

# Nefrolitiasis en un paciente con fibrosis quística

B. Orive Olondriz<sup>a</sup>, J. Elorz Lambarri<sup>b</sup> y C. Vázquez Cordero<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Nefrología Infantil. Hospital Txagorritxu. <sup>b</sup>Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística. Hospital de Cruces. Bilbao. España.

La fibrosis quística está causada por mutaciones en el gen regulador de la conductividad transmembrana (*CFTR*). Defectos en el gen *CFTR* ocasionan una conductividad alterada del cloro a través de la membrana apical de las células epiteliales, dando lugar a una enfermedad pulmonar progresiva y afectando también a diferentes órganos. Con el aumento de las expectativas de vida otras complicaciones de la fibrosis quística se han hecho más frecuentes. Presentamos una paciente con fibrosis quística y nefrolitiasis sintomática. Varios cálculos eran visibles en ambos riñones. En la muestra de orina de 24 h se evidenció hiperoxaluria (141 mg/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) e hipocitraturia (206 mg/24 h/1,73 m<sup>2</sup>, 177 mg citrato/g creatinina). La nefrolitiasis debería estar presente en el diagnóstico diferencial de un paciente con fibrosis quística que tiene dolor abdominal y la excreción de oxalato y citrato debería ser investigada.

## Palabras clave:

*Fibrosis quística. Nefrolitiasis. Hiperoxaluria. Hipocitraturia.*

## NEPHROLITHIASIS IN A PATIENT WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis (CF) is caused by mutations in the CF transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene. Defects in the *CFTR* gene cause abnormal chloride conductance across the apical membrane of epithelial cells, which results in progressive lung disease and also affects other organs. Because life expectancy has increased, other complications of CF have become more apparent. We present a patient with CF and symptomatic nephrolithiasis. Several stones were evident in both kidneys. A 24-hour urine sample showed hyperoxaluria (141 mg/24 h/1.73 m<sup>2</sup>) and hypocitraturia and (206 mg/24 h/1.73 m<sup>2</sup>, 177 mg citrate/g creatinine). Nephrolithiasis should be in-

cluded in the differential diagnosis of patients with CF and abdominal pain; urinary excretion of oxalate and citrate should be investigated.

## Key words:

*Cystic fibrosis. Nephrolithiasis. Hyperoxaluria. Hypocitraturia.*

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística de páncreas es una enfermedad autosómica recesiva, multiorgánica que se presenta con una gran variedad de síntomas: infecciones pulmonares de repetición, malabsorción digestiva e insuficiencia pancreática, cirrosis hepática, diabetes, etc.<sup>1</sup>. En las últimas décadas la supervivencia de las diferentes cohortes ha mejorado progresivamente. En el registro Holandés, mientras que solamente el 6% de los nacidos en la cohorte de 1950-1954 llegaba a los 30 años, el 36% de los nacidos en los años 1970-1973 ha sobrepasado la edad de 30 años<sup>2</sup>. Este cambio en la historia natural de la enfermedad está modificando el espectro de sus manifestaciones clínicas y ha conducido a un aumento de la prevalencia de complicaciones como la diabetes y la nefrolitiasis<sup>3</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 14 años, diagnosticada de fibrosis quística en el período neonatal tras presentar un íleo meconial. Genotipo ΔF508 homocigoto. Afectación respiratoria leve: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) óptima en el año previo del 86%. Insuficiencia pancreática en tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas (Kreon® 10.000 U, 16-20 cáps./día) y suplementos vitamínicos (Rochevit® 2 cáps./día, 200 mg/día de

**Correspondencia:** Dra. B. Orive Olondriz.  
Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría.  
Hospital Txagorritxu.  
José Atxotegi, s/n. 01009 Vitoria. España.  
Correo electrónico: borive@htxa.osakidetza.net

Recibido en febrero de 2006.  
Aceptado para su publicación en abril de 2006.

vitamina C). Seguía una dieta hipercalórica e hiperproteica. Seguía también tratamiento continuo inhalado, dos veces al día, con colimicina 1.000.000 U y tobramicina 100 mg. A lo largo de la evolución había presentado varios episodios de seudooclusión intestinal. Tenía 11,4 g/día de grasa en heces en el último Van de Kamer realizado. Consulta por un episodio de dolor intenso de tipo cólico, localizado en el costado izquierdo, acompañado de vómitos y hematuria microscópica aislada. Diuresis corregida de 1.790 ml/ 24 h/1,73 m<sup>2</sup>. Su función renal era normal (filtrado glomerular estimado de 115 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>), así como la excreción urinaria de calcio (0,8 mg/kg/día), magnesio (1,8 mg/kg/día), ácido úrico (463 mg/24 h/1,73 m<sup>2</sup>) y sodio (3 mEq/kg/día). En la orina de 24 h se detectó hiperoxaluria: 141 mg/24 h/1,73 m<sup>2</sup> (valores normales: 26,3 ± 9 mg/ 24 h/1,73 m<sup>2</sup>) y una citraturia de 3,7 mg/kg/24 h, en el rango bajo de la normalidad para nuestra población (valores normales 9,62 ± 4 mg/kg/24 h)<sup>4,5</sup>. No existían antecedentes familiares de litiasis renal.

En la ecografía renal, se observaron imágenes con sombra acústica en ambos riñones y en la tomografía computarizada (TC) helicoidal 2 cálculos radioopacos en los grupos caliciales superior e inferior del riñón derecho, y otro más situado en el grupo calicial inferior del riñón izquierdo, excluyéndose la dilatación de la vía urinaria y la presencia de cálculos ureterales (figs. 1 y 2).

## DISCUSIÓN

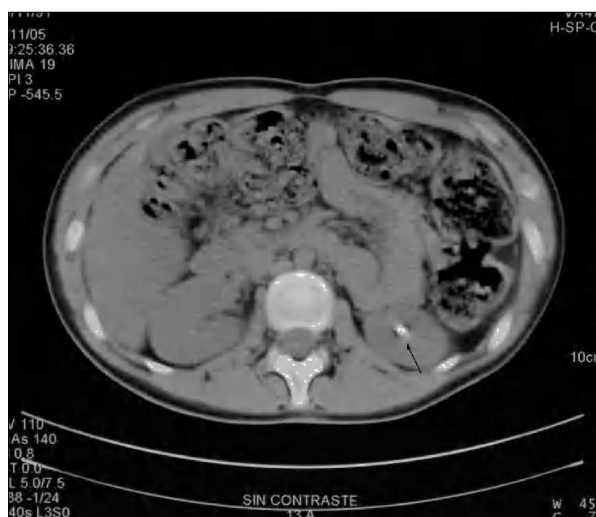
Estudios epidemiológicos han demostrado el alto riesgo de padecer nefrolitiasis que tienen los pacientes con fibrosis quística, encontrándose incidencias de nefrocalcinosis en un porcentaje tan alto como el 92% en necropsias de estos pacientes, porcentaje mucho más elevado que en la población general<sup>6</sup>. Esta complicación no ha sido comunicada como una manifestación clínica habitual en niños afectados de fibrosis quística, pero se estima su prevalencia entre el 3 al 5%, indudablemente mucho más alta que el 0,2% estimado en la edad pediátrica<sup>7</sup>.

El mecanismo responsable de la litogénesis en estos pacientes no está completamente establecido, pero los datos de excreción urinaria de sustancias, tanto favorecedoras como inhibitoras de la formación de cálculos, demuestran que la hiperoxaluria es el factor de riesgo más importante para desarrollar litiasis en los pacientes con fibrosis quística<sup>8,9</sup>.

La hiperoxaluria entérica, producida por la insuficiencia pancreática y la malabsorción, se observa con frecuencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, resecciones ileales, *bypass* yeyuno-ileal y fibrosis quística. La esteatorrea favorece la unión del calcio con las sales biliares en vez de hacerlo con el oxalato con el que forma un complejo insoluble y no reabsorbible. Por eso, una mayor cantidad de oxalato soluble está disponible para ser reabsorbido en el colon. Por otra parte, este mecanismo se vería favorecido



**Figura 1.** Ecografía renal: cálculo en grupo calicial inferior del riñón izquierdo (flecha color blanco).



**Figura 2.** TC helicoidal sin contraste intravenoso. Cálculo en grupo calicial inferior del riñón izquierdo (flecha color negro).

por el aumento de la permeabilidad para el oxalato, que en el colon distal produce la malabsorción de las sales biliares. El tratamiento con enzimas pancreáticas no es capaz de controlar totalmente la hiperoxaluria; el mal cumplimiento del mismo, hace aumentar el nivel de oxalato en orina, siendo un hecho demostrado que el número de pacientes hiperoxalúricos, aumenta con la edad (33% en niños pequeños frente a 42% en adolescentes)<sup>9</sup>.

Existe un tercer mecanismo para explicar la hiperoxaluria en pacientes con fibrosis quística: la pérdida de bacterias intestinales capaces de degradar el oxalato, inducida por el uso frecuente de antibióticos que estos pacientes precisan para controlar sus frecuentes infecciones respiratorias. Normalmente, el 70% del oxalato que se genera con la dieta, se degrada en el intestino gracias a estas bacterias (fundamentalmente debido a la acción del *Oxalobacter formigenes*);

cuando esta flora disminuye, aumenta la absorción intestinal de oxalato y por tanto la hiperoxaluria y el riesgo de litiasis. La mayoría de pacientes con fibrosis quística carece de colonización por *O. formigenes*<sup>9</sup>.

La hipocitraturia es también un hallazgo frecuente en estos enfermos<sup>8-10</sup>. La importancia de la hipocitraturia como factor favorecedor de la formación de cálculos en pacientes con fibrosis quística fue citada por primera vez por Bohles y Michalk<sup>11</sup> en el año 1982. El citrato, un potente inhibidor de la cristalización, actúa formando complejos con el calcio y reduciendo la concentración de calcio iónico en orina además de inhibir directamente la cristalización de oxalato cálcico. Suele estar disminuido por las pérdidas intestinales de bicarbonato y por el alto contenido proteico de la dieta que se suele recomendar. La absorción de álcalis en el intestino se correlaciona directamente con la citraturia en orina<sup>10</sup>. Por la gran dispersión de los valores de citrato en la muestra de nuestra población, no podemos hablar de hipocitraturia<sup>5</sup>. Sin embargo, su valor de citrato en orina es claramente anormal si tenemos en cuenta otros valores de normalidad referidas en la literatura especializada. El índice citrato/creatinina era de 0,177 y las cifras de normalidad referidas son de  $0,51 \pm 0,205$  y en niños con litiasis la relación es de  $0,181 \pm 0,076$ <sup>12</sup>. La citraturia en orina de 24 h de 206 mg/24 h /1,73 m<sup>2</sup>, cifra por debajo del límite inferior de la normalidad<sup>8</sup>. Presentaba un índice de 177 mg de citrato/g de creatinina (hipocitraturia < 400 mg de citrato/g creatinina)<sup>13</sup>.

La disminución del volumen urinario favorece la litiasis en pacientes con fibrosis quística<sup>14</sup>. Nuestra paciente no refería disminución de la ingesta de líquidos en los días previos al episodio de cólico renal, el tiempo no era caluroso y la diuresis de 24 h era normal. La hipercalcúria y la hipomagnesúria también se citan como factores favorecedores de la nefrolitiasis en los pacientes con fibrosis quística<sup>8</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen cifras de calcio urinario normales o bajas y esta hipocalciúria puede ser un factor que protege a estos niños de la formación de cálculos<sup>11,15</sup>. Teniendo en cuenta que el oxalato es 10 veces más potente que el calcio para aumentar la saturación en orina de oxalato cálcico, un elevado riesgo de cristalización ocurre solamente en presencia de hiperoxaluria<sup>9,15</sup>. Nuestra paciente presentaba cifras de magnesio en orina normales y la calciúria era incluso baja.

La hiperuricosuria se ha descrito como causa de litiasis en la fibrosis quística<sup>3,8</sup>. El aumento de ácido úrico en orina en la fibrosis quística se ha asociado con la ingesta de altas dosis de enzimas pancreáticas, con el catabolismo aumentado que tienen estos enfermos y con el aumento del estrés oxidativo<sup>16,17</sup>. La descripción de las colonopatías distales y las nuevas recomendaciones sobre el uso de enzimas, han disminuido probablemente la importancia de la hiperuricosuria como causa de litiasis en estos pacientes<sup>16,18,19</sup>.

Otros mecanismos que pueden favorecer el desarrollo de litiasis como la disfunción renal en el túbulo proximal

(ligado a la actividad de la proteína CFTR y a la alteración de los canales del cloro) están todavía en discusión<sup>20</sup>.

Del conocimiento de los mecanismos productores de nefrolitiasis en la fibrosis quística, puede concluirse la necesidad de incluir el cólico nefrítico en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal en estos pacientes. Es conveniente realizar estudios periódicos, sobre todo en adolescentes, para controlar los factores litogénicos; optimizar el control de la malabsorción intestinal y recomendar medidas dietéticas como alta ingesta de líquidos, dietas bajas en oxalato y altas en calcio y administrar suplementos de citrato, si es necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361:681-9.
2. Sliker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, Heijerman HG, Van der Laag J, Van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: A national cohort study in the Netherlands. *Chest*. 2005;128:2309-15.
3. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1-11.
4. Areses R, Urbieta MA, Arriola M, Mingo T, Arruabarrena D. Estudio Haurtxo. Valores de referencia de la excreción urinaria de ácido oxálico en la edad pediátrica. *Nefrología*. 1992;3:259-63.
5. Areses R, Arruabarrena D, Arriola M, Mingo T, Ugarte B, Urbieta MA. Estudio Haurtxo. Valores de referencia del citrato en plasma y orina en la edad pediátrica. *Nefrología*. 1994;3:302-7.
6. Katz SM, Krueger IJ, Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1988;319:263-6.
7. Matthews LA, Doershuk CF, Stern RC, Resnick MI. Urolithiasis and cystic fibrosis. *J Urol*. 1996;155:1563-4.
8. Hoppe B, Hesse A, Brömme S, Rietschel E, Michalk D. Urinary excretion substances in patients with cystic fibrosis: Risk of urolithiasis? *Pediatr Nephrol*. 1998;12:275-9.
9. Hoppe B, Von Unruh GE, Blank G, Rietschel E, Sidhu H, Laube N, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:440-5.
10. García-Nieto V, Monge M, Fernández-González JL, Suárez M, Ortigosa L, Oliva C, et al. Hipocitraturia in cystic fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:C123.
11. Bohles H, Michalk D. Is there a risk for kidney stone formation in cystic fibrosis? *Helv Paediatr Acta*. 1982;37:267-72.
12. Akcay T, Konukoglu D, Celik C. Hipocitraturia in patients with urolithiasis. *Arch Dis Child*. 1996;74:350-1.
13. Stapleton FB. Clinical approach to children with urolithiasis. *Semin Nephrol*. 1996;16:389-97.
14. Von der Heiden R, Balestra AP, Bianchetti MG, Casaulta Aebischer C, Mullis PE, Lippuner K, et al. Which factors account for renal stone formation in cystic fibrosis? *Clin Nephrol*. 2003;59:160-3.
15. Turner MA, Goldwater D, David TJ. Oxalate and calcium excretion in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000;83:244-7.
16. Stapleton FB, Kennedy J, Nousia-Arvanitakis S, Linshaw MA. Hyperuricosuria due to high-dose pancreatic extract therapy in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1976;295:246-8.
17. Lands LC, Grey VL, Grenier C. Total plasma antioxidant capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:81-7.

18. Smyth RL, Van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*. 1994;343:85-6.
19. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr*. 1995; 127:681-4.
20. Devuyst O, Guggino WB. Chloride channels in the kidney: Lessons learned from knockout animals. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:1176-91.