman NA y Spohn M: Effects of pH on calcium transport in turtle bladder. *Am J Kidney Dis* 26: 866-872, 1995.
5. Lemann J Jr, Litzow JR y Lennon EJ: The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 45:1608-1614, 1966.
6. Goldhaber P y Rabadjija L: H<sup>+</sup> stimulation of cell-mediated bone resorption in tissue culture. *Am J Physiol* 253: E90-E98, 1987.
7. Krieger NS, Sessler NE y Bushinsky DA: Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 262: F442-F448, 1992.
8. Sprague SM, Krieger NS y Bushinsky DA: Greater inhibition of in vitro bone mineralization with metabolic acidosis than respiratory acidosis. *Kidney Int* 46: 1199-1206, 1994.
9. Greenberg AJ, McNamara H y McCrory WW: Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: Effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 69: 610-618, 1966.
10. Coe FL y Firpo JJ Jr: Evidence of mild reversible hyperparathyroidism in distal renal tubular acidosis. *Arch Intern Med* 135: 1485-1489, 1975.
11. Beck N: Effect of metabolic acidosis on renal response to parathyroid hormone in phosphorus deprived rats. *Am J Physiol* 241: F23-F27, 1981.
12. Kempson SA: Effect of metabolic acidosis on renal brush-border membrane adaptation to low phosphorus diet. *Kidney Int* 22: 225-233, 1982.
13. Krapf R, Vetsch R, Vetsch W y Hulter HN: Chronic metabolic acidosis increases the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in humans by stimulating its production rate. Critical role of acidosis-induced renal hypophosphatemia. *J Clin Invest* 90: 2456-2463, 1992.
14. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, McSherry EM, Genant HK, Palubinskas AJ y Morris RC Jr: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 307: 217-221, 1982.
15. Nilwarangkur S, Nimmanit S, Chaovakul V, Susaengrat W, Ong-Aj-Yooth S, Vasuvattakul S, Pidetcha P y Malasit P: Endemic primary distal renal tubular acidosis in Thailand. *Q J Med* 74: 289-301, 1990.
16. Caldas A, Broyer M, Dechaux M y Kleinknecht C: Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *JPediatr* 121: 233-241, 1992.
17. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW y Talbott JH: Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull Johns Hopk Hosp* 66: 7-33, 1940.
18. Dechaux M, Broyer M, Bourdeau AM, Lenoir G y Guesry P: Les acidoses tubulaires distales primitives de l'enfant. Etude de 19 formes «classiques», une forme «mixte» et de 3 formes «incomplètes». *Bourdeaux Med* 12: 857-860, 1979.
19. Chesney RW, Kaplan BS, Phelps M y DeLuca HF: Renal tubular acidosis does not alter circulating values of calcitriol. *JPediatr* 104: 51-55, 1984.
20. Langman CB: Calcitriol metabolism during chronic metabolic acidosis. *Semin Nephrol* 9: 65-71, 1989.
21. Portale AA, Halloran BP y Harris ST: Metabolic acidosis reverses the increase in serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D in phosphorus-restricted normal men. *Am J Physiol* 263: E1164-E1170, 1992.
22. Peces R, Arrieta J y Batlle DC: Mecanismos y clasificación de la acidosis tubular renal. *Nefrología* 11: 217-223, 1991.
23. García Nieto V, Fernández González MV, Civantos E, Higuera M, Muros M, León C, Rizo G: Estudio del contenido mineral óseo en niños con hipocitraturia. *An Esp Pediatr* 43: 453, 1995.
24. Wrong O y Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Quart J Med* 28: 259-313, 1959.
25. Tannen RL, Falls WF Jr y Brackett NC Jr: Incomplete renal tubular acidosis: Some clinical and physiological features. *Nephron* 15: 111-123, 1975.
26. Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S y Wikström B: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 25: 96-101, 1980.
27. Gault MH, Chafé LL, Morgan JM, Parfrey PS, Harnett JD, Walsh EA, Prabhakaran VM, Dow D y Colpitts A: Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine* 70: 345-359, 1991.
28. Buckalew VM Jr, McCurdy DK, Ludwig GD, Chaykin LB y Elkinton JR: Incomplete renal tubular acidosis. Physiologic studies in three patients with a defect in lowering urine pH. *Am J Med* 45: 32-42, 1968.
29. Sluysmans T, Vanoverschelde JP y Malvaux P: Growth failure associated with medullary sponge kidney, due to incomplete renal tubular acidosis type 1. *Eur J Pediatr* 146: 78-80, 1987.
30. Preminger GM, Sakhaee K y Pak CYC: Hypercalciuria and altered intestinal calcium absorption occurring independently of vitamin D in incomplete distal renal tubular acidosis. *Metabolism* 36: 176-179, 1987.
31. Palcoux JB, Malpuech G, Geneste J y Meyer M: Acidose tubulaire distale forme incomplète avec néphrocalcinose. *Bourdeaux Med* 12: 871-874, 1979.
32. Batlle D, Grupp M, Gaviria M y Kurtzman NA: Distal renal tubular acidosis with intact capacity to lower urinary pH. *Am J Med* 72: 751-758, 1982.
33. Batlle D, Gaviria M, Grupp M, Arruda JAL, Wynn J y Kurtzman NA: Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int* 21: 477-485, 1982.
34. Strife CF, Clardy CW, Varade WS, Prada AL y Waldo FB: Urine-to-blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *J Pediatr* 122: 60-65, 1993.
35. García Nieto V, Monge Zamorano M, Civantos E, Chahin Haddad J, Fernández González MV y Muros de Fuentes M: Dos casos de hipercalciuria, hipocitraturia, hipoamoniuria y capacidad intacta para descender el pH urinario. *An Esp Pediatr* 42: 233, 1995.
36. Chahin J, García-Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, Quintero M y García-Pérez J: Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 13: 556-560, 1993.
37. Chahin J, García-Nieto V, Maciá M, Fernández-González JL, Gallego E, García-Pérez JJ y Torres A: Fasting idiopathic hypercalciuria is of resorptive origin. The role of increase PGE<sub>2</sub> levels. *Libro de Resúmenes del XIIIth International Congress of Nephrology*, Madrid, 574, 1995.
38. Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H y Edelman CM Jr: Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1: 81-98, 1967.

39. Nash M, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A y Edelmann CM Jr: Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment, and prognosis. *J Pediatr* 80: 738-748, 1972.
40. Brenes LG, Brenes JN y Hernández MM: Familiar proximal renal tubular acidosis. A distinct clinical entity. *Am J Med* 63: 244-252, 1977.
41. Graziani G, De Vecchi A y Rosti D: Primary proximal renal tubular acidosis. *Helv Paediat Acta* 31: 427-434, 1976.
42. Tessitore N, Ortalda V, Fabris A, D'Angelo A, Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, Valvo E, Gammara L, Loschiavo C, Panzetta G, Panebianco R, Bedogna V y Maschio G: Renal acidification defects in patients with recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephron* 41: 325-332, 1985.
43. Rodríguez-Soriano J, Vallo A y García-Fuentes M: Distal renal tubular acidosis in infancy: A bicarbonate wasting state. *J Pediatr* 86: 524-532, 1975.
44. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, Tashian RE, Hewett-Emmett D, Guibaud P, Vaincel M, Baluarte HJ, Gruskin A, Al-Mosawi M, Sakati N y Ohlsson A: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med* 313: 139-145, 1985.
45. Roth DE, Venta PJ, Tashian RE y Sly WS: Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 1804-1808, 1992.
46. Ballet JJ, Griscelli C, Coutris G, Milhaud G y Maroteaux P: Bone-marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet* 2: 1137, 1977.
47. Waite LC, Volkert WA y Kenny AD: Inhibition of bone resorption by acetazolamide in the rat. *Endocrinology* 87: 1129-1139, 1970.
48. Baron R, Neff L, Louvard D y Courtoy PJ: Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: Evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100- kD lysosomal membrane protein and the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 101: 2210-2222, 1985.
49. Uribarri J, Oh MS y Pak CYC: Renal stone risk factors in patients with type IV renal tubular acidosis. *Am J Kidney Dis* 23: 784-787, 1994.
50. Weinstein SF, Allan DME y Mendoza SA: Hyperkalemia, acidosis, and short stature associated with a defect in renal potassium excretion. *J Pediatr* 85: 355-358, 1974.
51. Hamm LL: Renal handling of citrate. *Kidney Int* 38: 728-735, 1990.
52. Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, Chandler JB, Gerron GG, Fleming GA y Kutner MH: Hypocitratemia in patients with gastrointestinal malabsorption. *N Engl J Med* 303: 657-661, 1980.
53. García-Nieto V, Monge M, Fernández-González JL, Suárez M, Ortigosa L, Oliva C, Muros M y Armas H: Hypocitratemia in cystic fibrosis. *Pediatr Nephrol* 9: C123, 1995.
54. Rudman D, Kutner MH, Redd II SC, Waters IV WC, Gerron GG y Bleier J: Hypocitratemia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 1052-1057, 1982.
55. Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción MT, Valido P, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Zaera A, Alarcó B y González-Posada JM: Hipocitratemia en la nefrolitiasis cálcica: su incidencia en las formas hipercalcémicas y normocalcémicas. *Nefrología* 10: 154-159, 1990.
56. Concepción MT, Zaera MA, Hernández D, De Bonis E, Lorenzo V, Rodríguez AP, Rufino M, González-Posada JM, Losada M y Torres A: Defective acidification capacity in stone formers patients with idiopathic hypocitratemia. *Nephrol Dial Transplant* 9: 904-905, 1994.
57. Albright F, Butler AM y Bloomberg E: Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 54: 529-547, 1937.
58. Christensen JF: Three familial cases of atypical late rickets. *Acta Paediatr Scand* 28: 274, 1941.
59. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW y Burnett CH: A genetic study of familial hypophosphatemic and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 37: 97-142, 1958.
60. Chan JCM, Alon U y Hirschman GM: Renal hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 106: 533-544, 1985.
61. Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR y Whyte MP: X-linked hypophosphatemia in adults: Prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology* 171: 403-414, 1989.
62. Reid IR, Murphy WA, Hardy DC, Teitelbaum SL, Bergfeld MA y Whyte MP: X-linked hypophosphatemia: Skeletal mass in adults assessed by histomorphometry, computed tomography, and absorptiometry. *Am J Med* 90: 63-69, 1991.
63. Oliveri MB, Cassinelli H, Bergada C y Mautalen CA: Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Bone Miner* 12: 91- 100, 1991.
64. Tenenhouse HS, Scriver CR, McInnes RR y Glorieux FH: Renal handling of phosphate in vivo and in vitro by the X-linked hypophosphatemic male mouse: Evidence for a defect in the brush border membrane. *Kidney Int* 14: 236-244, 1978.
65. Lyon MF, Scriver CR, Baker LRI, Tenenhouse HS, Kronick J y Mandla S: The Gy mutation: Another cause of X-linked hypophosphatemia in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 4899- 4903, 1986.
66. Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF y Hamstra AJ: Serum 1,25- dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N Engl J Med* 299: 976-979, 1978.
67. Insogna KL, Broadus AE y Gertner JM: Impaired phosphorus conservation and 1,25-dihydroxyvitamin D generation during phosphorus deprivation in familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Invest* 71: 1562-1569, 1983.
68. Lyles KW y Drezner MK: Parathyroid hormone effects on serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with X-linked hypophosphatemic rickets: Evidence for abnormal 25- hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 638-644, 1982.
69. Lobaugh B y Drezner MK: Abnormal regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase activity in the X-linked hypophosphatemic mouse. *J Clin Invest* 71: 400-403, 1983.
70. Nesbitt T, Lobaugh B y Drezner MK: Calcitonin stimulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase activity in hypophosphatemic mice. Evidence that the regulation of calcitriol production is not universally abnormal in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 79: 15-19, 1987.
71. Tenenhouse HS, Yip A y Jones G: Increased renal catabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in murine X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Invest* 81: 461-465, 1988.
72. Davidai GA, Nesbitt T y Drezner MK: Normal regulation of calcitriol production in Gy mice. Evidence for biochemical heterogeneity in the X-linked hypophosphatemic diseases. *J Clin Invest* 85: 334-339, 1990.
73. Tenenhouse HS, Werner A, Biber J, Ma S, Martel J, Roy S y Murer H: Renal Na<sup>+</sup>-phosphate cotransport in murine X-linked hypophosphatemic rickets. Molecular characterization. *J Clin Invest* 93: 671-676, 1994.
74. Kos CH, Tihy F, Econs MJ, Murer H, Lemieux y Tenenhouse HS: Localization of renal sodium phosphate cotransporter gene to human chromosome 5q35. *Genomics* 19: 176-177, 1994.

75. Meyer RA Jr, Meyer MH y Gray RW: Humoral origin of X-linked hypophosphatemia in mice suggested by parabiosis. *Federation Proceedings* 46: 1393, 1987.
76. Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R y Drezner MK: Cross-transplantation of kidneys in normal and Hyp mice: Evidence that the Hyp mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. *J Clin Invest* 89: 1453-1459, 1992.
77. Agus ZS: Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int* 24: 113-123, 1983.
78. Cai Q, Hodgson SF, Cao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR y Kumar R: Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 330: 1645-1649, 1994.
79. Ecarot-Charrier B, Glorieux FH, Travers R, Desvarats M, Bouchard F y Hinek A: Defective bone formation by transplanted Hyp mouse bone cells into normal mice. *Endocrinology* 123: 768-773, 1988.
80. Tsuru N, Chan JCM y Chinchilli VM: Renal hypophosphatemic rickets. Growth and mineral metabolism after treatment with calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) and phosphate supplementation. *Am J Dis Child* 141: 108-110, 1987.
81. Friedman NE, Lobaugh B y Drezner MK: Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 839-844, 1993.
82. Alon U y Chan JCM: Effect of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 75: 754-763, 1985.
83. Lanes R y Harrison HE: Growth hormone therapy in a poorly growing child with hypophosphatemic rickets. *J Endocrinol Invest* 13: 833-837, 1990.
84. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S y Perri G: Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: Effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *J Pediatr* 127: 395-402, 1995.
85. Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Frédérick A, Rodríguez-Soriano J, Dartois AM y Cuisinier P: L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Sem Hôp Paris* 38: 767-783, 1962.
86. Tieder M y Stark H: Forme familiale d'hypercalciurie idiopathique avec nanisme, atteinte osseuse et rénale chez l'enfant. *Helv Paediat Acta* 34: 359-367, 1979.
87. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, Galizon D y Liberman UA: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 312: 611-617, 1985.
88. Tieder M, Modai D, Shaked U, Samuel R, Arie R, Halabe A, Maor J, Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen N, Edelstein S y Liberman UA: «Idiopathic» hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 316: 125-129, 1987.
89. Gazit D, Tieder M, Liberman UA, Passi-Even L, Bab IA: Osteomalacia in hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a correlative clinical-histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 229-235, 1991.
90. Prader A, Illig R y Heierli E: Eine besondere form der primären vitamin-D-resistenten rachitis mit hypocalcämie und autosomal dominantem erbgang: Die hereditäre pseudomangelrachitis. *Helv Paediat Acta* 16: 452-468, 1961.
91. Fraser D, Kooh SW, Kind HP, Holick MF, Tanaka Y y DeLuca HF: Pathogenesis of hereditary vitamin-D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 289: 817-822, 1973.
92. Labuda M, Morgan K y Glorieux FH: Mapping autosomal recessive vitamin D dependency type I to chromosome 12q14 by linkage analysis. *Am J Hum Genet* 47: 28, 1990.
93. Balsan S, Garabedian M y Le Bouadec L: Le rachitisme vitaminoresistant pseudocarentiel hypocalcémique. *Arch Franc Ped* 29: 287-304, 1972.
94. Bravo H, Almeida S, Tato IG, Bustillo JMF y Tojo R: Raquitismo pseudocarential precoz o familiar hipocalcémico tipo I de Prader. *An Esp Pediatr* 25: 121-124, 1986.
95. Mandla S, Jones G y Tenenhouse HS: Normal 24-hydroxylation of vitamin D metabolites in patients with vitamin D-dependency rickets Type I. Structural implications for the vitamin D hydroxylases. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 814-820, 1992.
96. Liberman UA, Eil C, Holst P, Rosen JF y Marx SJ: Hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Defective function of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D in cells cultured from bone. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 958-962, 1983.
97. Chen TL, Hirst MA, Cone CM, Hochberg Z, Tietze HU y Feldman D: 1,25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets, and alopecia: Analysis of receptors and bioresponse in cultured fibroblasts from patients and parents. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 383-388, 1984.
98. Balsan S, Garabedian M, Liberman UA, Eil C, Bourdeau A, Guillozo H, Grimberg R, Le Deunff MJ, Lieberherr M, Guimbaud P, Broyer M y Marx SJ: Rickets and alopecia with resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Two different clinical courses with two different cellular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 803-811, 1983.
99. Ritchie HH, Hughes MR, Thompson ET, Malloy PJ, Hochberg Z, Feldman D, Pike JW y O'Malley BW: An ochre mutation in the vitamin D receptor gene causes hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-resistant rickets in three families. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9783-9787, 1989.
100. Malloy PJ, Hochberg Z, Tiosano D, Pike JW, Hughes MR y Feldman D: The molecular basis of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> resistant rickets in seven related families. *J Clin Invest* 86: 2071-2079, 1990.
101. Bordier P, Ryckewart A, Gueris J y Rasmussen H: On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 63: 398-409, 1977.
102. Pak CYC: Kidney stones: Various forms and treatment. *Nephron* 23: 142-146, 1979.
103. Navarro JF, Teruel JL, Montalbán C, Gallego N y Ortuño J: Hypercalciuria secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrolyte Metab* 20: 255-258, 1994.
104. Shen FH, Ivey JL, Sherrard DJ, Nielsen RL, Haussler MR y Baylink DJ: Further evidence supporting the phosphate leak hypothesis of idiopathic hypercalciuria. *Adv Exp Med Biol* 103: 217-223, 1978.
105. Barilla DE, Zerwekh JE y Pak CYC: A critical evaluation of the role of phosphate in the pathogenesis of absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 2: 302-309, 1979.
106. Lau YK, Wasserstein A, Westby GR, Bosanac P, Grabie M, Mitnick P, Slatopolsky E, Goldfarb S y Agus ZS: Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: Resistance to phosphate administration. *Miner Electrolyte Metab* 7: 237-249, 1982.
107. Tieder M, Stark H y Shainkin-Kerstenbaum R: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria presenting in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 4: 197-200, 1983.
108. Albright F, Henneman P, Benedict PH y Forbes AP: Idiopathic hypercalciuria (Apreliminary report). *Proc R Soc Med* 46: 1077-1081, 1953.
109. Jaeger P, Portmann L, Ginalska JM, Jacquet AF, Temler E y Burckhardt P: Tubulopathy in nephrolithiasis: Consequence rather than cause. *Kidney Int*, 29: 563-571, 1986.
110. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallette LE, Oren DA, Gertner JM, Kliger AS y Ellison AF: A consideration of the



- hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 58: 161-169, 1984.
111. Albright F, Burnett CH, Smith PH y Parson W: Pseudo-hypoparathyroidism- an example of 'Seabright-Bantam syndrome'. Report of three cases. *Endocrinology* 30: 922- 932, 1942.
  112. Albright F, Forbes AP y Henneman PH: Pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 65: 337, 1952.
  113. Drezner MK y Burch Jr WM: Altered activity of the nucleotide regulatory site in the parathyroid hormone-sensitive adenylate cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 62: 1222-1227, 1978.
  114. Weinstein LS, Gejman PV, Friedman E, Kadowaki T, Collins RM, Gershon ES y Spiegel AM: Mutations of the  $G_\alpha$  subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 8287-8290, 1990.
  115. Silve C, Santora A, Breslau N, Moses A y Spiegel A: Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 640-644, 1986.
  116. Drezner M, Neelon FA y Lebovitz HE: Pseudohypoparathyroidism type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 289: 1056-1060, 1973.
  117. Drezner MK, Neelon FA, Haussler M, McPherson HT y Lebovitz HE: 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency: The probable cause of hypocalcemia and metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 42: 621-628, 1976.
  118. Lambert PW, Hollis BW, Bell NH y Epstein S: Demonstration of a lack of change in serum 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D in response to parathyroid extract in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 66: 782-791, 1980.
  119. Yamaoka K, Seino Y, Ishida M, Ishii T, Shimotsuji T, Tanaka Y, Kurose H, Matsuda S, Satomura K y Yabuuchi H: Effect of dibutylryl adenosine 3'-5'-monophosphate administration on plasma concentrations of 1,25 dihydro-xyvitamin D in pseudohypoparathyroidism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 1096-1100, 1981.
  120. Epstein S, Meunier PJ, Lambert PW, Stern PH y Bell NH: 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> corrects osteomalacia in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Acta Endocr (Copenh)* 103: 241-247, 1983.
  121. Bronsky D, Kushner DS, Dubin A y Snapper I: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Medicine* 37: 317-352, 1958.
  122. Steinbach HL y Young DA: The roentgen appearance of hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 97: 49-55, 1966.
  123. Wilson JD y Hadden DR: Pseudohypoparathyroidism presenting with rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1184, 1980.
  124. Frame B, Hanson CA, Frost HM, Block M y Arnstein AR: Renal resistance to parathyroid hormone with osteitis fibrosa: «pseudohypoparathyroidism». *Am J Med* 52: 311, 1972.
  125. Benito Martín MT, Rivas Crespo MF, Crespo Hernández M, Pérez López AM: Pseudohipoparatiroidismo. Presentación pediátrica. *An Esp Pediatr* 43: 213-216, 1995.
  126. Pardos LC, Buñuel C, Antón R, García C, Lasarte JJ, Mayayo E y Ferrández A: Pseudohipoparatiroidismo tipo I. Estudio y seguimiento prolongado de un caso. *An Esp Pediatr* 31: 240-247, 1989.
  127. De Toni G: Remarks on the relations between renal rickets (Renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta Paediatr* 16: 479-484, 1933.
  128. Debré R, Marie J, Cleret F y Messimy R: Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie. *Arch Méd Enf* 37: 597, 1934.
  129. Fanconi G: Die nicht diabetischen glykosurien und hyperglykamien des altern Kindes. *Jahrb Kinderheilk* 133: 257, 1931.
  130. Houston IB, Boichis H y Edelmann CM: Fanconi syndrome with renal sodium wasting and metabolic alkalosis. *Am J Med* 44: 638, 1968.
  131. Sebastian A, McSherry E y Morris RC Jr: On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 RTA). *J Clin Invest* 50: 231-243, 1971.
  132. Rodríguez-Soriano J, Houston IB, Boichis H y Edelmann CM Jr: Calcium and phosphorus metabolism in the Fanconi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1555-1563, 1968.
  133. Bernardini I, Rizzo WB, Dalakas M, Bernar J y Gahl WA: Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest* 75: 1124-1130, 1985.
  134. Jonas AJ, Lin SN, Conley SB, Schneider JA, Williams JC y Caprioli RC: Urine glyceraldehyde excretion is elevated in the renal Fanconi syndrome. *Kidney Int* 35: 99-104, 1989.
  135. Al-Bander HA, Mock DM, Etheredge SB, Paukert TT, Humphreys MH y Morris RC Jr: Coordinately increased lysozymuria and lysosomal enzymuria induced by maleic acid. *Kidney Int* 30: 804-812, 1986.
  136. Christensen EI y Maunsbach AB: Proteinuria induced by sodium maleate in rats: Effects on ultrastructure and protein handling in renal proximal tubule. *Kidney Int* 17: 771-787, 1980.
  137. Bergeron M, Gougoux A y Vinay P: The renal Fanconi syndrome. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS y Valle D (eds.). *The metabolic and molecular bases on inherited disease*, 7ª ed. New York McGraw-Hill, 3691-3704, 1995.
  138. Apell HJ, Nelson MT, Marcus MM y Läufer P: Effects of ATP, ADP and inorganic phosphate on the transport rate of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pump. *Biochim Biophys Acta* 857: 105, 1986.
  139. Coor C, Salmon RF, Quigley R, Marver D y Baum M: Role of adenosine triphosphate (ATP) and Na-K-ATPase in the inhibition of proximal tubule transport with intracellular cystine loading. *J Clin Invest* 87: 955-961, 1991.
  140. Wapnir RA, Exeni RA, McVicar M, De Rosas FJ y Lifshitz F: Inhibition of sodium intestinal transport and mucosal (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase in experimental Fanconi syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med* 150: 517-520, 1975.
  141. Field MJ, Bostrom TE, Seow F, Györy AZ y Cockayne DJH: Acute cisplatin nephrotoxicity in the rat. Evidence for impaired entry of sodium into proximal cells. *Pflügers Arch* 414: 647, 1989.
  142. Anner BM y Moosmayer M: Mercury inhibits Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-P-ATPase primarily at the cytoplasmic side. *Am J Physiol* 262: F843, 1992.
  143. Royer P: Nefropatías secundarias o asociadas a enfermedades hereditarias. En Royer P, Habib R, Mathieu H y Broyer M (eds.). *Nefrología Pediátrica*, ed. esp. Toray, 69-79, Barcelona, 1975.
  144. Brewer ED, Tsai HC, Szeto K y Morris RC Jr: Maleic acid-induced impaired conversion of 25(OH)D<sub>3</sub> to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Implications for Fanconi's syndrome. *Kidney Int* 12: 244-252, 1977.
  145. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ y DeLuca HF: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal children and in vitamin D disorders. *Am J Dis Child* 134: 135-139, 1980.
  146. Steinherz R, Chesney RW, Schulman JD, DeLuca HF y Phelps M: Circulating vitamin D metabolites in nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 102: 592-594, 1983.

147. Etches P, Pickering D y Smith R: Cystinotic rickets treated with vitamin D metabolites. *Arch Dis Child* 52: 661-664, 1977.
148. Gertner JM, Brenton DP, Dent CM y Demenech M: Treatment of the rickets of cystinosis with 1-alpha-hydroxy vitamin D<sub>3</sub>. *Calcif Tissue Res* 521: 63-67, 1977.
149. Callis L, Castelló F, Fortuny G, Vallo A y Ballabriga A: Effect of hydrochlorothiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. *Helv Paediatr Acta* 25: 602-619, 1970.
150. Gahl WA, Schneider JA, Schulman JD, Thoene JG y Reed GF: Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. *Pediatr Nephrol* 4: 129-135, 1990.
151. Reznik VM, Adamson M, Adelman RD, Murphy JL, Gahl WA, Clark KF y Schneider JA: Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *JPediatr* 119: 491-493, 1991.
152. Lowe CU, Terrey M y MacLachlan EA: Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. A clinical entity. *Am J Dis Child* 83: 164-184, 1952.
153. Abbassi V, Lowe CU y Calcagno PL: Oculo-cerebro-renal syndrome. A review. *Am J Dis Child* 115: 145-168, 1968.
154. Charnas LR, Bernardini I, Rader D, Hoeg JM y Gahl WA: Clinical and laboratory findings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special reference to growth and renal function. *N Engl J Med* 324: 1318-1325, 1991.
155. Attree O, Olivos IM, Okabe I, Bailey LC, Nelson DL, Lewis RA, McInnes RR y Nussbaum RL: The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate-5-phosphatase. *Nature* 358: 239-242, 1992.
156. Fukui S, Yoshida H, Tanaka T, Sakano T, Usui T y Yamashina I: Glycosaminoglycan synthesis by cultured skin fibroblasts from a patient with Lowe's syndrome. *J Biol Chem* 256: 10313- 10318, 1981.
157. Akasaki M, Fukui S, Sakano T, Tanaka T, Usui T y Yamashina I: Urinary excretion of a large amount of bound sialic acid and of undersulfated chondroitin sulfate A by patients with the Lowe syndrome. *Clin Chim Acta* 89: 119-125, 1978.
158. Horie K, Yano T, Funakoshi I y Yamashina I: Elevated nucleotide pyrophosphatase activity in cultured skin fibroblasts from patients with Lowe's syndrome. *Clin Chim Acta* 177: 41-48, 1988.
159. Gentil CL, Habib R, Le Tan Vinh, Colin J, Gabilan JC, Courtecuisse V, Alagille D y Lelong M: Nanisme avec rachitisme, hypercalciurie et protéinurie (Deux observations). *Sem Hôp Paris* 38: 784-792, 1962.
160. Vallo A, Castillo G, Oliveros R y Rodríguez Soriano J: Disfunción tubular proximal compleja con nefrocalcinosis. *An Esp Pediatr* 8: 576-577, 1975.
161. Salti IS y Hemady K: Hypercalciuric rickets: A rare cause of nephrolithiasis. *Nephron* 25: 222-226, 1980.
162. Suzuki Y, Okada T, Higuchi A, Mase D y Kobayashi O: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: A report on 5 cases. *Clin Nephrol* 23: 249-254, 1985.
163. Murakami T, Kawakami H, Matsuyama S, Terashima T, Karashima S y Hattori S: Asymptomatic low molecular weight proteinuria: Studies in five patients. *Clin Nephrol* 28: 93-98, 1987.
164. Furuse A, Futagoishi Y, Karashima S, Hattori S y Matsuda I: Familial progressive renal tubulopathy. *Clin Nephrol* 37: 192- 197, 1992.
165. Vezzoli G, Corghi E, Edefonti A, Palazzi P, Dell'Antonio G, Elli A, Azzani T, Vallino F y Bianchi G: Nonacidotic kidney proximal tubulopathy with absorptive hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 25: 222-227, 1995.
166. Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, Yamanaka T, Tsuchida S y 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.
167. Barthe P, Bouissou F, Salles JP, Roussel B y Danet B: Hypercalciuria, tubular proteinuria, no fixation of DMSA Tc 99m at scintigraphy. A special entity in six boys. *Pediatr Nephrol* 2: C143, 1988.
168. Wrong OM, Norden AGW y 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.
169. Tieder M, Arie R, Modai D, Samuel R, Weissgarten J y Liberman U: Elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in siblings with primary Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 319: 845-849, 1988.
170. Furuse A, Hattori S y Okada T: Analysis of prognosis, renal histological findings and the hereditary basis of 17 patients with familial idiopathic low-molecular weight proteinuria based on questionnaire. *J Jap Pediatr Soc* 96: 2035, 1992.
171. Dent CE y Friedman M: Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 39: 240-249, 1964.
172. Burke EC, Holley KE y Stickler GB: Familial nephrotic syndrome with nephrocalcinosis and tubular dysfunction. *J Pediatr* 82: 202-206, 1973.
173. Mattoo TK y Akhtar M: Familial glomerulopathy with proximal tubular dysfunction: A new syndrome? *Pediatr Nephrol* 4: 223- 227, 1990.
174. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC y Diller E: Hypertrophia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 33: 811-828, 1962.
175. Gans ROB y Hoorntje SJ: Bartter's syndrome. En Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D y Ritz E (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, 782-789, 1992.
176. Clive DM: Bartter's syndrome: The unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis* 25: 813-823, 1995.
177. Kurtzman NA y Gutiérrez LF: The pathophysiology of Bartter's syndrome. *JAMA* 234: 758-759, 1975.
178. Gill JR y Bartter FC: Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 65: 766-772, 1978.
179. Gill JC Jr, Frohlich JC, Bowden RE, Taylor AA, Keiser HR, Seyberth HW y Bartter FC: Bartter's syndrome: A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia of prostaglandin synthesis. *Am J Med* 61: 43-51, 1976.
180. Rodríguez-Soriano J: Tubular disorders of electrolyte regulation. En Holliday MA, Barratt TM y Avner ED (eds). *Pediatric Nephrology*, 3ª ed. Williams & Wilkins, 624-639, Baltimore, 1994.
181. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Ceccconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, Marchesoni C, Matteucci C, Patriarca P, Di Natale B, Setzu C y Vitucci P: Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *JPediatr* 120: 38- 43, 1992.
182. Restrepo de Rovetto C, Welch TR, Hug G, Clark KE y Bergstrom W: Hypercalciuria with Bartter syndrome: Evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *JPediatr* 115: 397-404, 1989.

183. Dillon MJ, Shah V y Mitchell MD: Bartter's syndrome: 10 cases in childhood—results of long-term indomethacin therapy. *Q J Med* 48: 429-446, 1979.
184. Simopoulos AP: Growth characteristics in patients with Bartter's syndrome. *Nephron* 23: 130-135, 1979.
185. Vila A, Callis LM, Arenas J y Urgellés M: Síndrome de Bartter neonatal. Seguimiento durante veinte años. *Nefrología* 12: 441-445, 1992.
186. Regueira O, Rao J y Baliga R: Response to growth hormone in a child with Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 5: 671-672, 1991.
187. Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kühl PG, Mehls O y Schärer K: Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: A hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 107: 694-701, 1985.
188. Schröter J, Timmermans G, Seyberth HW, Greven J y Bachmann S: Marked reduced of Tamm-Horsfall protein synthesis in hyperprostaglandin E-syndrome. *Kidney Int* 44: 401-410, 1993.
189. Leonhardt A, Timmermanns G, Roth B y Seyberth HW: Calcium homeostasis and hypercalciuria in hyperprostaglandin E syndrome. *J Pediatr* 120: 546-554, 1992.
190. Proesmans W, Massa G y Vanderschueren-Lodeweyckx M: Growth from birth to adulthood in a patient with the neonatal form of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2: 205-209, 1988.
191. Gitelman HJ, Graham JB y Welt LG: A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79: 221-233, 1966.
192. Rodríguez-Soriano J, Vallo A y García-Fuentes M: Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1: 465-472, 1987.
193. Lüthy C, Bettinelli A, Iselin S, Metta MG, Basilico E, Oetliker OH y Bianchetti MG: Normal prostaglandinuria E<sub>2</sub> in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 25: 824-828, 1995.
194. Uribarri J, Alveranga D, Oh MS, Kukar NM, Del Monte ML y Carroll HJ: Bartter's syndrome due to a defect in salt reabsorption in the distal convoluted tubule. *Nephron* 40: 52-56, 1985.
195. Rapado A, Pedraza M, Torrijos A, Moreno F, Aparicio A y Sánchez-Alarcón J: Hipomagnesemia tubular renal de base familiar. *Rev Clin Esp* 176: 302-304, 1985.
196. Dunn MJ: Prostaglandins and Bartter's syndrome. *Kidney Int* 19: 86-102, 1981.
197. Scoble JE, Screation GR y Havard CWH: Renal magnesium wasting in Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 5: 388-390, 1990.
198. Colussi G, Macaluso M, Brunati C y Minetti L: Calcium metabolism and calcitropic hormone levels in Gitelman's syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 20: 294-301, 1994.
199. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME, Macaluso M y Minetti L: Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 14: 127-135, 1994.
200. Smilde TJ, Hermus ARMM, Jansen JLJ y Koolen MI: Reversible hypocalciuria in patients with hypokalemia/hypomagnesemia (Gitelman's syndrome). *Libro de Resúmenes del XIIIth International Congress of Nephrology*, 50, Madrid, 1995.
201. Rodríguez-Soriano J, Vallo A y Domínguez MJ: «Chloride-shunt» syndrome: an overlooked cause of renal hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 3: 113-121, 1989.
202. Schambelan M, Sebastian A y Rector FC Jr: Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism): Role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int* 19: 716-727, 1981.
203. Vest M, Talbot NB y Crawford JD: Hypocaloric dwarfism and hydronephrosis in diabetes insipidus. *Am J Dis Child* 105: 175-181, 1963.
204. Omura K, Yamanaka N, Higami S, Matsouka O, Fujimoto A y Issiki G, Tada K: Lysine malabsorption syndrome: A new type of transport defect. *Pediatrics* 57: 102-105, 1976.
205. Norio R, Perheentupa J, Kekomaki M y Visakorpi JK: Lysinuric protein intolerance, an autosomal recessive disease: A genetic study of 10 Finnish families. *Clin Genet* 2: 214-222, 1971.
206. Svedström E, Parto K, Marttinen M, Virtama P y Simell O: Skeletal manifestations of lysinuric protein intolerance. *Skeletal Radiol* 22: 11, 1993.
207. Parto K, Penttinen R, Paronen I, Pelliniemi L y Simell O: Osteoporosis in lysinuric protein intolerance. *J Inherited Metab Dis* 16: 441, 1993.
208. Schneider D, Gauthier B y Trachtman H: Hypercalciuria in children with renal glycosuria: Evidence of dual renal tubular reabsorptive defects. *J Pediatr* 121: 715-719, 1992.
209. García-Nieto V, Chahin J y Monge M: Physiopathologic mechanism of hypercalciuria in renal glucosuria. *J Pediatr* 123: 668-669, 1993.
210. Greene ML, Marcus R, Aurbach GD, Kazam ES y Seegmiller JE: Hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Am J Med* 53: 361-367, 1972.
211. Frank M, Many M y Sperling O: Familial renal hypouricemia: Two additional cases with uric acid lithiasis. *Br J Urol* 51: 88-91, 1979.
212. Uribarri J y Oh MS: Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria: A real syndrome. *Nephron* 63: 172-175, 1993.
213. Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman UA y De Vries A: Hypouricemia, hypercalciuria, and decreased bone density: A hereditary syndrome. *Ann Intern Med* 80: 482-487, 1974.
214. García Nieto V, Fernández González JL, Chahin J, Gallego E, Maciá M, Méndez ML y García Pérez J: Síndrome de hipouricemia e hipercalciuria. Descripción de 8 casos en la infancia. *Nefrología* 15: 95, 1995.
215. Gargill SL, Gilligan DR y Blumgart HL: Metabolism and treatment of osteomalacia. Its relation to rickets. *Arch Int Med* 45: 879-907, 1930.
216. Flocks RH: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteral calculi. *JAMA* 113: 1466-1471, 1939.
217. Flocks RH: Prophylaxis and medical management of calcium urolithiasis: the role of the quantity and precipitability of the urinary calcium. *J Urol* 44: 183, 1940.
218. Cottet J y Vittu C: Lithiases urinaires avec hypercalciurie idiopathique. *J Urol (Paris)* 60: 279, 1954.
219. Klotz HP, Tutin M y Robel P: L'hypercalciurie idiopathique (à propos de 28 cas personnels). *Sem Hôp Paris* 34: 2553-2560, 1958.
220. Zetterström R: Idiopathic hypercalcemia and hypercalciuria. *Mod Probl Paediat* (3). Karger, Basel, 478, 1957.
221. Rosenkranz A: Ein eigenartiges syndrom tubulärer nierenstörungen mit urolithiasis beim säugling. Über die biologische vielfalt der tubulären nierenaffektionen im kindesalter. *Helv Paediat Acta* 13: 455, 1958.
222. Valverde A: A propos de lithiase urinaire infantile. *Acta Urol Belg* 30: 568-572, 1962.
223. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R y Pak CYC: Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 28: 1250-1254, 1979.
224. Pak CYC, 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.

225. Stapleton FB, Noe HN, Jerkins GR y Roy S III: Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 69: 594-597, 1982.
226. Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Breslau NA, McGuire J, Sakahee K, Bush S, Nicar M, Norman DA y Peter P: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation, and diagnosis criteria. *Am J Med* 69: 19-28, 1980.
227. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat H, Gantt CL y Sherwood LM: Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 72: 25-32, 1982.
228. Coe FL y Bushinsky D: Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol* 247: F1-F13, 1984.
229. Alhava EM, Juuti M y Karjalainen P: Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 10: 154-156, 1976.
230. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV y Hruska K: Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 138-145, 1990.
231. Ghazali A, Bataille P, Fuentes V, Prin L, Esper El, Hué P y Fournier A: Role of monocyte disturbed production of cytokines in hypercalciuria and bone demineralization of calcium stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 9: 908-909, 1994.
232. Filipponi P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, Carloni C, Blass A, Morucci P, Hruska K y Avioli LV: Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tiss Int* 43: 61-66, 1988.
233. Fuss M, Matte J, Beyer I, Simon J, Bergmann P y Schoutens A: Bone metabolism in idiopathic renal stone formers on a self-selected diet. *Libro de comunicaciones del Sixth European Symposium on Urolithiasis*, 143, Estocolmo, 1995.
234. Trinchieri A, Nespoli R, Rovera F, Ostini F, Vezzoli G, Zerbi S, Rubinacci A, Moro GL y Curro A: Diet and bone mineral content in idiopathic calcium renal stone formers. *Libro de comunicaciones del Sixth European Symposium on Urolithiasis*, 160, Estocolmo, 1995.
235. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE, Bergot C, Jans I, Lalau JD, Petit J, Henon G, Jeantet MAL, Bouillon R y Sebert JL: Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 39: 1193-1205, 1991.
236. Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporovski J, Marone M y Schor N: Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 6: C115, 1992.
237. García L, Bercowsky A, Cavedes N, Barrilla B, Carrona Y, Martinis R, Bellorin-Font E, Paz Martínez V y Weisinger JR: Comparación del contenido mineral óseo entre niños normales e hipercalciúricos. *Nefrología* 12 (Supl. 2): 39, 1992.
238. Langman CB: Children with genetic hypercalciuria exhibit thiazide-responsive osteopenia. *Pediatr Res* 35: 368, 1994.
239. García Nieto V, Cerrudo R, Monge M, Chahin J y Muros M: Estudio del contenido mineral óseo en la hipercalciuria idiopática de la infancia. Su relación con la talla y con la eliminación urinaria de prostaglandina E<sub>2</sub>. *Nefrología* 14: 627, 1994.
240. Sutton RAL y Walker VR: Bone resorption and hypercalciuria in calcium stone formers. *Metabolism* 35: 485-488, 1986.
241. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Maninetti L, Pedrazzoni M, Marcato A, Vescovi P y Novarini A: Vertebral mineral content in diet-dependent and diet-independent hypercalciuria. *J Urol* 146: 1334-1338, 1991.
242. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W y Massry SG: Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 654-658, 1980.
243. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe SA, Ajzen H, Ramos OL y Schor N: Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 42: 175-182, 1994.
244. Bataille P, Marie A, Steiniche I, Cohen-Solal ME, Brazier M, Westeel A y Fournier A: Decreased bone formation in idiopathic hypercalciuric calcium stone formers explains reduced bone density. *Libro de Resúmenes del XIIIth International Congress of Nephrology*, 574, Madrid, 1995.
245. Buck AC, Lote CJ y Sampson WF: The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 129: 421-426, 1983.
246. Henríquez-La Roche C, Rodríguez-Isturbe B y Parra G: Increased urinary excretion of prostaglandin E<sub>2</sub> in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci* 83: 75-80, 1992.
247. Klein DC y Raisz LG: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86: 1436-1440, 1970.
248. Tashjian AH Jr, Tice JE y Sides K: Biological activities of prostaglandin analogues and metabolites on bone in organ culture. *Nature* 266: 645-647, 1977.
249. Yamada M, Matsumoto T, Takahashi N, Suda T y Ogata E: Stimulatory effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthesis in rats. *Biochem J* 216: 237-240, 1983.
250. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF y Dreyer BE: Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 311: 73-80, 1984.
251. Stapleton FB, Langman CB, Bittle J y Miller LA: Increased serum concentrations of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D in children with fasting hypercalciuria. *J Pediatr* 110: 234-237, 1987.
252. Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J y Pak CYC: Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1446-1452, 1992.
253. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS y Lemann J Jr: Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 24: 555-560, 1983.
254. Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR, Kuehl TJ y Mundy GR: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci* 82: 8213-8217, 1985.
255. Amento EP, Bhalla AK, Kurnick JT, Kradin RL, Clemens TL, Holick SA, Holick MF y Krane SM: 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces maturation of the human monocyte cell line U-937, and, in association with a factor from human T lymphocytes, augments production of the monokine, mononuclear cell factor. *J Clin Invest* 73: 731-739, 1984.
256. Raisz LG, Maina DM, Gworek SC, Dietrich JW y Canalis EM: Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: Inhibitory effects of 1-hydroxylated vitamin D metabolites. *Endocrinology* 102: 731-735, 1978.
257. Demay MB, Roth DA y Kronenberg HM: Regions of the rat osteocalcin gene which mediate the effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on gene transcription. *J Biol Chem* 264: 2279-2282, 1989.
258. Pietschmann F, Breslau NA y Pak CYC: Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *JBone Miner Res* 7: 1383-1388, 1992.



259. García-Nieto V, Navarro J, Ferrández C, Fernández-González JL y Rodrigo-Jiménez MD.: Bone mineral content study in idiopathic hypercalciuria of childhood. *J Am Soc Nephrol* 6: 936, 1995.
260. Fuss M, Gillet C, Simon J, Vandewalle JC, Schoutens A y Bergmann P: Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol* 9: 32-34, 1983.
261. Hess B, Casez JP, Takkinen R, Ackermann D y Jaeger P: Relative hypoparathyroidism and calcitriol up-regulation in hypercalciuric calcium renal stone formers. Impact of nutrition. *Am J Nephrol* 13: 18-26, 1993.