

Nefrocalcinosis

Dr. Federico Puga C.,¹ Sr. Andrés Bahamondes G.,² Sr. Jaime Ponjachik T.²

Nephrocalcinosis

Six infants with nephrocalcinosis (NC) diagnosed through pyelography and/or bidimensional echography are presented. In one case of Cacchi-Ricci disease the diagnosis of NC was an accidental finding. Three patients have NC secondary to renal tubular acidosis type I. These 4 patients have normal calcemia and their image studies have not changed in years. Two children had NC after vitamin D intoxication; they had hypercalcemia and calcium deposits were shown only by echography, disappearing within 3 to 4 months after withdrawal of the causal agent. (Key words: nephrocalcinosis, hypercalcemia, vitamin D overdose, Cacchi-Ricci disease, renal tubular acidosis).

Se denomina nefrocalcinosis la evidencia radiológica o ecográfica de depósito de Ca en el parénquima renal, reservándose la denominación de calcificaciones para el hallazgo microscópico en los tejidos y de litiasis para acumulaciones en la vía urinaria.

No encontramos referencia a la frecuencia clínica de depósitos de Ca en general, pero los estudios en autopsias los han demostrado en 8% de pacientes infantiles y entre el 5 y 25% de los adultos. Específicamente la nefrocalcinosis es un fenómeno extremadamente raro: se la ha encontrado en 7 de 1.418 autopsias en niños y 27 de 9.000 autopsias en adultos;¹ como depósito de

Ca renal, la litiasis es mucho más frecuente en la nefrocalcinosis.

En el niño existen muchas enfermedades que se asocian con nefrocalcinosis,^{2,3,4} siendo las más frecuentes en un paciente con depósitos calcáreos la acidosis tubular renal tipo I, la oxalosis y la intoxicación por vitamina D entre otras tantas causas encontradas por Royer en 15 años de observación.

La detección de nefrocalcinosis se hace por medios radiológicos y más recientemente ecográficos, dando imágenes inconfundibles que pueden ser focales o difusas y comprometen la corteza, la papila o ambas. La localización de las calcificaciones se relaciona con determinadas enfermedades y puede ser un signo de ayuda para el diagnóstico etiológico.⁵ La nefrocalcinosis puede

1. Médico Hospital Luis Calvo Mackenna.

2. Internos, Universidad de Chile.

encontrarse asociada a hipercalcemia, normocalcemia e hipercalcemia, así como con urolitiasis, con la que frecuentemente coinciden sus factores predisponentes. Estos elementos son orientadores en el diagnóstico diferencial de la causa de base.

Las manifestaciones clínicas dependen de la causa de la nefrocalcinosis, ya que ésta por sí misma puede ser asintomática y su hallazgo, radiológico o ecográfico, accidental. Lo mismo ocurre con el pronóstico, que puede ser extremadamente bueno o, por el contrario progresar hacia la insuficiencia renal crónica terminal.⁶

A continuación se describe un conjunto de pacientes con nefrocalcinosis, controlados en el Hospital Luis Calvo Mackenna confirmados radiológica y ecográficamente y se analiza su etiopatogenia.

Casos Clínicos

1. Lactante de sexo masculino de 8 meses en quien, a raíz de un episodio de invaginación intestinal se realizó una radiografía de abdomen simple donde se encontraron imágenes de calcificaciones en la zona de proyección renal. La pielografía de eliminación y la ecografía renal mostraron dilataciones canaliculares precalicarias, y calcificaciones difusas en zona medular, exclusivamente.

El pH de la sangre fue 7,5; CO₂ total 26 mOsm x l. pH en orina 5,5; creatinina plasmática 0,5 mg x dl; sodio 145 mEq x l; potasio 4,2 mEq x l y cloro 103 mEq x l; calcemia 8m⁹ mg x dl; fosfemia 4,5 mg x dl; oxaluria en 24 h 1,94 mg (normal < 12 mg x 24 h).

El paciente ha sufrido infecciones urinarias repetidas que han requerido tratamiento con nitrofurantoina. Por las imágenes radiológicas características y la ecografía, se hizo el diagnóstico de nefrocalcinosis por ectasia canalicular precalicaria (Cacchi-Ricci).

2. Preescolar de sexo femenino que tiene infecciones urinarias desde los 3 años, en control en Nefrología. A la edad de 5 años sufrió una fractura del fémur izquierdo que motivó una radiografía de pelvis, pesquiéndose raquitismo tardío. Calcemia 9,3 mg x dl; fosfemia 3,0 mg x dl, fosfatasa alcalina 38,3 U Bodansky; uremia y creatininemia normales; calciuria 22 mg en 24 h (1 mg x kg x día). A los 7 años se le administró vitamina D 600.000 unidades a pesar de tener calcemia y fosfemia en rangos normales. Por reiteradas infecciones urinarias se le efectuó pielografía de eliminación que mostró osteoporosis difusa del esqueleto y calcificaciones granulosas en ambas zonas renales. Se hizo el diagnóstico de nefrocalcinosis; el pH en orina fue de 6,51 con acidez titulable de 58,7. La prueba de

sobre carga con cloruro de amonio demostró acidosis tubular renal distal. Se inició tratamiento permanente con bicarbonato de sodio, el que ha sido mantenido desde 1975 hasta la fecha.

A la edad de 9 años se repitieron las pruebas funcionales tubulares encontrándose pH en orina 5,15, pH sanguíneo 7,25 y CO₂ total de 15,7 lo cual hizo concluir que se trataba de un caso de acidosis tubular renal tipo III (mixta).

3. Lactante de sexo femenino de 1 año 4 meses con acidosis tubular tipo I (acidosis metabólica prolongada con orina persistentemente alcalina), diabetes insípida nefrogénica y desnutrición calórica proteica grado III, detectada a los 2 meses de vida. Es mantenida en instituciones con grave retraso del desarrollo psicomotor. En su evolución destacaba hipokalemia de difícil manejo, requiriendo hasta 8 mEq x kg x día de potasio, megarecto con formación de coprolitos e infecciones urinarias. La cistografía reveló reflujo vesíco-ureteral bilateral y calcificaciones difusas en el área medular del riñón. La ecografía renal corroboró la nefrocalcinosis. A los 2 años y medio de edad la ecografía mostró persistencia del aumento de ecogenicidad.

4. Lactante de sexo masculino, desnutrido, ingresó al mes y medio de edad con antecedentes de haber sido prematuro adecuado para su edad gestacional. Se encontró acidosis metabólica descompensada con un pH sanguíneo de 6,97; CO₂ 5,3 mOsm x l; pH de orina 6,8. Con estos elementos se hizo el diagnóstico de acidosis tubular renal. Calcemia 9,1 mg x dl, fosfemia 5,5 mg x dl; fosfatasas alcalinas 6 U. Bodansky; creatininemia 0,5 mg x dl, kalemia 2,5 mEq x l. Mediante tratamiento con bicarbonato, 10 mEq x kg x día, dividido en 5 dosis diarias se corrigió el pH sanguíneo, manteniéndose la orina persistentemente con pH 6,4 a 6,7. La hipokalemia fue tratada con gluconato de potasio 3 mEq cada 12 h.

Reingresó a los 2 meses de edad por bronconeumonía, con un pH sanguíneo 7,12; CO₂ total 8,6 mOsm x l; sodio y potasio plasmáticos normales, cloro 125 mEq x l, y peso estacionario. Como la madre declaró haber cumplido con las indicaciones, se aumentó el aporte de bicarbonato. Al revisar nuevamente las placas anteriores se encontraron depósitos de Ca en la zona de proyección renal, en vista de lo cual se planteó que se trataba de acidosis tubular renal de tipo I, ahora el CO₂ total era 18,4 mOsm x l, el pH de orina 6,9, la reabsorción de bicarbonato 8,8%, la acidez titulable de 0 mEq/K, no había amino aciduria; calcemia 9,4 mg x dl, fósforo 5,2 mg x dl y calciuria de 24 h 1,2 mg x kg x 24 h, y relación calciuria/creatinina de 0,074 durante este estudio. La nueva radiografía de

abdomen simple y la ecografía mostraron lesiones típicas de nefrocalcinosis, ubicadas, exclusivamente en la papila, sin litiasis.

No habían antecedentes de uso de droga, excepto los antibióticos ni de nefropatía en la familia. Había recibido vitamina D, 600.000 U al mes y medio de edad. Fue dado de alta con el diagnóstico de acidosis tubular renal tipo I y nefrocalcinosis, con el tratamiento reseñado.

5. Lactante de 2 meses, sexo femenino, con peso estacionario, ingresó por diarrea aguda y fiebre. Una ecografía abdominal demostró nefrocalcinosis. Había recibido vitamina D₃ 600.000 U por vía oral 7 días antes del comienzo de sus molestias. La madre no recibió vitaminas durante el embarazo. En el examen físico había hipotonía moderada, deshidratación leve, palidez, y rechazaba los alimentos. Calcemia 12,5 mg x dl; calciuria 17 mg x kg x día; relación Ca/creatinina en orina: 1,16 (N ≤ 0,22); creatinemia 0,5 mg x dl, gases en sangre normales; pH sanguíneo 7,36, diuresis 5 ml x kg x h.

Se le indicó leche NAN® (contiene 340 mg de calcio por 100 g de polvo), prednisona 1 mg x kg x día dividida en 2 dosis y furosemida 1 mg x kg x día en una dosis diaria. La pielografía de eliminación no mostró signos de nefrocalcinosis. Treinta días después la relación Ca/Cr en orina era 0,56; calcemia 10,4 mg x dl. A los 3 meses de la enfermedad, la relación Cr/Cr en orina era normal como también la ecografía renal.

6. Lactante de 2 meses 3 días, sexo masculino, que consultó por letargo, rechazo del pecho y fiebre, coincidiendo con síntomas de infección respiratoria alta, siete días después de una dosis de 600.000 U de vitamina D, compuesto que se le había suministrado diariamente, en dosis de 600 U, entre los días 15 y 30 de vida. No mostraba evidencia de desnutrición, estaba hidratado, activo, recibía bien el pecho y subía de peso. Calcemia 14,5 mg x dl; creatinemia 0,40 mg x dl; pH urinario 6,5; calciuria 13 mg x kg x día; diuresis 5,1 ml x kg x h; pH y gases en sangre normales. La ecografía mostró depósitos ecogénitos en la médula de ambos riñones, dilatación discreta de la pelvis renal izquierda; la pielografía leve hidronefrosis derecha, sin calci-

ficaciones. Se inició tratamiento con NAN o pecho, prednisona 1 mg x kg en 2 dosis diarias y furosemida 1 mg x kg x día. La calcemia, después de 4 días de tratamiento, fue de 11,5 mg x dl. Después de una evolución buena, el niño fue dado de alta a los 8 días en condiciones normales con tratamiento y control ambulatorio. La ecografía renal, 4 meses después, reveló ecogenicidad aumentada en el riñón derecho, mientras el izquierdo es normal. La calcemia fue normal.

En la tabla se presenta una síntesis de los hechos de laboratorio más notables de éstos seis pacientes.

DISCUSION

El mecanismo básico por el cual se deposita el calcio en el organismo no está del todo aclarado, sin embargo, se identifican dos tipos de depósitos: los metastásicos (en tejido sano) y los distróficos (en tejido dañado).⁷

La forma distrófica corresponde a los depósitos que ocurren en tejidos necróticos desvitalizados. Como mecanismo se ha propuesto una reacción alcalina local producida por la necrosis asociada a desnaturalización proteica que a través de la exposición de grupos activos fijaría sales de fosfato y luego calcio.^{8,9} Esta modalidad se acompaña de concentraciones normales de calcio en la sangre y se ve en tuberculosis renal, intoxicación por cloruro de mercurio, rotura o infartos renales, riñón en esponja, corticoterapia en los primeros meses de vida, hipercalcemia idiopática (por ingesta materna de vitamina D durante el embarazo) pielonefritis crónica, uso de furosemida en recién nacidos, en algunos pacientes enfermedad de Bartter y en la enfermedad de Cacchi-Ricci.

En la forma metastásica el calcio se deposita en tejidos previamente sanos con o sin hipercalcemia. En el organismo estos depósitos se localizan con mayor frecuencia en los riñones, el pulmón y la mucosa gástrica, lo que sugiere que en estados de hipercalcemia la precipitación del calcio se ve favorecida en lugares en que se elimina ácido, donde el tejido se alcaliniza.

Entre los depósitos denominados metastásicos

Tabla
Exámenes de laboratorio en 6 casos de nefrocalcinosis

Caso	Sexo	Edad ¹	Ca: mg x dl	P: mg x dl	pH p ²	HCO ₃ mmol x l	Creat. mg x dl ³	Depósitos	Enfermedad base
1	M	8 m	8,9	4,5	7,5	26,0	0,5	medular	Cacchi-Ricci
2	F	7 a	9,3	3,0	7,25	15,7	0,8	medular	ATR ⁴ tipo III
3	F	1 a 4 m	-	-	-	-	N	medular	ATR tipo I
4	M	3 m	9,1	5,5	7,12	8,6	0,5	medular	ATR tipo I
5	F	2 m	12,5	-	7,36	N	0,5	medular	Hipervitaminosis D
6	M	2 m	14,5	-	N	N	0,4	medular	Hipervitaminosis D

(1) a: años; m: meses. (2) p: plasma. (3) Creat.: creatinina plasmática. (4) ATR: acidosis tubular renal.

están el hiperparatiroidismo, hipercalcemia, inmovilizaciones prolongadas, cáncer de compromiso óseo, hipervitaminosis D, síndrome de leche alcali, sarcoidosis, acidosis tubular renal tipo I.

La nefrocalcinosis es un signo raro de depósito de calcio en tejidos visibles a rayos X y ecografía. El hallazgo de calcificaciones es más frecuente en el estudio histológico renal que en el estudio radiológico.⁶

Tres de nuestros pacientes tienen diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR) tipo I, la que se cuenta entre las causas más frecuentes de nefrocalcinosis en la infancia.^{4,6}

Estos pacientes pueden ser asintomáticos y presentarse como hallazgo radiológico, como en el caso 1, o comenzar con los síntomas propios de la ATR (retardo del crecimiento, vómitos, acidosis metabólica, poliuria, deshidratación, raquitismo, debilidad muscular, litiasis renal) siendo la nefrocalcinosis detectada más tarde, como en el caso 4.

En ATR tipo I aparentemente se requiere, para que aparezca nefrocalcinosis, excreción exagerada de calcio urinario y además disminución del citrato de la orina, que actúa como quelante del calcio impidiendo su reabsorción.

El depósito de calcio comienza en la membrana basal de los túbulos colectores, por mecanismos que aún no están bien aclarados, luego se extiende al intersticio del epitelio por efecto de un proceso inflamatorio que rodea al depósito de calcio y lo hace crecer: su cicatrización posterior produce retracción de la papila y compromete también el glomérulo, explicando el compromiso progresivo de la función renal, causa de muerte en la mayoría de estos pacientes.

Nuestros pacientes con nefrocalcinosis han requerido terapia permanente alcalinizante y suplementación de potasio, con lo cual se han mantenido estables en su evolución; en el caso 2, de más larga observación, han ocurrido infecciones repetidas y litiasis de la vía urinaria, y los controles radiológicos no han mostrado regresión de la nefrocalcinosis, que es un fenómeno irreversible cuya terapia tiende más bien a reducir su progresión.

En el cuarto paciente se descartaron la ATR y la oxalosis correspondiendo la radiología y la ecografía a una ectasia canalicular precalicaria o enfermedad de Cacchi-Ricci,^{10,11} cuyo diagnóstico es accidental, carece de repercusión sobre la función renal y evoluciona con calcemia y fosfemia normales y leve aumento de uremia. Puede detectarse desde el lactante hasta los 80 años de edad y sus imágenes radiológicas parecen quistes pequeños (1 a 2 mm de diámetro) o estrías paralelas que siguen el eje de la papila. Los

estudios de anatomía patológica, raros en esta afección ya que su pronóstico es bueno, revelan microquistes localizados exclusivamente en las papilas, jamás en la corteza, a diferencia de otras enfermedades quísticas renales. El único problema en la evolución de este paciente fueron las infecciones urinarias repetidas que podrían ensombrecer el pronóstico de su función renal.

Se incluyen en esta serie 2 casos de nefrocalcinosis cuyas manifestaciones de hipercalcemia aparecieron poco después de recibir vitamina D₃; caracterizados por hipotonía, rechazo de alimentación, escasa actividad y pocas horas de vigilia. En ambos casos se trataba de lactantes del primer trimestre de vida que recibieron las vitaminas recomendadas por el programa de control del niño sano.

Uno de ellos (caso 6) previamente había recibido un preparado con vitamina D en dosis de 600 U x día. En ninguno de los casos la madre había recibido vitamina D durante el embarazo, lo que es importante para distinguir la hipercalcemia idiopática del recién nacido de la secundaria a la vitamina.

En ambos pacientes se demostró hipercalcemia e hipercalcemia, sin alteración del equilibrio ácido-base ni de la función renal, con lo que se descartaron otras nefropatías que conducen a la nefrocalcinosis, no así en el estudio pielográfico, lo que sugiere que la ultrasonografía sería útil más precozmente en el diagnóstico.

El tratamiento de la hipercalcemia, consiste en reducir la ingesta de Ca, no usar vitamina D; aumentar la calciuria mediante el furosemida o sobrecarga de sodio (que bloquearía la reabsorción de Ca tubular), y usar prednisona para disminuir la absorción intestinal de Ca.^{12,13}

La duración de estos tratamientos debe ser hasta normalizar el nivel de calcemia.

La ecografía de control a los 3 y 4 meses del comienzo de la enfermedad reveló mejoría total en uno y reducción de la ecogenicidad en el otro paciente por intoxicación por vitamina D. Esta regresión no ocurre en los pacientes con nefrocalcinosis secundaria a la ATR.

En la enfermedad de Cacchi-Ricci (caso 1) las imágenes de dilatación precalicaria son categóricas y sobre ellas se apoya el diagnóstico junto a la confirmación de ausencia de compromiso de la función renal.

El estudio de laboratorio de nefrocalcinosis debe estar orientado a buscar la afección de base; en la ATR deben evaluarse pH en sangre y orina, electrolitos plasmáticos, Ca y P sérico, fosfatasa alcalina, Ca urinario, creatinemia, nitrógeno ureico, sedimento urinario, urocultivo, acidez titulable. El diagnóstico debe ser confirmado con pruebas de sobrecarga ácida asociada a medicio-

nes de pH urinario.

La ultrasonografía ha contribuido en forma importante a la detección de nefrocalcinosis e incluso en el diagnóstico precoz de calcificaciones renales, basándose en la comparación de densidad ecogénica.⁵ En el riñón normal, la ecogenicidad de la médula es menor que la corteza; en la nefrocalcinosis medular va disminuyendo esta diferencia hasta hacerse las papilas francamente más ecogénicas y con sombra acústica en casos avanzados. En la nefrocalcinosis, propia de la oxalosis e hiperoxaluria así como en la nefrocalcinosis difusa, el diagnóstico debe basarse en la comparación de la ecogenicidad renal con el hígado, siendo este último más ecogénico en condiciones normales.

RESUMEN

Se define como nefrocalcinosis a los depósitos de calcio en el parénquima renal pesquisados por ecografía, radiografía o ambos, reservándose calcificaciones para el depósito microscópico. Esta afección es extremadamente rara. Se presentan 6 pacientes con nefrocalcinosis demostrada por eco y radiología en 4 y 2 por ecografía, coincidiendo estos últimos con los asociados a hipercalcemia. Se presentan 3 pacientes con ATR tipo I, uno por ectasia canalicular precaliciaria o enfermedad de Cacchi-Ricci y dos intoxicaciones por vitamina D. El tratamiento debe estar dirigido a la etiología ya sea ésta ATR o hipercalcemia. La enfermedad de Cacchi-Ricci no tiene tratamiento. El pronóstico estaría condicionado por la enfermedad base. Aparentemente la nefrocalcinosis radiológica es irreversible y puede progresar a la insuficiencia renal terminal, mientras que el hallazgo ecográfico puede remitir en los pa-

cientes con intoxicación por vitamina D.

REFERENCIAS

1. Royer P., Habib R., Mathieu H., Broyer M.: *Nephrologie Pédiatrique*. París, Flammarion Médecine-Sciences 1973; 315: 136-140.
2. Malek R.S.: Conditions associated with nephrocalcinosis. (In) Kelalis, P.P. & L.R. Kings, eds. *Clinical Pediatric Urology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1976; 886-887.
3. Chan J.C.M., Hirschman G.H.: Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in children. *Clin Pediatr* 1978; 17: 213-214.
4. Wenzl J.E., Burke E.C., Stickler G.B., Utz D.C.: Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children. *Pediatrics* 1968; 41: 57-61.
5. Rausch H.P., Hanefeld F., Kaufmann H.J. et al: Medullary nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH. *Radiology* 1984; 153: 105-107.
6. Mortensen J.D., Emmett J.: Nephrocalcinosis: a collective and clinicopathologic study. *J Urol* 1954; 71: 398-406.
7. Zollinger H.V.: Anatomía patológica II. Patología especial. Barcelona, Salvat, 1979; 85-87.
8. Zollinger H.V.: Anatomía patológica I. Patología general, Barcelona, Salvat, 1979; 92-94.
9. Robbins S.L.: *Basic Pathology*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1981; 25-26.
10. Antoine B., Anagnostopoulos T., Parienty R., Watchi J.M.: L'ectasie canaliculaire precalicielle (maladie de Cacchi- et Ricci, dite "rein en éponge"). (In) *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, París. Editions Médicales Flammarion 1963; 297: 79-100.
11. Patriquin H.R., O'Regan S.: Medullary Sponge Kidney in childhood. *AJR* 1985; 145: 315-319.
12. Goddman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a. ed. Buenos Aires, Panamericana 1986; 1441-1442.
13. *Nelson Textbook of Pediatrics*: R.E. Behrman R.E. & Vaughan V.C., eds. 12th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 1983; 185.