

V.M. García Nieto, M.D. Rodrigo Jiménez

An Esp Pediatr 1997;47:568-574.

La hipercalcemia idiopática (HI) es la causa más frecuente de litiasis renal, tanto en la edad pediátrica, como en la adulta. El diagnóstico se realiza al comprobar una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg por kg de peso y día en dos muestras de orina consecutivas, debiendo descartarse la presencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalcemia⁽¹⁾.

Los primeros casos publicados en la literatura fueron diagnosticados en niños que habían eliminado cálculos renales^(2,3). En nuestro país, los primeros casos fueron comunicados por Valverde⁽⁴⁾.

En los últimos años, el diagnóstico de este trastorno ha sido mucho más frecuente debido a que es conocido que la HI puede debutar en niños con síntomas muy diversos, en ausencia de litiasis renal. Esta situación, se denomina como de "prelitiasis".

En efecto, en tres trabajos publicados de forma independiente en 1981, se describió al mismo tiempo como la hematuria macroscópica indolora podía ser una forma de presentación de la HI en niños⁽⁵⁻⁷⁾. En una de estas publicaciones, la de Moore, se mencionan otros nuevos síntomas y signos de inicio de este trastorno hasta entonces no reconocidos, como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, enuresis nocturna y leucocituria estéril⁽⁷⁾.

En los siguientes años, se confirmó en diversos trabajos la relación entre microhematuria o hematuria macroscópica y el hallazgo de HI, de tal modo que del 25 al 42% de los niños remitidos a centros de referencia por hematuria tienen HI⁽⁸⁻¹²⁾. No obstante, la hematuria no es específica de la HI, puesto que otras anomalías metabólicas causantes de litiasis como hiperuricosuria^(13,14), hiperoxaluria^(15,16) o déficit de magnesio⁽¹⁷⁾, pueden asociarse con hematuria. La producción de hipercalcemia experimental durante corto tiempo no se acompaña de hematuria⁽¹⁸⁾, por lo que se supone que cualquier anomalía metabólica causante de litiasis puede producir una lesión del epitelio tubular renal por formación de microcristales a ese nivel, con la consiguiente hematuria.

Del mismo modo, síntomas miccionales como polaquiuria^(7,19,20), incontinencia^(21,22), disuria^(7,19,23) o enuresis nocturna^(7,24,25) han servido para diagnosticar nuevos casos de la enfermedad.

Asimismo, la presencia de dolor abdominal recurrente "no típico de cólico renal"⁽²⁴⁻²⁶⁾ e incluso los cólicos del lactante⁽²⁷⁾ se han asociado con HI.

Hipercalcemia idiopática: ¿Cómo se sale del laberinto?

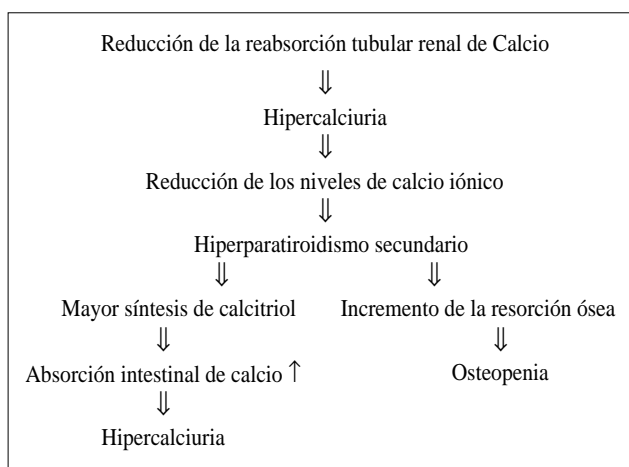


Figura 1. Esquema fisiopatológico de la HI, en el que se establece que la causa de la misma está relacionada con una reducción de la reabsorción tubular renal de calcio. El compromiso óseo y el aumento de la absorción intestinal de calcio serían secundarios al incremento de los niveles de PTH.

Por otra parte, en la actualidad es muy discutido si la HI favorece la aparición de infección de vías urinarias. En la década de los 60, Valverde observó que algunos niños hipercalcémicos tenían también infección urinaria^(4,28) y posteriores publicaciones han mantenido la conexión entre ambos trastornos^(24,25,29). Por el contrario, algunos autores han propuesto que la propia infección por *E. Coli* favorece un aumento en la eliminación urinaria de calcio por disminución de su reabsorción tubular, al reducirse la calciuria una vez instaurado el tratamiento⁽³⁰⁾. No obstante, en dos trabajos independientes se ha observado una menor frecuencia de infecciones urinarias después de reducir, con medidas dietéticas y farmacológicas, la hipercalcemia de sustancias litógenas^(31,32).

La fisiopatología de la HI es muy compleja. Ya desde muy pronto se supo que los pacientes afectados tenían comportamientos diferentes a la restricción dietética de calcio, definiéndose inicialmente dos subtipos aparentemente bien definidos, renal y absorptivo⁽³³⁻³⁵⁾.

La HI de origen renal se ha definido como el resultado de una tubulopatía simple y específica consistente en un defecto de reabsorción tubular de calcio. En este subtipo, la eliminación urinaria de calcio no está primariamente influenciada por la ingesta dietética, persistiendo, por tanto, ante la restricción de cal-

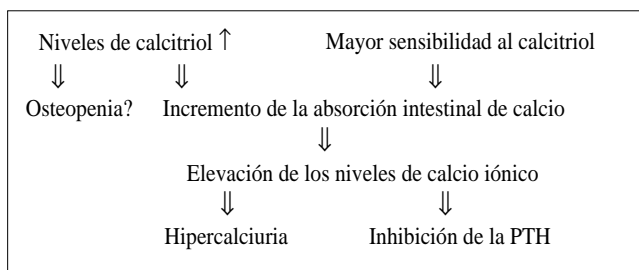


Figura 2. Esquema fisiopatológico de la hipercalcemia idiopática (HI), en el que se establece que la causa de la misma está relacionada con un incremento de los niveles de calcitriol o un aumento de la sensibilidad al mismo. Es el mecanismo más probable de las hipercalcemias absorptivas sin compromiso renal.

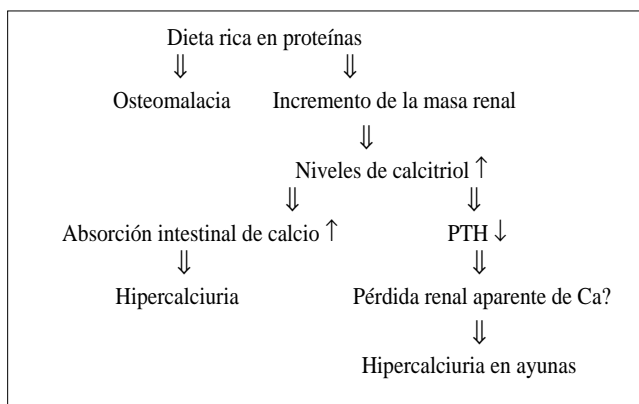


Figura 4. Esquema fisiopatológico de la HI, en el que se establece que la causa de la misma está relacionada con una dieta con exceso de proteínas (Modificado de la Ref. 101).

cio de la dieta y presentando de este modo hipercalcemia en ayunas (1ª orina del día). Los niveles de PTH y la eliminación urinaria de AMP cíclico están elevados como respuesta ante una situación de balance negativo de calcio motivado por las pérdidas urinarias permanentes y prolongadas del mismo⁽³³⁾ (Figura 1). En adultos con HI de origen renal de larga evolución, se ha observado reducción del contenido mineral óseo y aumento de la eliminación urinaria de hidroxiprolina, secundarios, seguramente, a un exceso de movilización ósea, dada la situación de hiperparatiroidismo secundario⁽³⁴⁾.

La HI absorptiva se caracteriza por un aumento en la eliminación urinaria de calcio en respuesta al calcio dietético. Cuando los pacientes con este subtipo restringen el calcio de la dieta, la calciuria retorna a la normalidad, presentando, por tanto, calciurias normales en ayunas y en situación de dieta hipocalcica. En estos casos, los niveles de PTH y la eliminación urinaria de AMP cíclico son normales⁽³⁵⁾ (Figura 2).

No obstante, pronto se comprobó que la delimitación de los mecanismos de la HI eran más complejos, al observarse la existencia de pacientes con hipercalcemia en ayunas (como en la HI renal) en los que los niveles de PTH eran normales, incluso en situación de restricción dietética de calcio. Esta entidad, con ni-

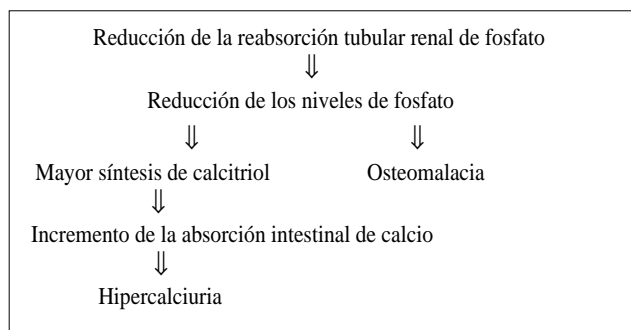


Figura 3. Esquema fisiopatológico de la HI, en el que se establece que la causa de la misma está relacionada con una reducción de la reabsorción tubular renal de fosfato. Es el mecanismo descrito básicamente en las hipercalcemias que cursan con hipofosfatemia (HI tipo III de Pack) y en el raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia.

veles de PTH normales e hipercalcemia mantenida independiente de la dieta, se denominó HI absorptiva subtipo I⁽³⁴⁾, a diferencia de los primeros que estarían afectados del subtipo II. Los pacientes con el subtipo I, tendrían elevados de forma primaria los niveles de calcitriol que incrementarían la absorción intestinal de calcio y, por tanto, la calciuria, estando en situación de balance positivo de calcio (Figura 2)⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Aún, se ha descrito un tercer subtipo de HI absorptiva en pacientes con pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia. Esta, estimula secundariamente la producción renal de calcitriol y, por tanto, la absorción intestinal de calcio^(39,40) (Figura 3).

Esas dos entidades de HI, renal y absorptiva, se han deslindado relacionando los valores de calciuria 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^(41,42). Posteriormente, Pak y cols. encontraron que la HI absorptiva era la anomalía metabólica más común en adultos afectados de litiasis renal⁽⁴³⁾. En la práctica diaria, hemos observado como la totalidad de los niños con HI tiene niveles de PTH normales o, incluso, inhibidos y, por tanto, con un patrón absorptivo. No obstante, Aladjem y cols. han comunicado que pacientes con ese patrón pueden evolucionar a uno renal y a la inversa⁽⁴⁴⁾. Esos autores relacionan estos cambios con la ingesta de sodio, aunque es posible que intervengan disfunciones progresivas en el manejo tubular renal del sodio⁽⁴⁵⁾.

La patogenia de la HI está en discusión desde hace muchos años, dada su complejidad y las numerosas anomalías funcionales descritas a nivel intestinal, renal y óseo, así como el aumento de la producción de diversas citoquinas y de prostaglandina E₂ (Tabla I)⁽⁴⁶⁻⁹⁵⁾, sin olvidar las teorías dietéticas de la enfermedad. Tanto es así, que es posible que bajo el término HI se engloben actualmente distintas enfermedades con el nexo común del aumento en la excreción urinaria de calcio.

En relación con esas anomalías recopiladas en la tabla I, junto a la acción del calcitriol y a la reducción de la reabsorción tubular renal de calcio y de fosfato (Figuras 1-3), en los últimos

Tabla I Anomalías bioquímicas y funcionales descritas en la hipercalcemia idiopática

- 1. A nivel intestinal**
- Aumento de la absorción intestinal de calcio
 - Secundario a niveles elevados de calcitriol^(36-38,46)
 - Aumento de la sensibilidad al calcitriol^(47,48)
 - Incremento del número de receptores de calcitriol en intestino y riñón (ratas)^(49,50)
 - ¿Aumento en la absorción intestinal de magnesio?^(51,52)
 - ¿Aumento en la absorción intestinal de oxalato?^(53,54)
- 2. A nivel renal**
- Incremento en la producción de calcitriol⁽³⁶⁻³⁸⁾
 - Pérdida renal de fosfato^(55,56)
 - Pérdida renal de magnesio^(57,58)
 - Pérdida renal de ácido úrico⁽⁵⁹⁾
 - Síndrome de hipouricemia e hipercalcemia⁽⁶⁰⁻⁶²⁾
 - Defecto de acidificación
 - Reducción de la síntesis de amonio⁽⁶³⁾
 - Incremento de la pCO₂ urinaria reducido en orina alcalina^(64,65)
 - Acidosis tubular distal incompleta^(66,67)
 - Defecto de la capacidad de concentración^(68,69)
 - Disminución de la reabsorción proximal de sodio⁽⁷⁰⁻⁷²⁾
 - Disminución de la reabsorción distal de sodio^(45,72)
 - Aumento en la eliminación urinaria de NAG^(73,74)
 - Aumento del aclaramiento de creatinina⁽⁷⁵⁾
 - Aumento del aclaramiento de urea⁽⁷⁶⁾
 - Reducción de la eliminación urinaria de potasio⁽⁷⁷⁾
 - Reducción en la eliminación urinaria de citrato^(78,79)
- 3. A nivel óseo**
- Osteopenia⁽⁸⁰⁻⁸³⁾
 - Reducción de la actividad osteoblástica⁽⁸³⁻⁸⁵⁾
 - Incremento de la actividad osteoclastica^(34,86)
- 4. Aumento de la producción de ciertas citoquinas, con acción negativa especialmente a nivel óseo**
- Incremento de la actividad de la interleuquina-1 de origen monocitario⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾
 - Incremento de la síntesis de interleuquina-6⁽⁸⁸⁾
 - Incremento de la síntesis del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α)^(88,89)
 - Incremento de la síntesis del factor estimulante de los granulocitos macrófagos (GM-CSF)⁽⁸⁹⁾
- 5. Varias anomalías**
- Incremento en la producción de prostaglandina E₂^(91,92)
 - Incremento en la actividad de la (Ca²⁺-Mg²⁺)ATPasa⁽⁹³⁾
 - Incremento de la excreción urinaria de endotelina⁽⁹⁴⁾
 - Niveles reducidos del factor natriurético atrial⁽⁹⁵⁾

años se han postulado dos nuevas teorías patogénicas de la enfermedad, la que atribuye el origen de la HI a factores dietéticos (Figura 4) y la que lo relaciona con el incremento de la producción de interleuquina-1 y de otras citoquinas de origen monocitario (Figura 5).

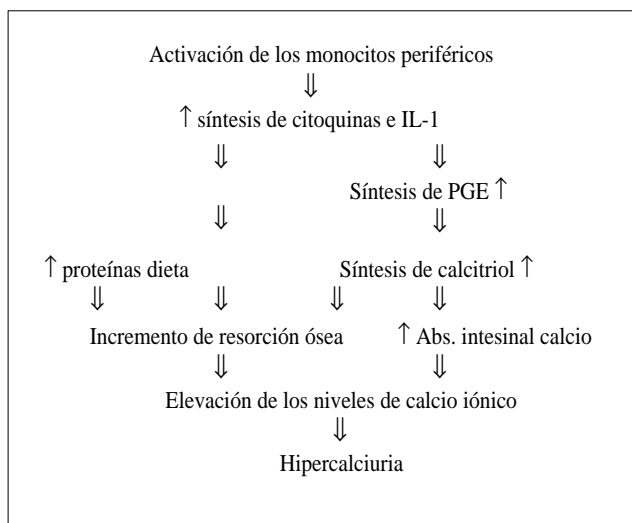


Figura 5. Esquema fisiopatológico de la HI, en el que se establece que la causa de la misma está relacionada con el efecto que a nivel óseo tendría un incremento de la actividad de la interleuquina-1 y de otras citoquinas de origen monocitario (Modificado de la Ref. 90).

Se ha sugerido que la ingesta dietética de sodio puede influir en el diagnóstico de la HI, y quizás, pueda ser la causa de la misma⁽⁹⁶⁾. Kleeman y cols. demostraron que en individuos sanos existe una relación directa entre la ingesta de sodio y la excreción urinaria de calcio⁽⁹⁷⁾. El papel del sodio de la dieta en la patogenia de la HI se ha estudiado extensamente en adultos⁽⁹⁸⁾ y se ha sugerido que el mecanismo responsable, en este caso, sería renal, puesto que la expansión del volumen extracelular que favorece una dieta rica en cloruro sódico, inhibiría consiguientemente la reabsorción tubular de calcio. Por otra parte, se ha demostrado cómo variaciones extremas en la ingesta de sodio pueden alterar el diagnóstico del subtipo de HI de acuerdo con a los resultados obtenidos en la sobrecarga oral de calcio^(44,99).

El segundo aspecto de la influencia de los factores nutricionales en la patogenia de la HI, se refiere al exceso en la ingesta de proteínas animales. Recientemente, Jaeger y cols. han sugerido que la elevación de los niveles de calcitriol observado en los pacientes con HI sería secundario a una dieta rica en proteínas que ejercería su efecto a través de un aumento de la masa celular renal que incrementaría, de este modo, la síntesis de calcitriol^(100,101) (Figura 4). Estos autores observaron que el área renal total, medida usando imágenes obtenidas en pielografías intravenosas, era significativamente mayor en los pacientes litiasicos hipercalcémicos que en los normocalcémicos. Esta teoría patogénica, que puede ser válida en algunos pacientes concretos, es difícil de mantener teniendo en cuenta que la HI es una enfermedad de base genética de herencia autosómica dominante⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾, y nuestra propia observación de que los niveles de calcitriol son más elevados en niños que en adultos con HI⁽¹⁰⁵⁾.

Finalmente, Weissinger y cols. han postulado una nueva teoría patogénica basada en los hallazgos de varios autores^(87,89)

y en los suyos propios^(88,90) en los que se ha observado un incremento de la actividad de interleuquina-1 y de otras citoquinas de origen monocitario (Figura 5).

Obsérvese cómo en los cinco modelos patogénicos es común el aumento en la absorción intestinal de calcio y la pérdida de masa ósea.

Desde finales de la década de los 70, se sabe que los pacientes adultos afectados de litiasis renal cálcica pueden tener reducción del contenido mineral óseo⁽⁸⁰⁻⁸⁵⁾. En la edad pediátrica, se han comunicado cuatro series de HI en las que se ha confirmado, asimismo, la existencia de disminución de la densidad mineral ósea⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾.

El efecto resortivo de la PTH es conocido (Figura 1); la reversión de su efecto no es el objetivo de este trabajo.

Se sabe que, paradójicamente, el calcitriol tiene capacidad de estimular la actividad osteoclástica y la resorción ósea^(110,111), al tiempo que posee efectos inhibitorios sobre la síntesis de colágeno⁽¹¹²⁾ (Figura 2).

El defecto en la mineralización ósea observado en la HI⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ se ha atribuido al déficit de fosfato (Figura 3), bien como factor etiológico principal⁽⁸⁵⁾ o bien asociado a otras causas de osteopenia⁽¹¹³⁾.

Además de lo sugerido por Jaeger y cols. acerca de la acción de la ingesta de proteínas sobre la síntesis de calcitriol^(100,101), el exceso de proteínas también puede tener un efecto directo sobre el contenido mineral óseo y la aparición de hiper calciuria (Figura 4). Ya en 1968, Wachman y Bernstein sugirieron que una alta ingesta proteica podría favorecer el desarrollo de osteoporosis⁽¹¹⁴⁾. Unos años después, Walker y Linksweller observaron una relación directa entre una dieta rica en proteínas y la aparición de hiper calciuria⁽¹¹⁵⁾. Esta relación fue posteriormente confirmada⁽¹¹⁶⁾. Bataille y cols. atribuyeron la reducción del contenido mineral óseo observado 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⁽¹¹⁷⁾. Krieger y cols. han demostrado experimentalmente, además, que la acidosis metabólica no sólo estimula la actividad osteoclástica, sino que también inhibe la actividad osteoblástica⁽¹¹⁸⁾.

Finalmente, en el modelo patogénico formulado por Weisinger (Figura 5), la reducción de la densidad mineral ósea estaría relacionada, principalmente, con la activación de varias citoquinas con efecto resortivo⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾. Además, aunque no se representa en la mencionada figura, la PGE₂, cuya eliminación está incrementada en la HI^(91,92), también tiene un efecto resortivo directo a nivel óseo⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

En definitiva, la fisiopatología de este trastorno puede decirse que se asemeja a un laberinto, de difícil salida en la actualidad. El hilo de Ariadna que nos ha de mostrar la puerta de salida, llegará el día en que se conozca la anomalía genética causante del trastorno o de los trastornos que en la actualidad englobamos con el término de "hiper calciuria idiopática".

Bibliografía

- 1 Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; **327**:1141-1152.
- 2 Zetterström R. Idiopathic hypercalcemia and hypercalciuria. En: *Mod Probl Paediat* (Vol. 3). Basel: Karger, 1957: 478.
- 3 Rosenkranz A. Ein eigenartiges syndrom tubulärer nierenstörungen mit urolithiasis beim säugling. Über die biologische vielfalt der tubulären nierenaffektionen im kindesalter. *Helv Paediat Acta* 1958; **13**:455.
- 4 Valverde A. A propos de lithiase urinaire infantile. *Acta Urol Belg* 1962; **30**:568-572.
- 5 Roy S, Stapleton FB, Noe HN, Jerkins G. Hematuria preceding calculus formation in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1981; **99**:712-715.
- 6 Kalia A, Travis LB. The association of idiopathic hypercalciuria and asymptomatic gross hematuria in children. *J Pediatr* 1981; **99**:716-719.
- 7 Moore ES. Hypercalciuria un children. En: *Contr Nephrol* (Vol. 27). Basel:Karger, 1981; 20-32.
- 8 Stapleton FB, Roy III S, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; **310**:1345-1348.
- 9 Ruberto U, D'Eufemia P, Peghini C, Martino F, Giardini O. L'iper calciuria in bambini con ematuria microscopica monosintomatica. *Min Ped* 1988; **40**:459-463.
- 10 Stark H, Tieder M, Eisenstein B, Davidovits M, Litwin A. Hypercalciuria as a cause of persistent or recurrent haematuria. *Arch Dis Child* 1988; **63**:312-313.
- 11 Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int* 1990; **37**:807-811.
- 12 García CD, Miller LA, Stapleton FB. Natural history of hematuria associated with hypercalciuria in children. *Am J Dis Child* 1991; **145**:1204-1207.
- 13 Andrés A, Praga M, Bello I, Díaz-Rolón JA, Gutiérrez-Millet V, Morales JM, Rodicio JL. Hematuria due to hypercalciuria and hyperuricosuria in adult patients. *Kidney Int* 1989; **36**:96-99.
- 14 Levy FL, Kemp RD, Breyer JA. Macroscopic hematuria secondary to hypercalciuria and hyperuricosuria. *Am J Kidney Dis* 1994; **24**:515-518.
- 15 Voghenzi A, Bezzi TM, Lusardi P, Soriani S. Acquired hyperoxaluria and haematuria in children. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**:356-357.
- 16 Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Miltényi M, Tulassay T. Urinary calcium and oxalate excretion in healthy children and patients with hematuria, hypercalciuria and renal stones. *Pediatr Nephrol* 1994; **8**:C68 (Abstract).
- 17 García Nieto V, García Medina A, Lorenzo Sellares V. Hematuria and magnesium deficiency. *J Pediatr* 1984; **105**:1007.
- 18 Welch TR, Shely E, Restrepo de Rovetto C. Short-term experimental hypercalciuria does not produce hematuria in normal subjects. *Nephron* 1996; **73**:165-168.
- 19 Alon U, Warady BA, Hellerstein S. Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; **116**:103-105.
- 20 García Nieto V, Monge Zamorano M, Sánchez Almeida E, García García M, Castro Díaz D. Polaquiuria e hiper calciuria idiopática de la infancia. *Arch Esp de Urol* 1995; **48**:1017-1021.
- 21 Vachvanichsanong P, Malagon MC, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; **152**:1226-1228.

- 22 García Nieto V, Castro Díaz D, Gómez de la Rosa JL. Urodynamics and hypercalciuria. *J Pediatr* 1990; **117**:838.
- 23 Fivush B: Irritability and dysuria in infants with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**:262-263.
- 24 Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1987; **76**:271-278.
- 25 García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Rosa JL. Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. *Act Ped Esp* 1991; **49**:413-416.
- 26 Mateos Burguillo P, Rodríguez Rodríguez MC, Mateos Burguillo F, Vázquez López L, Gavián Rodríguez MD. Hipercalciuria idiopática como causa de dolor abdominal recurrente. *An Esp Pediatr* 1991; **35**(Supl.45):83 (Abstract).
- 27 García Nieto V, Monge Zamorano M, Chahin Haddad J, Cerrudo Hernández R, Cid Foix A. Cólicos del lactante e hipercalciuria. *Rev Esp Pediatr* 1994; **50**:108-110.
- 28 Valverde A. Litiasis metabólica infantil. *Rev Esp Pediatr* 1967; **23**:97-101.
- 29 Heiliczcer J, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Non calculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; **34**:711-718.
- 30 Ko CW, Kim SY, Koo JH. Increased urinary calcium excretion may contribute to the formation of calcium stone in children with urinary tract infection caused by E. coli. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**:1803 (Abstract).
- 31 Jung A, Kaminska A. Pre-Urolithiasis states in children with recurrent urinary tract infections. Proceedings of Sixth European Symposium on Urolithiasis. Estocolmo, 1995:74 (Abstract).
- 32 López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones CJ. Hipercalciuria. A possible cause of recurrent urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 1995; **9**:C52 (Abstract).
- 33 Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; **52**:134-142.
- 34 Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; **54**:387-400.
- 35 Pak CYC. Kidney stones: various forms and treatment. *Nephron* 1979; **23**:142-146.
- 36 Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; **311**:73-80.
- 37 Stapleton FB, Langman CB, Bittle J, Miller LA. Increased serum concentrations of 1,25(OH)₂ vitamin D in children with fasting hypercalciuria. *J Pediatr* 1987; **110**:234-237.
- 38 Veenhuizen L, Donckerwolcke R. Role of 1,25-Dihydroxyvitamin D production in idiopathic hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1991; **11**:69-73.
- 39 Barilla DE, Zerwekh JE, Pak CYC. A critical evaluation of the role of phosphate in the pathogenesis of absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1979; **2**:302-309.
- 40 Navarro JF, Teruel JL, Montalbán C, Gallego N, Ortuño J. Hypercalciuria secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrolyte Metab* 1994; **20**:255-258.
- 41 Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975; **292**:497-500.
- 42 Stapleton FB, Noe HN, Jerkins GR, Roy S III. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. *Pediatrics* 1982; **69**:594-597.
- 43 Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Breslau NA, McGuire J, Sakahee K, Bush S, Nicar M, Norman DA, Peter P. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: classification, clinical presentation, and diagnosis criteria. *Am J Med* 1980; **69**:19-28.
- 44 Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: a metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996; **97**:216-219.
- 45 García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, del Castillo N, Rivero A. Differences in renal handling of sodium after hyposaline loading between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention. Paris: Elsevier, 1997:99-100.
- 46 Brannan PG, Morawski S, Pak CYC, Fordtran JS: Selective jejunal hyperabsorption of calcium in absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1979; **66**:425-428.
- 47 Breslau N, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CYC. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-Dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:1446-1452.
- 48 Favus MJ, Mangelsdorf DJ, Tembe V, Coe BJ, Haussler MR. Evidence for in-vivo upregulation of the intestinal vitamin D receptor during dietary calcium restriction in the rat. *J Clin Invest* 1988; **82**:218-224.
- 49 Bushinsky DA, Favus MJ. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats. Inherited defect in intestinal calcium transport. *J Clin Invest* 1988; **82**:1585-1591.
- 50 Xiao-Qiang L, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993; **91**:661-667.
- 51 Krejs GJ, Nicar MJ, Zerwekh JE, Norman DA, Kane MG, Pak CYC. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on calcium and magnesium absorption in the healthy human jejunum and ileum. *Am J Med* 1983; **75**:973-976.
- 52 Hernández R, Núñez F, Fons J, Peris A, Brines J. Idiopathic hypercalciuria: effects of calcium load test on magnesuria. *Child Nephrol Urol* 1988; **9**:72-76.
- 53 Marangella M, Fruttero B, Bruno M, Linari F. Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. *Clin Sci* 1982; **63**:381-385.
- 54 Lindsjö M, Danielson G, Fellström B, Ljunghall S. Intestinal oxalate and calcium absorption in recurrent renal stone formers and healthy subjects. *Scand J Urol Nephrol* 1989; **23**:55-59.
- 55 Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria (A preliminary report). *Proc R Soc Med* 1953; **46**:1077-1081.
- 56 Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Mallette LE, Oren DA, Gertner JM, Kliger AS, Ellison AF. A consideration of the hormonal basis and phosphate leak hypothesis of absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; **58**:161-169.
- 57 Martínez ME, Salinas M, Miguel JL, Herrero E, Gómez P, García J, Sánchez-Sicilia L, Montero A. Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1985; **40**:446-450.
- 58 Radermacher L, Godon JP. Magnesium depletion in hypercalciuric renal stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**:34 (Abstract).
- 59 Mateos Antón F, García Puig J, Gaspar G, Muñoz Sanz A, Herrero E, Ramos T, Martínez ME, Gómez Mantilla JM. Renal handling of uric

- acid in patients with recurrent calcium nephrolithiasis and hyperuricosuria. *Nephron* 1984; **37**:123-127.
- 60 Greene ML, Marcus R, Aurbach GD, Kazam ES, Seegmiller JE. Hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Dalmatian dog mutation in man. *Am J Med* 1972; **53**:361-367.
 - 61 Sperling O, Weinberger A, Oliver I, Liberman UA, De Vries A. Hypouricemia, hypercalciuria, and decreased bone density: A hereditary syndrome. *Ann Intern Med* 1974; **80**:482-487.
 - 62 Uribarri J, Oh MS. Renal hypouricemia and absorptive hypercalciuria: A real syndrome. *Nephron* 1993; **63**:172-175.
 - 63 Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, Quintero M, García Pérez J. Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 1993; **13**:556-560.
 - 64 García Nieto V, Chahin Haddad J, León López C, Gallego Mora-Esperanza E, Macía Heras M, Méndez Pérez ML, García Pérez J. Estudio comparativo entre las pruebas con estímulo de bicarbonato y de acetazolamida en la determinación de la pCO₂ urinaria máxima. *Nefrología* 1993; **13** (Supl.1):92 (Abstract).
 - 65 Bonilla-Félix M, Villegas-Medina O, Vehaskari VM. Renal acidification in children with idiopathic hypercalciuria. *J Pediatr* 1994; **124**:529-534.
 - 66 Buckalew VM Jr, Purvis ML, Schulman MG, Herndon CN, Rudman D. Hereditary renal tubular acidosis. Report of a 64 member kindred with variable expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine* (Baltimore) 1974; **53**:229-254.
 - 67 Hamed IA, Czerwinski AW, Coats B, Kaufman C, Altmiller DH. Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1979; **67**:385-391.
 - 68 Gill JR, Bartter FC. On the impairment of renal concentration ability in prolonged hypercalciuria in man. *J Clin Invest* 1961; **40**:716-722.
 - 69 Backman U. Kidney function in recurrent renal stone formers. *Scand J Urol Nephrol* 1976; Suppl. **35**:4-32.
 - 70 Lau YK, Wasserstein AG, Westby GR, Bosanac P, Grabie M, Mitnick P, Slatopolsky E, Golfarb S, Agus ZS. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: resistance to phosphate administration. *Miner Electrolyte Metab* 1982; **7**:237-249.
 - 71 Colussi G, Surian M, De Ferrari ME, Pontoriero G, Rombolà G, Brando B, Malberti F, Cosci P, Aroldi A, Castelnovo C, Minetti L. Relationship between sodium intake, proximal tubular function and calcium excretion in normal subjects and in idiopathic hypercalciuria. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; **20**:455-459.
 - 72 Ortega R, Vázquez JJ, Suárez C, Montero A. Abnormal renal sodium handling in idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5**:652 (Abstract).
 - 73 Stapleton FB, Chesney RW, Behrmann AT, Miller LA. Increased urinary excretion of renal N-acetyl- β -glucosaminidase in hypercalciuria. *Am J Dis Child* 1985; **139**:950-952.
 - 74 Chahin J, García Nieto V, Muros M, León C, Torres Ramírez A, Gallego E, Méndez ML, García Pérez J. Urinary elimination of two indicators of renal proximal tubular lesions in adult hypercalciuria. *Kidney Int* 1991; **40**:354 (Abstract).
 - 75 Aladjem M, Modan M, Lusky A, Georgi R, Orda S, Eshkol A, Lotan D, Boichis H. Idiopathic hypercalciuria: A familial generalized renal hyperexcretory state. *Kidney Int* 1983; **24**:549-554.
 - 76 García-Nieto V, Monge M, Navarro-González JF, Chahin J, Rodrigo MD, Ferrández C. Differences in renal handling of water between children and adults with idiopathic hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention. Paris: Elsevier, 1997:106.
 - 77 Rodríguez-Soriano J, Ubetagoyena M, Vallo A. Renal potassium excretion is reduced in children with idiopathic hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1991; **17**:357-361.
 - 78 Laminski NA, Meyers AM, Sonnekus MI, Smyth AE. Prevalence of hypocitraturia and hypopyrophosphaturia in recurrent calcium stone formers: As isolated defects or associated with other metabolic abnormalities. *Nephron* 1990; **56**:379-386.
 - 79 Perrone HC, Toporovski J, Schor N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 1996; **10**:435-437.
 - 80 Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976; **10**:154-156.
 - 81 Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, Pak CYC. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979; **28**:1250-1254.
 - 82 Pietschmann F, Breslau NA, Pak CYC. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; **7**:1383-1388.
 - 83 Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe SA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994; **42**:175-182.
 - 84 Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **50**:654-658.
 - 85 Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989; **97**:309-316.
 - 86 Bordier P, Ryckewart A, Guerin J, Rasmussen H. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 1977; **63**:398-409.
 - 87 Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV, Hruska K. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**:138-145.
 - 88 Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodríguez MA, Paz-Martínez V, Martinis R. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996; **49**:244-250.
 - 89 Ghazali A, Fuentès V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M, Prin L, Fournier A. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:32-38.
 - 90 Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; **49**:1507-1518.
 - 91 Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983; **129**:421-426.
 - 92 Henríquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Increased urinary excretion of prostaglandin E₂ in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci* 1992; **83**:75-80.
 - 93 Vezzoli G, Reina MC, Zerbi S, Spaventa R, Soldati L, Cusi D, Bianchi G. (Ca⁺-Mg⁺⁺)ATPase and calcium influx in erythrocytes of patients with idiopathic hypercalciuria. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **217**:1099-1104.
 - 94 Worgall S, Manz F, Kleschin K, Feth F, Rascher W. Elevated urinary excretion of endothelin-like immunoreactivity in children with renal disease is related to urine flow rate. *Clin Nephrol* 1994; **41**:331-337.

- 95 Halabe A, Wong NL, Wong EF, Sutton RA. Atrial natriuretic factor levels in renal stone patients with idiopathic hypercalciuria and in healthy controls: the effect of an oral calcium load. *Metabolism* 1990; **39**:209-212.
- 96 Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CYC. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **55**:369-373.
- 97 Kleeman CR, Bohannon J, Bernstein D, Ling S, Maxwell MH. Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; **115**:29-32.
- 98 Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; **22**:292-296.
- 99 Natovitz J, Miller LA, Stapleton FB. Dietary sodium and the diagnosis of hypercalciuria. *Pediatr Res* 1992; **31**:331 (Abstract).
- 100 Hess B, Ackerman D, Essig M, Takkinen R, Jaeger PH. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:1916-1921.
- 101 Jaeger P. Genetic versus environmental factors in renal stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; **5**:342-346.
- 102 Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; **300**:337-340.
- 103 Favus MJ. Familial forms of hypercalciuria. *J Urol* 1989; **141**:719-722.
- 104 Goodman HO, Holmes RP, Assimos DG. Genetic factors in calcium oxalate stone disease. *J Urol* 1995; **153**:301-307.
- 105 García-Nieto V, Chahin J, Macía M, Velasco JL, Navarro JF. Comparative study of renal tubular function in children and adults diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 1997; **3**, Supl.1:S213 (Abstract).
- 106 Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporovski J, Marone M, Schor N. Bone effects of the treatment of children with absorptive hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**:C115 (Abstract).
- 107 García L, Bercowsky A, Caviedes N, Barrilla B, Carrona Y, Martinis R, Bellorin-Font E, Paz Martínez V, Weisinger JR. Comparación del contenido mineral óseo entre niños normales e hipercalciúricos. *Nefrología* 1992; **12**(Supl.2):39 (Abstract).
- 108 Langman CB. Children with genetic hypercalciuria exhibit thiazide-responsive osteopenia. *Pediatr Res* 1994; **35**:368 (Abstract).
- 109 García Nieto V, Navarro J, Ferrández C, Fernández-González JL, Rodrigo-Jiménez MD. Bone mineral content study in idiopathic hypercalciuria of childhood. *J Am Soc Nephrol* 1995; **6**:936 (Abstract).
- 110 Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentration in healthy men. *Kidney Int* 1983; **24**:555-560.
- 111 Roodman GD, Ibbotson KJ, MacDonald BR, Kuehl TJ, Mundy GR. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ causes formation of multinucleated cells with several osteoclast characteristics in cultures of primate marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**:8213-8217.
- 112 Raisz LG, Maina DM, Gworek SC, Dietrich JW, Canalis EM. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: inhibitory effects of 1-hydroxylated vitamin D metabolites. *Endocrinology* 1978; **102**:731-735.
- 113 Bataille P, Marié A, Ghazali A, Cohen Solal ME, Steiniche T, Brazier M, Gueris J, Sebert JL, Fournier A. Role of protein diet, parathyroid hormone and calcitriol in the bone turn-over changes of calcium stone formers with fasting hypercalciuria. En: Jungers P, Daudon M, eds. Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention. Paris: Elsevier, 1997:179-180.
- 114 Wachman A, Bernstein DS. Diet and osteoporosis. *Lancet* 1968; **1**:958-959.
- 115 Walker RM, Linkswiler HM. Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. *J Nutr* 1972; **102**:1297-1302.
- 116 Allen LH, Oddoye EA, Margen S. Protein induced hypercalciuria: a longer term study. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**:741-749.
- 117 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, Sebert JL. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; **39**:1193-1205.
- 118 Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity. *Am J Physiol* 1992; **262**:442-448.
- 119 Filipponi P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, Carloni C, Blass A, Morucci P, Hruska K, Avioli LV. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int* 1988; **43**:61-66.
- 120 Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970; **86**:1436-1440.
- 121 García-Nieto V, Chahin J, Fernández-González JL, Macía M, Gallego E, García-Pérez JJ, Torres A. Fasting idiopathic hypercalciuria is of resorptive origin. The role of increased PGE₂ levels. En: Tiselius HG, ed. Renal stones. Aspects on their formation, removal and prevention. Linköping: Akademytryck AB, 1995:119-120.