

Litiasis vesical por ácido úrico en un niño con hipouricemia renal

E. Martín Hernández^a, C. Aparicio López^a, G. Álvarez Calatayud^b y M.^aA. García Herrera^b

^aUnidad de Nefrología. ^bServicio de Pediatría. Hospital de San Rafael. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 273-276)

Se presenta el caso de un niño de 12 meses con hipouricemia renal cuya primera manifestación fue crisis de llanto y globo vesical, secundarios a litiasis úrica vesicouretral. El estudio metabólico reveló una orina persistentemente ácida con gasometrías sanguíneas normales y un aumento de la excreción fraccional de ácido úrico (24-32%) con hipouricemia (1,4-1,7 mg/dl), que no respondió a la pirazinamida, pero sí al benzbromarone, consistente todo ello con un defecto presecretor. No se encontraron otras alteraciones en la función tubular, como aminoaciduria, glucosuria o fosfaturia, así como tampoco otras enfermedades de base causantes de hipouricemia. El paciente fue intervenido quirúrgicamente y después se trató con citrato potásico, permaneciendo asintomático tras 2 años de seguimiento, a pesar de persistir la hiperuricosuria. En nuestro conocimiento es el paciente más joven descrito en la bibliografía con hipouricemia renal y litiasis.

Palabras clave:

Hipouricemia renal. Litiasis úrica vesical. Citratos.

VESICAL URIC ACID LITHIASIS IN A CHILD WITH RENAL HYPOURICEMIA

We report a 12-month-old boy with renal hypouricemia who presented with crying due to obstructing vesicourethral uric acid stones. Metabolic study revealed persistent acidic urine with normal blood pH, and hypouricemia (1.4-1.7 mg/dl) with an increased ratio of uric acid clearance to creatinine clearance (24-32%). Pyrazinamide produced no response but the patient showed a positive response to benzbromarone. These findings were consistent with a presecretory defect. No other tubular dysfunctions, such as renal glycosuria, aminoaciduria or phosphaturia were found. The patient underwent surgical treatment and was subsequently treated with potassium citrate. After a 2-year follow-up, he remains asymptomatic, despite persistent hyperuricosuria. To our knowledge, this is the youngest reported case of renal hypouricemia and lithiasis.

Key words:

Renal hypouricemia. Vesical uric acid lithiasis. Citrates.

INTRODUCCIÓN

La litiasis por ácido úrico es poco frecuente en los países desarrollados; representa el 5-10% de las litiasis en el adulto^{1,2} y un 1,6-6,5% en el niño^{3,4}. El principal factor de riesgo es la sobresaturación de ácido úrico en la orina, que viene determinada por la concentración de ácido úrico y el pH urinario².

La hipouricemia renal hereditaria resulta de un defecto tubular aislado en la reabsorción y/o secreción de ácido úrico que es heredada de forma autosómica recesiva⁵. Es una entidad rara, y se han comunicado muy pocos casos en niños^{6,7}. Sus principales complicaciones son la urolitiasis^{6,8,9} y la insuficiencia renal tras ejercicio^{7,10}. El tratamiento se ha efectuado con citratos en casos de urolitiasis⁹ y alopurinol para prevenir la insuficiencia renal tras la práctica de ejercicio¹⁰.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un varón de 12 meses, hijo único, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que consultó en urgencias por crisis de llanto. En la exploración física lo único destacable fue una macrocefalia y la palpación de globo vesical. Se intentó el sondaje vesical, que no se pudo conseguir. En la ecografía se observaron imágenes hiperecogénicas en vejiga, compatibles con litiasis. La radiografía de abdomen fue normal. Tras la hidratación y la analgesia el paciente expulsó un cálculo de 1 cm de diámetro compuesto en el 90% de ácido úrico, el 5% de calcio y el 5% de fosfato. El análisis de orina mostró microhematuria, pH inferior a 5 y abundantes cristales de ácido úrico. La gasometría fue normal y la bioquímica en sangre la siguiente: creatinina 0,4 mg/dl; ácido úrico, 1,4 mg/dl; calcio, 9,4 mg/dl; fósforo, 4,3 mg/dl; sodio,

Correspondencia: Dra. E. Martín Hernández.
Paseo de Eduardo Dato, 2 Dpdo, 5º C. 28010 Madrid.
Correo electrónico: GARMARTI@santandersupernet.com

Recibido en diciembre de 2000.
Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

TABLA 1. Estudio de función renal

Parámetro	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses
Orina				
Densidad	1.030	1.025	1.020	1.010
pH	5	5	6	7
Sedimento	Cristales úrico	Microhematuria	(-)	(-)
pH/CO ₃ H	7,35/23	7,38/22		
Creatinina (mg/dl)	0,36-0,57	0,38	0,35	0,4
Calcio/fósforo (mg/dl)	9,3/4,2	9,5/4,3	9,2/4,6	9,5/4
Sodio/potasio	138/3,7	136/3,5	138/4,3	137/4,6
Ácido úrico (mg/dl)	1,4-1,6	1,7	1,5	1,5
Uricosuria (mg/1,73/día)	336-491	523		
Índice de excreción de uratos (mg/100 FGR)	0,52-0,58	0,52	0,59	0,52
Excreción fraccional de ácido úrico (%)	32-34	24	23	22
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73)	75-117	90	114	122
Calciuria (mg/kg/día)	1,3-5	3,8	2,8	
Calcio/creatinina	0,08/0,37	0,28	0,10	0,19
Reabsorción tubular de fosfatos (%)	80-85	85	86	90
Excreción fraccional sodio/potasio (%)	0,37/10	0,4/5		0,4/7
Glucosuria	(-)(-)	(-)	(-)	(-)
Aminoaciduria	(-)(-)	(-)	(-)	(-)
Proteinuria (mg/kg/día)	(-)	(-)	(-)	(-)
Osm (mOsm/kg)		890		

138 mEq/l; potasio, 4,7 mEq/l. Pruebas de función renal: aclaramiento de creatinina, 98 ml/min/1,73 m²; calciuria, 4 mg/kg/día; fosfaturia, 29 mg/kg/día; reabsorción tubular de fosfatos (RTP), 85%; glucosuria, negativa, y aminoaciduria, negativa (tabla 1). En los días siguientes la hipouricemia se mantenía con determinaciones entre 1,4 y 1,7 mg/dl. La eliminación diaria de ácido úrico se mantuvo en límites normales (336-491 mg/ 1,73 m²/día), y se encontraban persistentemente elevados el índice de excreción de uratos (0,52-0,58) y la excreción fraccional de ácido úrico (24-32%). La beta-2-microglobulina en sangre y orina fueron normales así como el cobre y la ceruloplasmina. Se realizó estudio con lámpara de hendidura y resonancia magnética (RM) cerebral, que fueron así mismo normales. En la uretrocistografía miccional se objetivaron otras 4 piedras mayores de 1 cm y la urografía intravenosa fue normal, salvo en lo referente a la litiasis (fig. 1). El paciente fue intervenido extrayéndose los cálculos y fue dado de alta en tratamiento con citrato potásico. Se utilizó una dosis de 2-3 mEq de base/kg/día fraccionada en 4 tomas. Una vez dado de alta, y con objeto de clasificar dónde se encontraba el defecto en el manejo del ácido úrico se efectuó un test de la piracina-mida (inhibidor de la secreción tubular) y otro con benz-bromarone (inhibidor de la reabsorción postsecretora). Cuando el defecto está en la reabsorción presecretora no hay respuesta a la piracina-mida y sí al benzbromarone; si está en la reabsorción postsecretora hay respuesta a la piracina-mida pero no al benzbromarone. En los casos en



Figura 1. Urografía intravenosa. Se visualizan cuatro cálculos vesicales.

los que se observa un aumento en la secreción tubular de ácido úrico la respuesta es positiva con ambos fármacos. Por último, en los pacientes en los que el defecto se encuentra en la reabsorción presecretora y postsecretora no hay respuesta con ninguno de ellos^{5,11}. En nuestro paciente los resultados son concordantes con un defecto presecretor (tabla 2) que por otra parte es el que se halla con más frecuencia en la hipouricemia renal hereditaria con defecto tubular aislado⁵. Tras 2 años de seguimiento, el paciente ha permanecido asintomático, si bien persisten la hipouricemia con hiperuricosuria. No se han revelado hasta el momento otros datos de afectación tubular proximal. El estudio efectuado a los padres fue normal.

DISCUSIÓN

El caso que se presenta es excepcional por la edad, la localización intravesical de los cálculos y la enfermedad de base: la hipouricemia renal. En diversas series pediátricas de litiasis, la edad media de presentación fue 8 años^{3,4,12,13}, y sólo entre el 2 y el 4% de los casos tenían menos de 2 años³. En estas mismas series, en el 86-100% la localización fue renal o ureteral y sólo en el 2-8,5% fue vesical^{3,4,12,13}. La localización vesical es excepcional en países desarrollados y en ausencia de malformaciones¹⁴. En la serie de Milliner y Murphy³ de los 19 pacientes con litiasis vesical 14 habían sido intervenidos de anomalías urológicas vesicouretrales y otros dos tenían antecedentes de inmovilización prolongada. Nuestro paciente presentaba un chorro miccional fuerte, y no se pudieron demostrar malformaciones vesicouretrales en la uretrocistografía.

La hipouricemia con niveles persistentemente por debajo de 2 mg/dl está causada, bien por un descenso en la producción de ácido úrico, bien por un aumento en su eliminación (tabla 3). Lo primero ocurre en el déficit de xantinoxidasa, de purinnucleósido fosforilasa o tras la administración de alopurinol. El aumento en la eliminación se ve en las tubulopatías proximales complejas como el síndrome de Fanconi, la enfermedad de Hartnup o la enfermedad de Dent y en la hipouricemia renal hereditaria, trastorno aislado en la reabsorción y/o secreción del ácido úrico. También se ha descrito hipouricemia renal secundaria en casos de diabetes mellitus¹⁵, enfermedades malignas¹⁶, procesos intracraneales¹⁷ y en situaciones con incremento del volumen extracelular como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética¹⁸. En nuestro paciente no pudieron encontrarse otros datos de afectación tubular como glucosuria, aminoaciduria, fosfatúria o hipercalcúria, con lo que se descartaron tubulopatías complejas. Al igual que en otros casos descritos^{9,11} la orina era persistentemente ácida, lo cual favorece la precipitación del ácido úrico. Se ha demostrado correlación entre la acidez urinaria y la excreción de ácido úrico y además se ha demostrado que los pacientes con defecto en la reabsorción presecretora y postsecretora son los que tienen pH urinario más bajo y mayor eliminación de

TABLA 2. Pruebas de piracinamida y benzbromarone

	Ácido úrico (mg/dl)	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Aclaramiento de ácido úrico (ml/min)	Excreción fraccional de ácido úrico (%)
Piracinamida (3 g/1,73 m ²)				
Basal	1,8	36,2	7,24	20,1
Posbasal	1,8	32,3	5,91	18,3
Benzbromarone (100 mg/1,73 m ²)				
Basal	1,7	38	8,36	22
Posbasal	1,7	35,5	16,04	45,2

TABLA 3. Causas de hipouricemia

Por defecto en la producción (excreción disminuida)
Déficit de xantinoxidasa o de purinnucleósido fosforilasa
Enfermedad hepática
Tratamiento con alopurinol
Por aumento de la excreción
Tubulopatías proximales complejas
Síndrome de Fanconi idiopático o secundario (cistinosis, Wilson, galactosemia)
Enfermedad de Hartnup
Enfermedad de Dent
Hipouricemia renal hereditaria
Hipouricemias renales secundarias
Diabetes mellitus
Expansión de la volemia: SIADH, síndrome de Gordon
Enfermedades malignas

SIADH: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

ácido úrico¹¹. Otras enfermedades que pudieran causar hiperuricosuria, como la diabetes mellitus o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética fueron descartadas mediante exploraciones complementarias. Así pues, el diagnóstico por exclusión fue hipouricemia renal primaria. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. En nuestro caso el estudio efectuado a los padres fue negativo y el paciente era hijo único.

El citrato potásico fue aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1985 para la prevención de litiasis cálcica hipocitrúrica y la litiasis por ácido úrico. La elevación del pH urinario producida con el citrato potásico reduce la saturación de ácido úrico, ya que favorece su disociación y solubilidad. Se recomienda administrarlo en la dosis necesaria para mantener el pH urinario entre 6 y 7¹⁹. En nuestro paciente, tras 20 meses de seguimiento no se han producido nuevos cálculos, a pesar de que la excreción fraccional de ácido úrico no se ha modificado con el tratamiento, hecho por otra parte ya conocido^{11,20}.

Para terminar, queremos insistir en la necesidad del estudio metabólico y el análisis del cálculo en todo niño con urolitiasis, ya que sólo entre el 14 y el 25% son idiopáticos^{3,4}, pudiendo beneficiarse el resto del tratamiento profiláctico, como ocurrió en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotake IH, Nomura K, Masai M. Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis. *Eur Urol* 1995; 27: 324-328.
2. Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 424-431.
3. Milliner D, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 241-248.
4. Camacho Díaz JA, Casas Gómez J, Amat Barnés A, Giménez Llorca A, García García L. Litiasis renal en el niño. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 225-228.
5. Sperling O. Renal hypouricemia: classification, tubular defect and clinical consequences. *Contrib Nephrol* 1992; 100: 1-14.
6. Gofrit O, Verstandig AG, Pode D. Bilateral obstructing ureteral uric acid stones in an infant with hereditary renal hypouricemia. *J Urol* 1993; 149: 1506-1507.
7. Igarashi T, Sekine T, Sugimura H, Hayakawa H, Arayama T. Acute renal failure after exercise in a child with renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 292-293.
8. Hirasaki S, Koide N, Fujita K, Ogawa H, Tsuji T. Two cases of renal hypouricemia with nephrolithiasis. *Internal Med* 1997; 36: 201-205.
9. Hisatome I, Tanaka Y, Kotake H, Kosaka H, Hirata N, Fujimoto Y et al. Renal hypouricemia due to enhanced tubular secretion of urate associated with urolithiasis: successful treatment of urolithiasis by alkalization of urine K⁺, Na⁺ + citrate. *Nephron* 1993; 65: 578-582.
10. Yeun JY, Hasbargen JA. Renal hypouricemia: prevention of exercise-induced acute renal failure and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 937-946.
11. Hisatome I, Tanaka Y, Tsuboi M, Yatsushashi T, Ogino K, Uchida T et al. Excess urate excretion correlates with severely acidic urine in patients with renal hypouricemia. *Internal Med* 1998; 37: 726-731.
12. Moreno Villares JM, Muley Alonso R, Espino Hernández M, Vara Martín J, Serrano Hernández C, Aransa y Bramtot A et al. Urolitiasis en la infancia. *An Esp Pediatr* 1991; 35: 13-16.
13. García Jiménez MC, Cortés Marina RB, Peña Porta M, Heras Gironella M, Castillo Laita JA, Loris Pablo C. Urolitiasis infantil. Estudio epidemiológico de 81 casos. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 35-38.
14. Kroovand RL. Pediatric urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 173-184.
15. Durá Travé T, Moya Benavent M, Casero Ariza J. Hipouricemia renal en la diabetes infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 425-428.
16. Morales M, García-Nieto V. Hypouricemia and cancer. A study of the mechanisms of renal urate wasting in two cases. *Oncology* 1996; 53: 345-348.
17. Maesaka JK, Venkatesan J, Piccione JM, Decker R, Dreisbach AW, Wetherington JD. Abnormal urate transport in patients with intracranial disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 10-15.
18. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 917-933.
19. Pak CYC. Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 371-377.
20. Conte Visus A, Ibarz Servio L, Arrabal Martín M, Ibarz Navarro JM, Ruiz Marcellán FJ. Efectos bioquímicos del citrato potásico en el tratamiento de la litiasis oxocálcica. *Arch Esp Urol* 1994; 47: 141-150.