

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria: a propósito de un caso

Ramón Areses-Trapote¹, Juan A. López-García², Mercedes Ubetagoyena-Arrieta¹, Antxon Eizaguirre³, Raquel Sáez-Villaverde⁴

¹ Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

² Servicio de Urología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

⁴ Unidad de Genética. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa

Nefrología 2012;32(4):529-34

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11321

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un varón de 50 años de edad que consulta por presentar una enfermedad renal litiasica recidivante y una nefrocalcinosis. En la exploración clínica destacó una talla baja y un *genu varo* bilateral importante. Entre los datos bioquímicos se apreciaba una pérdida renal de fosfatos intensa con hipofosfatemia, una 25 OH vitamina D₃ normal, una 1,25 OH₂ vitamina D₃ elevada y una hipercalciuria. La hormona paratiroidea (PTHrP) se encontraba disminuida y en la ecografía renal se confirmó la existencia de una nefrocalcinosis bilateral grave, localizada en la médula renal. Además, se constató una insuficiencia renal crónica incipiente y una acidosis tubular renal incompleta, ambas secundarias a la nefrocalcinosis y no directamente relacionadas con la enfermedad basal. En el estudio molecular se encontró un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM_080877.2:c[448+5G>A]+[448+5G>A]). Sus tres hijos eran portadores de esta misma variante en heterocigosis y, aunque clínicamente estaban asintomáticos, dos de ellos tenían una hipercalciuria. Todos estos datos parecían indicar que el paciente presentaba un raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (HHRH), secundario a una alteración en el cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), localizado en el túbulo proximal. El HHRH se transmite de forma autosómica recesiva y es una forma muy rara de raquitismo hipofosfatémico. El diagnóstico y el tratamiento son fundamentales para evitar las secuelas óseas del raquitismo y la nefrocalcinosis. La distinción correcta con las otras formas de raquitismo hipofosfatémico tiene implicaciones en el tratamiento, ya que normalmente la administración aislada de suplementos de fósforo corrige todas las alteraciones clínicas y bioquímicas, excep-

to la pérdida de fosfato por la orina. El aporte exógeno de calcitriol, como se aconseja en otros raquitismos hipofosfatémicos, puede favorecer los depósitos renales de calcio y la aparición de nefrocalcinosis, así como empeorar su pronóstico.

Palabras clave: Raquitismo/osteomalacia. Hipofosfatemia. Hipercalciuria. Raquitismo hipofosfatémico. HHRH.

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report

ABSTRACT

We report a case of a male aged 50 years who consulted for renal disease recurrent lithiasis and nephrocalcinosis. The clinical examination showed external signs of rickets/osteomalacia and biochemical data as well as a severe loss of renal phosphate with hypophosphatemia, normal 25 OH vitamin D, high 1,25 OH vitamin D and hypercalciuria. Parathyroid hormone was low and renal ultrasound confirmed the existence of severe bilateral medullary nephrocalcinosis. They also found incipient chronic renal failure and incomplete renal tubular acidosis, both secondary to nephrocalcinosis and unrelated to the underlying disease. The molecular study found a change in homozygosity in intron 5 of gene *SLC34A3* (NM_080877.2:c[448 +5G>A] + [448 +5G>A]). His three children were carriers of the same variant in heterozygosity and although they were clinically asymptomatic two of them had hypercalciuria. All these data suggest that the patient had hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) secondary to an alteration in the sodium dependent phosphate cotransporter located in proximal tubule (NaPi-IIc). The HHRH is transmitted by autosomal recessive inheritance and is an extremely rare form of hypophospha-

Correspondencia: Ramón Areses Trapote
Sección de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Donostia, P.º Beguiristain s/n.
20014 San Sebastián-Donostia, Guipúzcoa.
ramon.aresestrapote@osakidetza.net
rareses@hotmail.com

caso clínico

temic rickets. The diagnosis and treatment are essential to prevent bone sequelae of rickets and nephrocalcinosis. A correct differential diagnosis with other forms of hypophosphatemic rickets has implications on the treatment, as the management based only on phosphorus supplementation usually corrects all clinical and biochemical abnormalities, except for the loss of phosphorus in the urine. The exogenous supply of calcitriol, as advised in other hypophosphatemic rickets, may induce renal calcium deposits and nephrocalcinosis and worsens the prognosis.

Keywords: *Rickets/osteomalacia. Hipofostatemia. Hipercalcemia. Hypophosphatemic rickets. HHRH.*

INTRODUCCIÓN

Existen varias formas de raquitismo hereditario hipofosfatémico asociado a una disminución de la reabsorción renal de fósforo¹⁻³. La mayoría de ellas se caracterizan por presentar una 1,25 OH₂ vitamina D₃ inapropiadamente normal o baja y una hipocalciuria, lo que indica que la anomalía subyacente que las produce altera el transporte renal de fósforo y la producción de calcitriol¹⁻³.

La forma más conocida y prevalente es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLRH), causado por mutaciones en el gen *PHEX*¹⁻³.

Hace aproximadamente 30 años se describió una variante muy poco frecuente, conocida con el nombre de raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (HHRH). Ésta, a diferencia de las otras formas de raquitismo hipofosfatémico, cursa con niveles elevados de 1,25 OH₂ vitamina D₃, hipercalcemia y una paratohormona (PTH) deprimida⁴⁻¹⁰.

En este estudio describimos un paciente varón adulto cuyas características fenotípicas y genéticas se corresponden con un HHRH.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 50 años de edad que fue valorado en el Servicio de Urología de nuestro hospital por presentar una enfermedad renal litiasica recidivante desde los 36 años de edad. En total, había formado 12 cálculos con expulsión espontánea del último cálculo unas semanas antes de acudir a nuestra unidad.

Antecedentes personales: Refiere que desde los primeros años de la vida presentaba una deformidad de las extremidades inferiores (EEII), con la pierna derecha arqueada hacia fuera y la izquierda hacia dentro, lo que le hacía deambular de una forma especial. Como no mejoraba, a los 13 años fue intervenido quirúrgicamente de ambas EEII, mejorando pos-

teriormente la deambulacion de forma aparente. En 1996 presentó una fractura múltiple en la extremidad inferior izquierda en relación con un accidente de coche, por lo que precisó varias intervenciones quirúrgicas. En la actualidad está pendiente de la colocación de una prótesis en la rodilla. Ha recibido tratamiento con calcio por vía oral durante muchos años. En los últimos meses le han detectado una hipertensión arterial que ha sido tratada primero con enalapril y posteriormente con amlodipino.

Antecedentes familiares: El paciente tiene dos hermanos y tres hijos (dos varones y una mujer), y todos están sanos, sin presentar alteraciones óseas. Sus padres ya fallecieron, pero sabe que su padre tenía una enfermedad renal litiasica recidivante, por lo que fue intervenido en varias ocasiones.

Exploración clínica: Peso: 67,2 kg. Talla: 148 cm. Baja estatura. *Genu varo* bilateral. El resto, sin hallazgos patológicos.

Exámenes complementarios: El estudio bioquímico sanguíneo basal realizado al paciente queda reflejado en la tabla 1. Además, presentaba una uremia de 55 mg/dl (valor de referencia [VR]: 10-50), un calcio iónico de 1,28 mmol/l (VR: 1,12-1,35) y una magnesemia de 1,8 mg/dl (VR: 1,59-2,5). En el estudio metabólico y de función renal realizado en orina de 24 horas presentaba: tasa de filtrado glomerular (GFR) discretamente disminuido de 74,43 ml/min/1,73 m²; una fosfatemia de 1195,28 mg/24 horas (VR: 795,6 ± 191); una reabsorción tubular de fosfatos (TRP) y una reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR (TP/GFR) muy disminuidos, de 51% (VR: 87,44 ± 5,50) y de 0,91 mg/dl (VR: 3,3 ± 0,3), respectivamente; una hipercalcemia

Tabla 1. Parámetros bioquímicos del paciente con HHRH

	Paciente	Valores de referencia
Creatininemia	1,66	0,7-1,2 mg/dl
GFR	74,43	> 90 (ml/min/1,73 m ²)
Calcemia	10,2	8,2-10,2 mg/dl
Fosforemia	1,8	2,5-4,5 mg/dl
Fosfatasas alcalinas	110	40-120 mU/ml
Calciuria	363	100-300 mg/24 horas
	5,40	< 4 mg/kg/24 horas
Fosfatemia	1195,28	795,6 ± 191 (mg/24 h)
TP/GFR	0,91	3,3 ± 0,3 mg/dl
PTHi	9,4	20-60 pg/ml
25 OH vitamina D ₃	17,8	10-40 ng/ml
1,25 OH ₂ vitamina D ₃	95	18-45 pg/ml

GFR: tasa de filtrado glomerular; HHRH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; PTHi: paratohormona intacta; TP/GFR: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR.

ria de 363 mg/dl (VR: 100-300), y una proteinuria leve glomerular $< 0,3$ g/24 horas. La β_2 -microglobulina y la α_1 -microglobulina en orina eran normales, lo que descartaba una proteinuria tubular. Los electrolitos séricos, el ácido úrico y el oxalato eran normales tanto en sangre como en orina. Nunca se detectó glucosuria. El estudio de aminoácidos en sangre y orina, el aclaramiento y la reabsorción tubular de cada uno de ellos eran normales. La bicarbonatemia realizada en sangre capilar era normal. El pH urinario era alcalino de forma repetida, y la citraturia se encontraba en el límite inferior de lo normal, siendo de 399 mg/24 horas (VR: > 320 mg/24 horas).

Con el fin de descartar una acidosis tubular renal incompleta, se practicó un test de acidificación tras sobrecarga oral de cloruro amónico según el protocolo descrito previamente¹¹. En el momento de máxima acidificación sanguínea, el pH urinario se mantuvo por encima de 5,5 (VR: $4,89 \pm 0,24$) y los niveles máximos de la acidez titulable, amonio y excreción neta de hidrogeniones, no alcanzaron los valores normales, siendo de $18,28 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ (VR: $43,12 \pm 10,21$), $19 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ (VR: $63,80 \pm 19,54$) y $36 \mu\text{Eq}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ (VR: $107,17 \pm 28,18$), respectivamente (patrón analítico de acidosis tubular renal distal incompleta). Se practicó una sobrecarga oral cálcica después de siete días de una dieta exenta de calcio y sal, según el protocolo ya descrito¹². Antes de la sobrecarga cálcica, estando en ayunas y tras la dieta hipocálcica, el cociente Calcio/Creatinina en orina de micción aislada era de 0,17 mg/mg. Tras la sobrecarga, dicho cociente se elevó por encima de lo normal, siendo de 0,23 mg/mg. La PTH intacta (PTHi) se mantuvo disminuida y la 1,25 OH vitamina D elevada (patrón analítico de hipercalciuria idiopática tipo III de Pak con absorción gastrointestinal de calcio aumentada y secundaria a una pérdida renal de fósforo). En el estudio radiológico realizado de forma repetida (radiografía simple de abdomen, ecografía renal y urografía intravenosa), presentaba una nefrocalcinosis medular bilateral muy importante.

Estudio genético: En el estudio molecular realizado al paciente (reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación bidireccional), se encontró un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM_080877.2:c.[448+5G>A]+[448+5G>A]). El análisis *in silico* no resolvió la benignidad o patogenicidad de la variante, por lo que se procedió a estudiar la segregación de ésta en sus tres hijos, mostrándose que los tres tenían el mismo cambio en el gen *SLC34A3* en heterocigosis (portadores). No se ha podido realizar el estudio del ARN mensajero (ARNm). El estudio metabólico y de función renal de los tres hijos era normal, salvo que los dos varones presentaban únicamente una hipercalciuria leve^{13,14}.

DISCUSIÓN

El HHRH fue descrito por primera vez en 1985 por Tieder et al. en una familia beduina, exponiendo los casos de seis

miembros afectados⁴. Se trata de un proceso muy poco frecuente que se transmite de forma autosómica recesiva y se manifiesta desde la niñez. Los pacientes con esta enfermedad presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. El cuadro se caracteriza por un raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico secundario a una exagerada pérdida renal de fosfato y a una elevación de la 1,25 OH₂ vitamina D₃ circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hipercalciuria, debido a un aumento de la absorción gastrointestinal de fósforo y calcio, con depresión de la función paratiroidea. Son precisamente la hipercalciuria y los niveles elevados de 1,25 OH₂ vitamina D₃ los que diferencian el HHRH de otras formas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico^{2,15,16}. Como consecuencia de la hipercalciuria, se puede originar una nefrocalcinosis o litiasis, así como una insuficiencia renal.

Recientemente se ha publicado que el HHRH (OMIM#241530) se debe a mutaciones en el gen *SLC34A3*, localizado en el locus cromosómico 9q34 que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), que se expresa en la membrana apical de las células tubulares proximales renales y que normalmente regula la reabsorción del fosfato filtrado, bajo el control de la PTH y del factor de crecimiento fibroblástico (FGF 23). Las mutaciones con pérdida de función descritas en este gen son la causa de la excreción aumentada de fosfato a nivel proximal, característica de la enfermedad^{2,10,13} pudiendo dar lugar a diferentes cambios fenotípicos (figura 1)^{17,18}.

En estudios realizados en pacientes con HHRH se ha descrito que simplemente con un suplemento de sales de fosfato por vía oral se pueden corregir todas las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas características del cuadro, excepto la pérdida renal excesiva de fosfato. Ello sugiere que la hipofosfatemia, en ausencia de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, desempeña un importante papel en el metabolismo óseo^{6,8}.

Por otro lado, puesto que la nefrocalcinosis probablemente está vinculada a la hipercalciuria, la administración de calcitriol, calcio o el incumplimiento del tratamiento con los suplementos de fósforo pueden favorecer los depósitos renales de calcio y ensombrecer el pronóstico en estos pacientes^{6,8}.

Actualmente se considera que existe un eje hueso-riñón en el que están implicados varios genes y mediante el cual se regula el metabolismo del fósforo y la mineralización de la matriz ósea. El principal exponente, entre otros, de este eje es el FGF23, la primera fosfatona que fue descubierta y que es producida por los osteocitos. El NaPi-IIc, junto a otras proteínas como PHEX, MEPE y DMP1, participa en la regulación de este eje (tabla 2)^{2,3,19,20}.

El paciente descrito en este trabajo reunía todas las características clínicas y analíticas compatibles con un HHRH. Al raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico y a la reabsorción

caso clínico

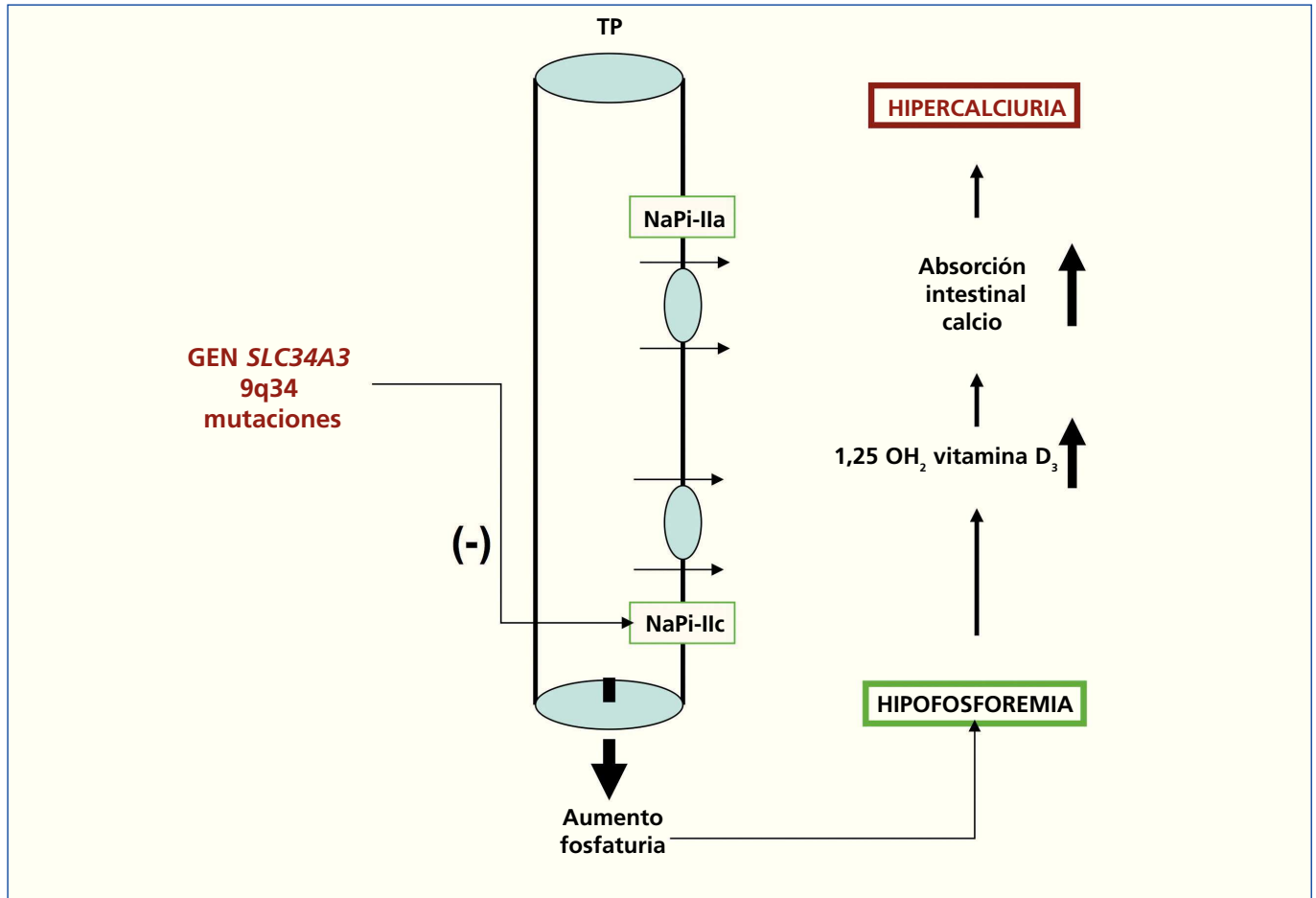


Figura 1. Representación esquemática de la reabsorción de fósforo en la membrana apical del túbulo proximal y las consecuencias bioquímicas de las mutaciones con pérdida de función en el gen *SLC34A3*.

tubular de fosfato disminuida se asociaban una elevación de la 1,25 OH₂ vitamina D₃ circulante y una hipercalcemia. Ello descartaba que se tratase de un XLRH, que es la forma más común de raquitismo hipofosfatémico familiar, que se debe a mu-

taciones inactivantes en el gen *PHEX* (OMIM#307800) y donde la PTH es normal y la 1,25 OH₂ vitamina D₃ anormalmente baja para los niveles de fosfemia^{3,15,20}. Por el mismo motivo, se podrían descartar también tres formas

Tabla 2. Tipos de raquitismos hipofosfatémicos, genes implicados y características bioquímicas de cada uno de ellos

Enfermedad	Gen implicado	Fosforemia	TP/GFR	Calciuria	PTH	1,25 OH	FGF 23
XLRH ^a	<i>PHEX</i>	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ADHR ^b	<i>FGF23</i>	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ARHR ^c	<i>DMP1</i>	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Normal o Elevado
HHRH ^d	<i>SLC34A3</i>	Disminuida	Disminuida	Elevada	Disminuida	Elevada	Normal o Disminuido
TIO ^e	Adquirido	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Elevado

^a Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. ^b Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. ^c Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo. ^d Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia. ^e Raquitismo hipofosfatémico inducido por tumores.

TP/GFR: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR.

PTH: Paratohormona; GFR: tasa de filtrado glomerular

más de raquitismo hipofosfatémico: la hipofosfatemia tumor-inducida, que es secundaria a diversas fosfatonasas secretadas por tumores benignos de origen mesenquimal (sFRP-4, MEPE, FGF-7)²⁰; el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, que es una forma de raquitismo hipofosfatémico muy rara con penetrancia variable, que bioquímicamente es igual al XLRH y que se debe a mutaciones en el gen codificador del *FGF 23* (OMIM#193100)²¹, y el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (OMIM#241520), causado por mutaciones en el gen *DMPI*²⁰. Por último, la ausencia de una proteinuria tubular descartaba también la enfermedad de Dent, caracterizada por ser una enfermedad hereditaria, transmitida de forma ligada al cromosoma X y causada por mutaciones en el gen *CLCN5* que codifica el intercambiador electrogénico Cl/H⁺, que pertenece a la familia de los canales/transportadores de iones cloruro, que se expresan en los endosomas del epitelio tubular proximal y que cursan también con hipercalcemia (tabla 2)²².

Nuestro paciente presentaba una acidosis tubular renal incompleta, reflejada claramente en el test de acidificación. Es conocida la existencia de una disfunción en la capacidad de acidificación renal en los pacientes con hipercalcemia y nefrocalcinosis, considerándose que esta última sería la causante de la acidosis. La insuficiencia renal presente en nuestro paciente igualmente era secundaria a la nefrocalcinosis, sin estar directamente relacionada con la propia enfermedad original²³⁻²⁵.

El estudio molecular constató un cambio en homocigosis en el intrón 5 del gen *SLC34A3* (NM_080877.2:c[448+5G>A]+[448+5G>A]). El hecho de que los tres hijos sanos del paciente presentasen la misma variación de secuencia en el gen *SLC34A3* en heterocigosis y que los dos varones presentaran una hipercalcemia iría a favor de que la alteración genética detectada fuera la causante del raquitismo hipofosfatémico. Recientemente se ha descrito una mutación localizada también en el intrón 5 (NM_080877.2:c.448+1G>A), muy próxima a la variante encontrada en nuestro paciente¹⁷.

En conclusión, presentamos un paciente con un raquitismo hipofosfatémico que, por los síntomas clínicos, los signos bioquímicos y el estudio genético, es compatible con HHRH. El diagnóstico y tratamiento precoz en estos pacientes es fundamental para evitar las secuelas óseas del raquitismo y la nefrocalcinosis. La distinción correcta con las otras formas de raquitismo hipofosfatémico tiene implicaciones en el tratamiento, ya que normalmente la administración aislada de suplementos de fósforo corrige todas las alteraciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad, excepto la pérdida de fósforo por la orina. El aporte exógeno de calcitriol, como se aconseja en otros raquitismos hipofosfatémicos, puede favorecer los depósitos renales de calcio y la aparición de la nefrocalcinosis, así como empeorar su pronóstico.

Estudio molecular realizado en el Institut für Humangenetik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Direktor: Univ. Prof. Med. Th. Meitinger POLIKLINIK.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sermet-Gaudelus I, Garabédian M, Dechaux M, Lenoir G, Rey J, Tieder M. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia: Report of a new kindred. *Nephron* 2001;88:83-6.
- Negri AL. Hereditary hypophosphatemias: New genes in the bone-kidney axis. *Nephrology* 2007;12:317-20.
- Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1203-10.
- Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia. *N Engl J Med* 1985;312:611-7.
- Tieder M, Modai D, Shaked U, Samuel R, Arie R, Halabe A, et al. Idiopathic hypercalcemia and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 1987;316:125-9.
- Tieder M, Arie R, Bab I, Liberman UA. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia: implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron* 1992;62:176-81.
- Nishiyama S, Inoue F, Matsudo I. A single case of hypophosphatemic rickets with hypercalcemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:826-9.
- Chen C, Carpenter T, Steg N, Baron R, Anast C. Hypercalcemic hypophosphatemic rickets, mineral balance, bone histomorphometry, and therapeutic implications of hypercalcemia. *Pediatrics* 1989;84:276-80.
- Navarro JF, Teruel JL, Montalban C, Gallego N, Ortuno J. Hypercalcemia secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:255-8.
- Mejía-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E, Pérez-Menéndez TM, Santos F. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1.
- Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, et al. Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 1993;XIII:556-60.
- Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalcemias. *N Engl J Med* 1975;292:497-500.
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia is caused by

- mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006;78:193-201.
14. Bergwitz C, Roslin N, Tieder M, Loredó-Osti C, Bastepe M, Abu-Zahra H, et al. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPiIIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):179-92.
 15. Santos F, Amil B, Chan JCM. Síndromes hipofosfatémicos. García Nieto V & Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. p. 161-79.
 16. Yamamoto T, Michigami T, Aranami F, Segawa H, Yoh K, Nakajima S, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function. *J Bone Miner Metab* 2007;25:407-13.
 17. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G, Rasouli M, Estrada E. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis-identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet A* 2011;155A:626-33.
 18. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentación as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4433-8.
 19. Shiavi SC, Kurman R. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1-14.
 20. Alon US. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr* 2011;170:545-54.
 21. The ADHR consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
 22. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;57:787-93.
 23. García Nieto V, Monge M, Hernández L, Callejón A, Yanes MI, García VE. Estudio de la capacidad de acidificación renal en los niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. *Nefrología* 2003;23:219-24.
 24. Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A. renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1990;4:268-75.
 25. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1996;97:91-3.