

**ARTÍCULO ORIGINAL****RIÑÓN EN ESPONJA Y LITIASIS RENAL***SPONGE KIDNEY AND RENAL LITHIASIS*

Francisco Rodolfo Spivacow, Elisa Elena del Valle, Roxana Martínez

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (2): 108-14

**RESUMEN**

**Introducción:** El riñón en esponja es una malformación renal, de los túbulos colectores, que se suele asociar a nefrocalcinosis o acidosis tubular distal. La asociación con la litiasis renal se observa entre un 4-20%. **Objetivo:** El objetivo de nuestro trabajo fue describir factores de riesgo bioquímicos para litiasis renales, en pacientes con riñón en esponja. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de corte, entre los años 2000 y 2017 en donde se estudiaron 37 pacientes con riñón en esponja y litiasis renal (26 mujeres y 11 hombres) de  $37.3 \pm 13.2$  años. El diagnóstico de riñón en esponja se hizo mediante urograma excretor. **Resultados:** Fue observada nefrocalcinosis en el 95%. El diagnóstico bioquímico más frecuente fue la hipercalciuria idiopática que como única y asociada alteración se observó en el 59.4%. La hiperuricosuria fue el segundo diagnóstico encontrado en el 32.4% (única y asociada) seguido por la hipocitraturia, hipomagnesuria y el pHu persistentemente ácido. En los hombres llamó la atención que un 46.2% no presentaron alteración bioquímica. **Conclusiones:** En conclusión se destaca la asociación relativamente frecuente de riñón en esponja y litiasis renal. La hipercalciuria idiopática fue la alteración metabólica más frecuente como causa de litogénesis, seguida por la hiperuricosuria, similar a lo descrito en la literatura, aunque en menor proporción.

Otras alteraciones, como la hipocitraturia, hipomagnesuria y pHu persistentemente ácido también deben ser consideradas en el estudio de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** riñón en esponja; litiasis renal; alteraciones bioquímicas; malformaciones renales

**ABSTRACT**

**Introduction:** Sponge kidney is a renal malformation of the collecting tubules, which is usually associated with nephrocalcinosis or distal tubular acidosis. The association with renal lithiasis is observed between 4-20%. **Objective:** The aim of our work was to describe the biochemical risk factors of renal lithiasis in patients with sponge kidney. **Methods:** A retrospective, observational, cross-sectional study was conducted between 2000 and 2017, in which 37 patients with sponge kidney and renal lithiasis (26 women and 11 men), aged  $37.3 \pm 13.2$  years, were studied. The diagnosis of sponge kidney was made by excretory urography. **Results:** Nephrocalcinosis was observed in 95% of patients. The most frequent biochemical diagnosis was idiopathic hypercalciuria, which was observed, as a single and associated alteration, in 59.4% of cases. Hyperuricosuria was the second diagnosis found in 32.4% (single and associated) followed by hypocitraturia, hypomagnesuria

and persistently acid pHu. Surprisingly, 46.2% of men presented no biochemical alteration.

**Conclusions:** Our findings highlight the relatively frequent association of sponge kidney and renal lithiasis. Idiopathic hypercalciuria was the most common metabolic alteration as the cause of lithogenesis, followed by hyperuricosuria, similar to that described in the literature, but to a lesser extent. Other alterations, such as hypocitraturia, hypomagnesuria and persistently acid pHu, should also be considered in the study of these patients.

**KEYWORDS:** sponge kidney; nephrolithiasis; biochemical alterations; kidney malformations

## INTRODUCCIÓN

El riñón en esponja medular, espongiosis renal o enfermedad de Cacchi-Ricci (RE), es una causa frecuente de litiasis renal, pero poco reconocida.<sup>(1)</sup> Se trata de una malformación renal, que generalmente se manifiesta por nefrocalcinosis y litiasis renal recurrente, aunque otros trastornos pueden estar presentes, como alteraciones en la acidificación y concentración renal y ectasias pre-caliciales.<sup>(2)</sup> La acidosis tubular distal incompleta (ARTd) es muy frecuente en pacientes con RE (33 a 40% de los casos).<sup>(3-4)</sup> La hipercalciuria idiopática se observa entre un 30-50%,<sup>(5)</sup> mientras que asociada con hypocitraturia y ARTd es más común en anomalías quísticas pre-caliciales de los conductos de Bellini que favorecen la producción de cálculos.<sup>(6)</sup> La presencia de hipercalciuria y ARTd pueden favorecer la pérdida de masa ósea.<sup>(8)</sup> La asociación de litiasis renal con RE varía entre 4% y 20% según distintas series.<sup>(7-8)</sup> El objetivo del siguiente trabajo es evaluar las alteraciones bioquímicas en pacientes con riñón en esponja.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de corte transversal, en donde se seleccionaron en forma retrospectiva de nuestra base de litiasis renal, del año 2000 a 2017, 37 pacientes con riñón en esponja. Todos fueron derivados para estudio

bioquímico de su nefrolitiasis. Se confirmó el diagnóstico de litiasis renal por la presencia de cálculos renales en radiografía, ecografía renal, urotomografía y/o eliminación espontánea o instrumental de los mismos. El diagnóstico de riñón en esponja se estableció por la presencia de imágenes típicas en el urograma excretor y/o en la urotomografía con contraste. Se consideró para el diagnóstico la presencia de ectasias papilares pre-caliciales, con imágenes en ribete en cepillo o estrías lineales, que se irradian hacia afuera desde algunos o todos los cálices, documentadas en imágenes tomadas al menos 10 minutos después de la inyección del medio de contraste, sin maniobras de compresión y sin signos de obstrucción. En placas ampliadas de las pirámides, también pueden estar presentes concreciones intraductales o imágenes algodonosas en los cálices en menor o mayor magnitud. Se incluyeron pacientes con compromiso de uno o ambos riñones. Definimos como nefrocalcinosis a la presencia de calcificaciones intrarrenales detectadas en estudios radiográficos.

Los pacientes fueron evaluados, como mínimo, un mes después de un episodio atribuido a litiasis renal y como máximo 12 meses después del mismo, en ausencia de infección u obstrucción urinaria. A todos los pacientes se los estudió con un protocolo ambulatorio para evaluación bioquímica de litiasis renal, siguiendo la dieta e ingesta de líquidos habituales. Se recolectaron dos orinas de 24 h (período A y B), que se mantuvieron refrigeradas en recipientes plásticos sin agregados de conservadores. Una fracción de la última orina del período "B" se recolectó en el laboratorio para determinar pH urinario (pHu) y análisis del sedimento. A continuación se extrae sangre en ayunas, se ingieren 300 ml de agua destilada y luego se recolecta orina de las 2 horas subsiguientes (período C). En todas las muestras, incluida la sangre y los tres períodos urinarios, las mediciones bioquímicas se realizaron con las siguientes técnicas: el calcio sérico, con un electrodo ion específico (ISE), mediante un analizador automatizado 6 Synchron CX3 (Beckman, Beckman Instruments, Inc. Brea,

California, USA). El mismo método se utilizó para el calcio urinario usando una alícuota acidificada. El calcio iónico fue medido con un electrodo de iones específico con el instrumento Roche Diagnóstico 4 AVL, sin corrección con el pH (valor normal 4.5-5.2 mg/dl). La creatinina sérica y urinaria se midió con el método de Jaffé y el fósforo (UV), en ambos casos usando un analizador automático Spectrum CCX (Abbot Labs USA). El magnesio urinario fue medido con un reactivo Synchron Systems (calmagita) con un analizador automatizado Synchron CX4. El sodio y el potasio, en sangre y orina se midieron con un analizador automatizado CX3. El ácido úrico, con alícuotas alcalinizadas para evitar la precipitación, con el método de la uricasa. El citrato en la orina mediante técnica enzimática utilizando reactivos de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, USA). El oxalato en orina, usando alícuotas acidificadas, fue medido por técnica enzimática (Trinity Biotech, Co. Bray, Wicklow, Irlanda). Un electrodo de pH se utilizó para medir el pHu en el período C. En caso de un pHu < 5.5, se repitió la medición, en una nueva muestra de orina para confirmar el pHu ácido. La cistina en la orina se determinó cualitativamente mediante la reacción de Brand y se cuantificó la misma cuando fue positiva. Dado que nuestro protocolo no incluye un estudio de acidificación tubular, el diagnóstico del mismo no se consideró en esta serie, aunque si se estableció durante el seguimiento de los pacientes. Con los valores obtenidos en 84 testigos normales de nuestras registros, sometidos a igual protocolo, definimos: hipercalciuria idiopática (HI) como la excreción de calcio superior a 300 y 220mg/día en hombres y mujeres respectivamente, o superior a 4mg/Kg de peso con normocalcemia y ausencia de otras causas de hipercalciuria. Hiperuricosuria (UO) como la excreción de más de 750 mg / 24 h y 700 mg / 24 h en hombres y mujeres respectivamente, o más de 600 mg/L de orina, hipomagnesuria (MG) a la excreción menor a 60 mg/24 h, hiperoxaluria (OX) a más de 45 mg/24 h, e hipocitraturia (CIT) a menos de 350 mg/24 h. El diagnóstico de “pHu persistentemente

ácido (UAU)” se estableció por la presencia de dos pHu < 5.5 y riesgo de cristalizar ácido úrico en estudio de saturación urinaria. Cistinuria (CIS) a la excreción de cistina > 250 mg/día. El bajo volumen urinario (BVU) fue considerado cuando la diuresis fue menor a 1000 ml/24 h. Se obtuvieron dos recolecciones consecutivas de orina para calcular un valor promedio, de cada determinación bioquímica, intentando reducir de esta forma algún sesgo. Los pacientes sin alteraciones bioquímicas definidas, fueron considerados como sin actividad metabólica (SAM). La pérdida renal de fosfato (PRP) fue definida por un fósforo sérico inferior a 2,8 mg/dl y un umbral renal (URP) inferior a 2,4 mg/dl, normalizado para una tasa de filtración glomerular estimada por el clearance de creatinina (TmPO<sub>4</sub>/GFR; rango normal 2.5-4.2 mg/dl). La saturación urinaria se calculó en la mayoría de los pacientes, con un programa computarizado (ACTILIT), que evalúa el riesgo relativo (RR) de cristalización de diferentes sales. De nuestros pacientes con litiasis renal y RE (37), determinamos la composición química utilizando el método colorimétrico (comparación visual) y en el 10% restante mediante cristalografía óptica con luz polarizada. Como criterio de exclusión consideramos a pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min, que presentaran infección urinaria en el momento del estudio o que estuvieran recibiendo medicación que pudiera afectar los resultados. Es de destacar que la edad considerada en esta serie, fue tomada en el momento del diagnóstico metabólico de la litiasis renal.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, para manejar sus datos, como es norma en nuestra institución.

El análisis estadístico utilizó la media y el desvío estándar para expresar la excreción de los diferentes analitos en la población de estudio. Se utilizaron frecuencias para expresar las alteraciones metabólicas. Los tests empleados fueron: T student o kruskal Wallis para comparación de medias y los tests de Chi cuadrado y de proporcionalidad. Se consideró una  $p < 0.05$  como

significativa: El programa estadístico utilizado fue el CSS 24: Software Statistica (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

### RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestran los datos demográficos totales (n=37) de pacientes con litiasis renal y espongiosis renal, divididos entre mujeres y hombres. Observamos un predominio de mujeres, relación 2.4:1, con edades similares entre los sexos y obviamente mayor altura, peso e IMC en los hombres. Macro o micro hematuria estuvo presente en 17 de los 37 pacientes (46%). Antecedente de infección urinaria se encontró en 22 pacientes (59.5%) sin diferencias entre mujeres y hombres. Antecedentes familiares de litiasis renal de primer grado (madre, padre, hermanos o hijos) estuvo presente en 13/24 (35%) y de segundo grado (abuelos, nietos, tíos, primos o sobrinos) en 1/34 (3%). Presentaron espongiosis renal bilateral 28/37 (75.7%) y unilateral 9/37 (24.3%). Nefrocalcinosis, presente en radiografías o tomografía computada y eventualmente en ultrasonografía fue observada en 35/37 pacientes (95%) con diferentes grados de severidad. Si descartamos la ecografía (como técnica poco específica) la nefrocalcinosis estuvo presente en el 59.5% (n=22). Hipertensión arterial se observó en 8/37 (22%). En 20 pacientes (54%) su pudo obtener la composición del cálculo. El oxalato de calcio correspondió a 16/20 pacientes (80%), ácido úrico a 2/20 (10%), fosfato de calcio a 1/20 (5%) e hidroxipatita + estruvita a 1/20 (5%).

**Tabla 1.** Parámetros demográficos de la población.

	Total de pacientes n = 37	Mujeres n = 26	Hombres n = 11
Edad (años)	37.3 ± 13.2	38.8 ± 11.9	33.8 ± 16
Peso (Kg)	67.9 ± 14.1	62.6 ± 12.5	80.2 ± 9.1
Talla (m)	1.66 ± 0.1	1.62 ± 0.0	1.75 ± 0.5
IMC (peso/Talla <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.3	23.8 ± 3.6	26 ± 1.8

En la **Tabla 2** se muestran los parámetros bioquímicos basales de los 37 pacientes, mientras que en la **Tabla 3** se exponen las alteraciones bioquímicas únicas, en el total de los pacientes y la **Tabla 4** muestran las alteraciones asociadas. Como se observa la HI es el diagnóstico más frecuente, representando como diagnóstico único o combinado el 59.4% del total.

**Tabla 2.** Parámetros bioquímicos basales en plasma.

Parámetros en sangre	RE/litiasis renal (n=37)
Creatinina (mg/dl)	0.91 ± 0.16
Calcemia (mg/dl)	9.6 ± 0.2
Calcio iónico (mg/dl)	4.6 ± 0.8
Fósforo (mg/dl)	3.6 ± 0.5
PTHi (pg/ml) n=25	46.9 ± 16
Uricemia (mg/dl)	4.5 ± 1.5
Sodio (mEq/l)	138 ± 14.3
Potasio (mEq/l)	4.2 ± 0.4

**Tabla 3.** Alteraciones metabólicas únicas en 37 pacientes con riñón en esponja y litiasis renal.

Diagnósticos bioquímicos	Nº pacientes	Porcentaje
HI	13	35.1
UO	3	8.1
CIT	2	5.4
MG	2	5.4
UAU	1	2.7

**Tabla 4.** Alteraciones metabólicas asociadas en 37 pacientes con riñón en esponja y litiasis renal.

Diagnósticos bioquímicos	Nº pacientes	Porcentaje
HI-UO	7	18.9
HI-CIT	1	2.7
HI-UAU	1	2.7
MG-UO	1	2.7
CIT-UO	1	2.7

La segunda alteración tanto única o como asociada fue la hiperuricosuria, presente en el 32.45%. La hipocitraturia, la hipomagnesuria y el pHu persistentemente ácido compartieron el 8.1% como alteración única o asociada. La hipomagnesuria la encontramos sólo en mujeres, mientras que la hiperuricosuria predominó en los hombres. Es de destacar que el bajo número de hombres dificultó la comparación de los géneros. Sin actividad metabólica (SAM) la observamos en 5 pacientes (13.5%). No se encontraron pacientes con bajo volumen urinario y el pHu promedio fue de  $5.9 \pm 0.5$ . El URP disminuido se observó en tres pacientes (8.1%) independiente de la alteración bioquímica que presentaban.

## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio retrospectivo fue evaluar las alteraciones metabólicas en pacientes con riñón en esponja y litiasis renal. El riñón en esponja, o ectasia precalicial canalicular, es un trastorno común, caracterizado por la dilatación tubular de los conductos colectores y formación de quistes confinados a las pirámides medulares especialmente en sus porciones internas<sup>8</sup>. En pacientes con litiasis renal la asociación con RE varía entre 4 y 20%,<sup>(7-8)</sup> mientras que en individuos sin litiasis renal oscila en el 2%.<sup>(9)</sup> Su patogenia es aún confusa y va desde alteraciones genéticas, hasta una condición adquirida secundaria a la obstrucción de los conductos colectores por cristales de calcio.<sup>(8)</sup> Algunos autores consideran, sin embargo, al RE como un trastorno congénito,<sup>(10-11)</sup> que podría ser el resultado de una disrupción en la interfaz del “mesénquima metanéfrico del brote ureteral” probablemente debido a mutaciones que causan enfermedades o polimorfismos específicos en los genes GDNF (*glial cell line derived neurotrophic factor*) y su receptor RET.<sup>(2,12-14)</sup> Finalmente el estudio de Fabris y Gambaro proporcionan una fuerte evidencia de que la agrupación familiar del RE es común, y tiene una herencia autosómica dominante con una penetrancia reducida y expresividad variable.<sup>(15)</sup>

La ectasia canalicular precalicial puede involucrar a una o más papilas renales, en uno o ambos riñones. La hipercalciuria idiopática, la hipocitraturia, un pH urinario relativamente elevado y la estasis urinaria en el conducto papilar dilatado, desencadenan la formación de cálculos de fosfato de calcio y/o de oxalato cálcico.<sup>(2)</sup> Las lesiones son bilaterales en el 70% de los casos<sup>(9)</sup> similar al 76% de lo hallado en nuestra serie. Se presenta en la misma proporción en ambos sexos<sup>2</sup> aunque en nuestra serie predominó claramente en las mujeres con una proporción 2.4:1. La edad al diagnóstico varía entre los 30-50 años<sup>8</sup>, que coincide con los  $37.3 \pm 13$  años de nuestros pacientes. Los cálculos renales que se observan en el RE son de oxalato y/o fosfato u otra sal de calcio<sup>9</sup>. Esto coincide con lo observado por nosotros, que en 17 de los 19 cálculos que se pudieron analizar, las sales de calcio representaron el 89% y sólo encontramos cálculos de ácido úrico en 2 pacientes (11%), con diagnósticos bioquímicos de UAU y UO. Historia familiar de litiasis renal, de primer y segundo grado la observamos en el 38% de nuestros pacientes, muy inferior al 68% descrito por Fabris et al.<sup>(6)</sup> en 65 pacientes con litiasis renal y RE. La presencia de hematuria (macro o micro) es relativamente frecuente,<sup>(11-12)</sup> nosotros la observamos en el 46% de los casos. La nefrocalcinosis también es común en el RE,<sup>(16)</sup> en nuestra serie la observamos en el 95% de los casos. Entre las alteraciones bioquímicas de litiasis renal, en nuestra serie predominó la hipercalciuria idiopática tanto en mujeres como en hombres, en valores similares a los descritos por Cameron et al.<sup>(17)</sup> (30-50%), y McPhail et al.<sup>(12)</sup> (58%) y claramente inferior al 100% descrito por Fabris et al.<sup>(7)</sup> Si bien se podría esperar una mayor presencia de hipercalciuria como causa de la precipitación de sales cálcicas, por deterioro de la reabsorción de calcio vinculada al daño sobre el túbulo colector, nuestros datos coinciden con los de otros autores<sup>(12,17)</sup> en el sentido que otras alteraciones bioquímicas podrían provocar la precipitación de cristales cálcicos como se observa en la hipocitraturia, la hiperuricosuria, la UAU o la hipomagnesuria, además de la hipercalciuria.

La segunda alteración que encontramos fue la hiperuricosuria (única o asociada), mientras que la hipocitraturia junto con la hipomagnesuria (dos inhibidores de la cristalización) estuvieron presentes en el 8.1% de los casos, siendo esta última solo presente en mujeres similar al descrito en otra serie.<sup>(12)</sup> El pHu persistentemente ácido, sólo lo observamos en el 5.4%, similar a los datos de Yagisawa et al.<sup>(18)</sup> Llamó la atención que en los hombres no se encontró alteración bioquímica en el 46.3% de los casos, que representó más del doble que en las mujeres (18.9%). Es importante remarcar que en los últimos años el urograma excretor (gold standard) para el diagnóstico del RE ha perdido vigencia, por lo cual ha disminuido marcadamente su diagnóstico, más teniendo en cuenta que la tomografía computada helicoidal, con contraste endovenoso, no siempre es solicitada en pacientes litíasicos y menos aún se solicitan placas ampliadas que pueden sugerir el diagnóstico.

Las limitaciones de nuestro estudio son el poco número de pacientes varones, que impidieron hacer una comparación más precisa con las mujeres, no incluir pacientes con acidosis túbulo renal distal, dado lo frecuente de su asociación con el RE y la litiasis renal. De los datos presentados podemos concluir que la asociación de riñón en esponja y litiasis renal es relativamente frecuente y ante la presencia de litiasis múltiple uni o bilateral, y/o la presencia de calcificaciones renales múltiples inespecíficas, en presencia de cólicos renales obligan a sospechar el diagnóstico. A diferencia de lo descrito en la literatura en nuestra serie predominaron las mujeres. La hipercalciuria idiopática fue la alteración bioquímica más frecuente, seguido por la hiperuricosuria y luego la hipocitraturia-hipomagnesuria. No tenemos explicación del porqué en la mitad de los hombres no se observó alteración bioquímica. Es importante resaltar que no siempre la hipercalciuria idiopática es la única alteración metabólica relacionada con el RE, por lo cual el estudio de otras alteraciones metabólicas debería ser considerado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no

poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Goldfarb DS. Evidence for inheritance of medullary sponge kidney. *Kidney Int.* 2013;83(2):193-6.
- 2) Fabris A, Anglani F, Lupo A, Gambaro G. Medullary sponge kidney: state of the art. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1111-9.
- 3) Higashihara E, Nutahara K, Tago K, Ueno A, Niiijima T. Medullary sponge kidney and renal acidification defect. *Kidney Int.* 1984;25(2):453-9.
- 4) Lahme S, Bichler K-H, Lang F, Feil G, Strohmaier WL, Radjiaipour M. Metabolic Evaluation of patients suffering from medullary sponge kidney. En: Eighth European Symposium on Urolithiasis, edited by Borghi L. Parma: Editoriale Bios, 1999, pp. 599-601.
- 5) Cameron S. Medullary sponge kidney. En: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Edited by Alex M. Davison, et al. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 2005, pp. 2495-2501.
- 6) Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A, et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1663-8.
- 7) Fabris A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Canciani C, Nouvenne A, et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1974-9.
- 8) Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, Bonfante L, D'Angelo A, Antonello A. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int.* 2006;69(4):663-70.
- 9) Torres VE, Grantham JJ. Cystic diseases of the kidney. En: *Brenner & Rector's the Kidney*. [Edited by] Maarten W. Taal, et al. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders, 2012, pp. 1655-7.
- 10) Goldman SH, Walker SR, Merigan TC Jr, Gardner KD Jr, Bull JM. Hereditary occurrence of cystic disease of the renal medulla. *N Engl J Med.* 1966;274(18):984-92.
- 11) Stratta P, Canavese C, Lazzarich E, Fenoglio R, Morellini V, Quaglia M, et al. Medullary sponge kidney. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):e87-8.
- 12) McPhail EF, Gettman MT, Patterson DE, Rangel LJ,

- Krambeck AE. Nephrolithiasis in medullary sponge kidney: evaluation of clinical and metabolic features. *Urology*. 2012;79(2):277-81.
- 13) Torregrossa R, Anglani F, Fabris A, Gozzini A, Tanini A, Del Prete D, et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1205-10.
- 14) Sariola H, Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 19):3855-62.
- 15) Fabris A, Lupo A, Ferraro PM, Anglani F, Pei Y, Danza FM, et al. Familial clustering of medullary sponge kidney is autosomal dominant with reduced penetrance and variable expressivity. *Kidney Int*. 2013;83(2):272-7.
- 16) Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol*. 2008;28(2):133-42.
- 17) Cameron S. Medullary sponge kidney. En: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Edited by Alex M. Davison, et al. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 2005, pp. 2495-2501.
- 18) Yagisawa T, Kobayashi C, Hayashi T, Yoshida A, Toma H. Contributory metabolic factors in the development of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(6):1140-3.

---

Recibido en su forma original: 3 de abril de 2019  
En su forma en corregida: 5 de mayo de 2019  
Aceptación final: 17 de mayo de 2019  
Dr. Francisco Rodolfo Spivacow  
Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM),  
Buenos Aires, Argentina  
e-mail: frspivacow@gmail.com