

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE ECUADOR



**Pontificia Universidad
Católica del Ecuador**

FACULTAD DE MEDICINA

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO
MEDICO CIRUJANO**

**ESTUDIO DE CASO CLINICO: "XANTINURIA TIPO 2 EN
PACIENTE PEDIATRICO ATENDIDO EN UNA CLINICA
PRIVADA 2021-2022"**

Autora: Odalys Camila Tingo Tenemaza

Director de tesis: Dr. Junio Rafael Gahona Villegas

Quito 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, pero sobre todo a mis padres quien me han apoyado en cada paso para lograr esta nueva meta, de igual manera al doctor Junior Gahona por permitirme formar parte de este gran proyecto, así como en la actualización médica para el país.

DEDICATORIA

*El presente trabajo está dedicado a mis padres Sandra y Victor; quienes a través de su ejemplo día a día han logrado sembrar en mí, la disciplina, el esfuerzo y la responsabilidad.
Y a mi abuelito Nelson por sus enseñanzas de humildad y amor sincero.*

TABLA DE CONTENIDO

<i>CAPITULO I</i>	8
1.1 Título:	8
1.2 Autora.....	8
1.3 Resumen.....	8
1.4 Objetivo:	8
1. 8 Abstract	9
1.9 Key words:	9
1. 10 INTRODUCCION.....	10
<i>CAPITULO II</i>	11
2.1 MARCO TEORICO.....	11
<i>CAPITULO III</i>	16
3.1 Descripción del Caso Clínico	16
<i>ANALISIS DEL CASO CLINICO</i>	24
<i>DISCUSION</i>	26
<i>CONCLUSIONES</i>	27
<i>ANEXOS</i>	28
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	30

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ITUS: Infecciones del tracto urinario

MOCOS: Cofactor Sulfurasa de molibdeno

DMSA: ácido dimercaptosuccínico

DTPA: ácido dietil-triamino-pentacético

MAG3: mercapto-acetil-triglicina

MOCS1: Molibdeno cofactor biosíntesis proteína 1

MOCS 2: Molibdeno cofactor biosíntesis proteína 2

EMO: Examen elemental y microscópico de orina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascada de síntesis de ácido úrico

Figura 2. Funcionalidad de riñones. Renograma

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Examen elemental y microscópico de orina (18-SEP-2019)
- Tabla 2. Examen elemental y microscópico de orina (27-FEB-2021)
- Tabla 3. Examen elemental y microscópico de orina (28-JUN-2021)
- Tabla 4. Examen elemental y microscópico de orina (20-AGO-2021)
- Tabla 5. Examen elemental y microscópico de orina (24-ENE-2022)
- Tabla 6. Examen elemental y microscópico de orina (08-FEB-2022)
- Tabla 7. Examen elemental y microscópico de orina (01-ABR-2022)
- Tabla 8. Resultados de ácido úrico en orina

CAPITULO I

1.1 Título: "Xantinuria tipo 2 en paciente pediátrico, atendido en una clínica privada 2021-2022. Estudio de Caso"

1.2 Autora

Srta. Odalys Camila Tingo Tenemaza

1.3 Resumen

La Xantinuria tipo 2, es una patología poco frecuente a nivel regional, ya que su mayor incidencia está dada en países Mediterráneos, es decir su descripción e información científica a nivel Sudamericano es casi nula, así como sucede en nuestro país. Descrita como una patología rara de orden genético, caracterizada por la deficiencia de las enzimas xantina deshidrogenasa y aldehído oxidasa, conllevando a cálculos renales frecuentes, así como la deficiencia de ácido úrico y por ende infecciones del tracto urinario a repetición.

El diagnóstico de la patología se puede realizar a través de la medición de niveles de xantina e hipoxantina en orina, examen de laboratorio de difícil acceso en nuestra región, por ende se buscará signos de alarma, antecedentes patológicos tales como la formación de litios a repetición, ITUs recurrentes, orinal color naranja y/o afectación renal, pero para su correspondiente clasificación como tipo 2 es necesario la titulación genética de la mutación de xantina deshidrogenasa o del gen MOCOS.

No existe un tratamiento específico para este defecto genético, sin embargo su objetivo principal será evitar la formación de cálculos, ya sea a través de la dilución urinaria, alcalinización de la misma y disminuir el consumo de alimentos altos en contenido de purinas en la dieta, con lo cual se busca prevenir el daño renal a futuro.

Es fundamental un seguimiento continuo para la evaluación de la funcionalidad renal, así como prevención de complicaciones, con las recomendaciones y seguimiento mencionados, los pacientes llevarán una vida relativamente normal con un buen pronóstico a largo tiempo.

1.4 Objetivo:

Describir las características clínicas, la fisiopatología, los estudios complementarios, el manejo integral y el pronóstico del paciente pediátrico con la patología Xantinuria tipo 2

1.5 Materiales y métodos:

Estudio de caso. Se realizó la revisión de la historia clínica, así como de los estudios realizados tanto de imagen como laboratorio para el diagnóstico, y correcto tratamiento.

1.6 Plan de análisis: Se analizó de manera integral el caso clínico de un paciente pediátrico de 4 años, pre-escolar, que desde los 15 días de vida presenta irregularidades en la orina, evidenciándose como orina color naranja en el pañal, se realiza el estudio urinario donde se evidencia proteinuria presente, sin profundización en el análisis de caso. Al año y cinco meses, el paciente se presenta con dolor abdominal y alza térmica

cuantificada, se descartan infecciones a nivel respiratorio, digestivo y hematológico, se vuelve a presentar proteinuria y se realiza un eco de control renal donde se evidencia hidronefrosis grado 4 en riñón izquierdo, a continuación se realiza una Gammagrafia renal con Mag 3 donde se evidencia una funcionalidad del 12% del riñón izquierdo, así como torcedura de uréter del mismo riñón mencionado, por ende se decide la reconstrucción del mismo. Posterior, se realiza el estudio de caso con evidencia de hipouricemia, y consiguiente el estudio genético donde se evidencia alteración cromosómica 18q12.2, llegando al diagnóstico de Xantinuria tipo 2.

1.7 Palabras claves: Xantinuria, hipouricemia, nefrolitiasis, infección de vías urinarias a repetición, insuficiencia renal

1.8 Abstract

Xanthinuria type 2, is a rare pathology at the regional level since its highest incidence is given in Mediterranean countries, its description and scientific information in South America is almost nil, as it happens in our country. Described as a rare pathology of genetic order, characterized by the deficiency of xanthine dehydrogenase and aldehyde oxidase enzymes, leading to frequent kidney stones, as well as uric acid deficiency and therefore recurrent urinary tract infections.

The diagnosis of the pathology can be made through the measurement of xanthine and hypoxanthine levels in urine, a test that is difficult to access in our region, therefore alarm signs will be sought, pathological history such as repeated lithium formation, recurrent UTIs , orange urine and kidney involvement, but for its corresponding classification as type 2, genetic titration of the xanthine dehydrogenase mutation or the MOCOS gene is necessary.

There is no specific treatment for this genetic defect, however its main objective will be to prevent the formation of stones, either through urinary dilution, alkalinization of the same and reduce the consumption of foods high in purine content in the diet, which will also seek to prevent kidney damage in the future.

Continuous follow-up is essential for the evaluation of renal functionality, as well as the prevention of complications. With the aforementioned recommendations and follow-up, patients will lead a relatively normal life with a good long-term prognosis.

1.9 Key words:

Xanthinuria, hypouricemia, nephrolithiasis, recurrent urinary tract infection, renal failure

1. 10 INTRODUCCION

El presente estudio de caso se refiere a la patología conocida como Xantinuria tipo 2, de origen hereditario más específico autosómico recesivo, es poco frecuente y su aparición es más común en países mediterráneos; es decir la notificación de casos en Sudamérica y en nuestro país es casi nula, en la búsqueda de bibliografía no existen datos oficiales, ni referenciales.

El caso clínico por presentarse se trata de un paciente pediátrico pre-escolar masculino, sin antecedentes de importancia pre-natales y natales, donde se ha evidenciado infecciones del tracto urinario recurrentes y litiasis renal resueltas, con lo cual se inicia la investigación del caso a través del estudio biomolecular, de forma cuantitativa se evidencia la existencia de Xantinuria tipo 2 con la identificación del gen mutante.

La importancia del estudio de caso recae sobre la falta de bibliografía nacional, así como el correcto estudio genético por parte de nefrología pediátrica, es decir investigar la causa de litiasis renal en pediatría de una forma profunda, esta descripción de caso clínica será una guía para conocimiento en el ámbito de la salud nacional y regional.

La característica principal es dada por una deficiencia de xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa, generando así la falta de producción de ácido úrico y por ende una hipouricemia, con resultado en nefrolitiasis por xantinas, cálculos en formación continua sin un tratamiento o seguimiento adecuado.

Para analizar la patología mencionada, es fundamental el detalle del caso clínico, así como la evidencia de laboratorio e imagen que confirman niveles de ácido úrico sumamente bajos, es decir inferiores a 2mg/dL, así como evidenciar litios tempranos. Se generará una investigación global actualizada complementando con el estudio de caso pediátrico, a través de su análisis, concluyendo el tratamiento adecuado, así como el pronóstico.

CAPITULO II

2.1 MARCO TEORICO

La Xantinuria tipo 2 es un desorden genético de origen hereditario recesivo, donde se ve alterado el metabolismo de las purinas en sus dos últimos pasos para generar ácido úrico; es decir no se llega a este producto final, que se describe en los párrafos subsiguientes. No existen datos confirmados de la incidencia a nivel nacional de la patología, además cabe recalcar que no existen datos oficiales de casos clínicos descritos en el país, a nivel mundial se estima que conjunto a la enfermedad de Xantinuria tipo 1 tiene una incidencia de 1 en 69 000 casos, número que no se puede definir como certero por la falta de síntomas en la mayoría de los pacientes.

Clínicamente no es posible diferenciar entre las enfermedades de Xantinuria tipo 1 y 2, el tipo 1 se debe al déficit de xantina oxidoreductasa o conocida también como forma aislada, cromosómicamente se detectará en la localización denominada 2p23.1, siendo un gen con proteína conocida; si a este déficit se une el aldehído oxidasa será titulada como Xantinuria tipo 2, es decir para poder determinar específicamente la patología, es necesario el estudio molecular, a través de la codificación de genes en el paciente. En el caso del tipo 2, este puede darse por alteración genética en el Cofactor sulfurasa de molibdeno o su diminutivo más conocido como MOCOS, un tipo de gen con proteína conocida, con localización cromosómica 18q12.2

Sus características principales se deben a la deficiencia tanto de xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa, productos fundamentales en el metabolismo del ácido úrico. Descrito posteriormente. Dada esta falta del producto mencionado, se generará una hipouricemia metabólica, determinada en el laboratorio como cifras inferiores o iguales a 2.0mg/dL, o tituladas también como no detectables.

Para poder comprender de una manera más clave la afectación metabólica de la Xantinuria tipo 2, es necesario conocer el metabolismo del ácido úrico, desde su origen a través de las purinas. Se iniciará a través del monofosfato de adenosina, desde aquí podrá haber dos caminos. El primero en la eliminación del grupo amino por desaminasa para sintetizar inosina monofostato, posteriormente se dará una desfosforilación con nucleótido para generar inosina, o para formarse una adenosina eliminando el grupo fosfato y con la ayuda de desaminación formando de igual manera la inosina. Trabajando con la otra purina desde la nucleotidasa, el monofosfato de guanina se convertirá en guanina.

Ambos nucleósidos se transformarán en bases púricas, siendo estas hipoxantina y guanina; dado por purinonucleósido fosforilasa. Posteriormente se dará la oxidación tanto de la xantina por la xantina oxidasa, mientras la guanina se desamina por la guanina desminasa para igualmente formar xantina, este producto como último paso se oxidará nuevamente por la xantina oxidasa, obteniéndose el ácido úrico.

Cabe recalcar que menos del 50% de los pediátricos no generaran cálculos, por lo cual no se debe encuadrar la litiasis renal como un régimen de diagnóstico. En casos pediátricos con presencia de litiasis renal el cuadro clínico será enfatizado por el dolor abdominal del niño, puede ser abdominal, difuso o lumbar, acompañado de hematuria, vómitos, disuria y urgencia miccional, se puede sumar además fiebre en casos de infección del tracto urinario.

Es indiscutible que tras infecciones del tracto urinario a repetición y sin un estudio adecuado de la patología en edad pediátrica se debe valorar el funcionamiento renal para este objetivo se utiliza la medicina nuclear, dependiendo del diagnóstico a descartarse, así como, si deseamos valorar un episodio agudo como pielonefritis, malformaciones congénitas o cicatrices renales lo recomendado es realizar una gammagrafía renal con el ácido dimercaptosuccínico o DMSA, este tiene la capacidad de generar una alta concentración en la corteza renal, es decir permite observar las alteraciones en el parénquima, forma y situación.

Por otra parte se cuenta con el renograma en el cual se puede utilizar radiotrazadores glomerulares como el ^{99m}Tc -ácido dietil-triamino-pentacético (DTPA), o tubulares como el ^{99m}Tc -mercapto-acetil-triglicina (MAG3), este último es el indicado actualmente como primera elección ya que cuenta con una extracción plasmática renal del 54% de forma constante. Se obtendrán imágenes desde la gammacámara de forma secuencial, así como trazos de curvas respecto al funcionamiento, llegando a un análisis de la perfusión renal; consiguiente se administrará furosemida para la inducción de orina, con el fin de diferenciar una posible dilatación con o sin obstrucción, es decir valora la reperfundión funcional.

Y por último se cuenta con la cistogammagrafía, procedimiento que está indicado para control y seguimiento en pacientes pediátrico con antecedente de reflujo vesicoureteral, se puede realizar de manera directa a través de la vejiga o indirecta a través de la administración endovenosa del radiofármaco.

Como ayudantes de diagnóstico tenemos la imagen del cálculo, en el caso de la hipoxantinuria tipo 2 la radiografía es innecesaria, ya que el contenido de xantina no se radiopaca en la imagen, por lo que será viable el uso de ecografía renal como primer paso en caso de sospecha clínica; sin embargo, cuenta con puntos negativos como el factor de ser operador dependiente y que no detecta cálculos muy pequeños. Y claramente con una sensibilidad y especificidad mayor al 90% tenemos la tomografía, que detecta cálculos de pequeño tamaño, localizaciones más exactas, así como alteraciones estructurales posiblemente causadas por el propio litio, que nos ayudará a la correcta valoración estructural de los riñones, así como del trayecto ureteral.

Para un diagnóstico definitivo se realizará como primer paso la medición sanguínea de ácido úrico en sangre y en orina, si este es indetectable o inferior a 2.0 mg/dl, hemos detectado una hipouricemia, lo cual nos guiará al diagnóstico final, el siguiente paso consta del estudio genético para este se analizarán los genes correspondientes a la Xantinuria tipo 1, Xantinuria tipo 2, así como el gen MOCOS.

El estudio genético para el diagnóstico se da mediante el análisis de perfil de defectos del metabolismo de las purinas, el cual se lo realiza a través del método de hibridación del ADN genómico, donde se secuencian el mismo a través de la tecnología Illumina, con lo cual se busca secuenciar la codificación de las transcripciones dependiente de la patología a descartar, en este caso al buscar dentro del panel de desórdenes del metabolismo de las purinas, se analizan 18 genes involucrados en enfermedades de diagnóstico diferencial, dentro de estos se estudia al gen MOCOS, y a sus semejantes tales como MOCOS1, 2 Y 3; para la patología del estudio realizado se detecta la variante c.1218, homocigoto del gen MOCOS en el intrón 6.

Otro método diagnóstico opcional, pero no de régimen obligatorio es la biopsia de yeyuno, duodeno o hígado donde es detectable la insuficiencia de xantina deshidrogenasa; sin embargo, desde un punto ético y con el avance de la tecnología el estudio molecular, el cual es de gran ayuda, será innecesario la exposición a la biopsia en pediátricos, disminuyendo así el riesgo de complicaciones o infecciones.

El diagnóstico diferencial se lo realizará respecto a patologías inductoras de litiasis renal, déficit de purinas en casos pediátricos tales como la deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purinas, esta específicamente se caracteriza por inmunodeficiencia progresiva con ataxia es decir falla neurológica.

Respecto a la hipouricemia, se debe clasificar causas primarias respecto al aumento de excreción de ácido úrico como son las hipouricemias renales tipo 1 y 2, dentro de las causas secundarias se mencionan al síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, enfermedades que dificultan la reabsorción del ácido úrico, además la presencia de tumores renales, o el uso de fármacos excretados del túbulo renal tales como probenecid, sulfipirazona; otras de las causas a considerar sería un daño a nivel del túbulo renal, dando lugar a un defecto a nivel de los cuatro elementos en la excreción del ácido úrico, ya sea este la filtración, reabsorción, excreción o reabsorción.

El tratamiento no farmacológico incluye la baja ingesta de productos con contenido de purinas tales como carne de res, porcino, aves, embutidos, lengua de ternera, mariscos, hígado, riñones y corazón, algunos granos como lentejas, arvejas y vegetales como la espinaca. Por otro lado, se recomienda el consumo elevado de líquidos sobre todo en la noche para evitar la concentración nocturna de cristales de xantina y por ende la formación de litios renales. Como tratamiento farmacológico oral se encuentra la administración de citrato de potasio, con el fin de excreción de citrato y por ende la imposibilidad de formación de litios. Quirúrgicamente se recurrirá a la extracción cuando el cálculo genere una obstrucción de los canales del tracto renal-urinario, inestabilidad del paciente o cause daño renal como una insuficiencia.

Actualmente en pediatría existen métodos como la litotricia, dada por ondas de choque, ultrasonido o láser, no es dependiente del tipo de material del cálculo, es decir podría quebrantar cálculos de xantina, correspondientes a la patología estudiada, sus riesgos son muy bajos, y en pediatría en la mayoría de los casos será necesario la sedación, así como intubación, procedimiento considerado actualmente en el país de difícil acceso y costo económico.

El pronóstico es positivo, si se continúa con la dieta y tratamiento farmacológico oral, así como con los controles adecuados en consulta pediátrica. En el caso de que el niño o niña no sea detectada como tal con la patología de Xantinuria, y solamente se continúe con extracción de litios y tratamiento de infecciones del tracto urinario a repetición, el pronóstico no es favorable, ya que se generará falla en el metabolismo de purinas con alto contenido de concentración de xantinas en el organismo, llevando a la insuficiencia renal progresiva y por ende posiblemente llegando a falla renal, como causa de necesidad de hemodiálisis, trasplante renal e incluso aunque raramente llegando a la muerte.

CAPITULO III

3.1 Descripción del Caso Clínico

- Datos de Filiación

Sexo: masculino
Fecha de nacimiento: 09- Abril -2019
Edad: 4 años
Etnia: Mestizo
Religión: católica
Lateralidad: diestro
Lugar de nacimiento: Quito – Ecuador
Lugar de residencia: Quito – Ecuador
Residencia ocasional: ninguna
Escolaridad: pre- escolar
Grupo Sanguíneo: O+
Transfusiones sanguíneas: No

- Antecedentes personales patológicos:
 - Prenatales:
 - Controles prenatales:
 - Más de 8 controles prenatales
 - Ecos 5
 - Suplementación:
 - Ácido fólico 0.40mg + Hierro 60mg desde primer trimestre
 - Calcio: tercer trimestre
 - Complicaciones
 - Primer trimestre:
 - Amenaza de aborto: semana 11, Leve sangrado + dolor abdominal, se indica reposo y signos de alarma
 - Tercer trimestre:
 - Preeclampsia si signos de gravedad, se receta calcio, signos de alarma, dieta hiposódica, control de presión arterial y signos de alarma
 - Natales:
 - Sin complicaciones
 - Nacimiento: 09-04-2019
 - Postnatales:
 - A los 15 días madre refiere evidencia de orina naranja en pañal, al mes se realiza proteinuria siendo positiva, no se profundiza el estudio
 - Al sexto mes se suplementa al lactante con hierro y se vuelve a presentar orina naranja, se realiza eco de control renal donde se evidencia riñón izquierdo más pequeño que derecho, y se coloca como diagnóstico diferencial reflujo renal.
 - Alergias: ninguna
- Antecedentes personales no patológicos :
 - Hábitos:
 - Alimentario: 5 veces al día, dieta baja en consumo de carnes
 - Defecatorio 2 veces al día

- Miccional: 7-9 veces al día
- Antecedentes familiares:
 - Madre: 28 años, unión libre, mestiza, católica, diseñadora gráfica, grupo sanguíneo O+, no refiere antecedente patológicos personales, no refiere alergias
 - Padre: 29 años, unión libre, mestizo, católico, docente, grupo sanguíneo O+, no refiere antecedentes patológicos personales, refiere 2 hermanos con antecedentes de litiasis renal, no refiere alergias
- Motivo de consulta:
 - Infecciones del tracto urinario a repetición
- Enfermedad actual:

Paciente acude a consulta acompañado de sus padres, la madre refiere que el paciente desde el primer mes de vida presenta orina color naranja que evidencia por más de una ocasión en pañal, en el último año ha tenido más de cuatro infecciones de las vías urinarias, confirmadas por exámenes de laboratorio, las mismas que han sido tratadas con efectividad. Además menciona que a los 2 años de edad se realiza estudio de imagen ecográfico renal donde le indican anomalías en el riñón izquierdo y se procede a realizar el estudio de Renograma, llamado Gamma Renal Mag, donde se observa riñón derecho de morfología y situación normal, mientras que en el riñón izquierdo presenta hipoplásico con hidronefrosis grado IV a nivel de pelvis renal, resultando en un compromiso funcional severo. Con una funcionalidad diferencial en el riñón izquierdo del 11.5%, donde el médico decide no realizar nefrectomía del mismo, por el antecedente diagnosticado mediante ecografía renal donde se evidenciaba malformación del uréter del riñón izquierdo, se procede a realizar una reconstrucción del mismo, con buena evolución y sin complicaciones. Datos explicados a profundidad a continuación. Actualmente el paciente se encuentra estable, sin dolor ni síntomas de infección.
- Examen físico:
 - Frecuencia cardíaca: 90 latidos por minuto
 - Frecuencia respiratoria: 25 respiraciones por minuto
 - Tensión/Arterial: 101/62

Paciente activo, orientado en tiempo y espacio para la edad correspondiente.

Se realiza examen en presencia de padres, explicando al menor el procedimiento a seguir.

Se observa una cabeza normocefálica, sin irregularidades óseas, implantación de orejas a correcto nivel así como de cuero cabelludo, ojos a distancia adecuada sin asimetrías entre sí, reflejos pupilares presentes, a nivel bucal se observa una lengua levemente geográfica, con buen desarrollo dental así como paladar, garganta sin congestión ni signos que llamen la atención. Cuello sin asimetrías, ni masas a palpación.

A nivel torácico se evidencia buena asimetría, y expansión respiratoria, sin forzamiento respiratorio ni deformidades, en la auscultación tono respiratorio fisiológico. A nivel cardíaco no se ausculta ningún signo patológico, ritmo cardiaco dentro de los parámetros normales, con pulsos periféricos presentes sin alteraciones de los mismos.

En abdomen al inspeccionar no se observa ningún indicio patológico, en la auscultación ruidos hidroaéreos dentro de parámetros normales, en la palpación no se halla ningún punto de dolor, buena división de aire-líquido.

En extremidades, pulsos presentes, no se observa edema ni cambio de color, buena temperatura sin dolor.

Se observa en brazo izquierdo masa calcificada de alrededor de 2.25x 1.75 cm dolorosa a la palpación y que le impide al paciente una extensión completa del brazo.

Se evalúa además rango de movilidad articular, la cual se determina como apta sin anormalidades ni limitaciones, buena fuerza muscular así como coordinación correspondiente para la edad.

Durante el examen a nivel cutáneo, no se observó lesiones ni anormalidades.

En la inspección de genitales externos, no se evidencia anormalidades, se palpan dos testículos ubicados en escroto correspondiente.

- Exámenes realizados en el paciente:
 - El paciente pediátrico ha presentado desde temprana edad episodios de ITUS recurrentes, confirmadas por laboratorio, las cuales se evidencian a continuación a través de un periodo de tiempo ordenados de forma cronológica:

EMO 18-SEPTIEMBRE-2019		
COLOR	Amarillo	
ASPECTO	Turbio	
PH	5	
DENSIDAD	1.025	
PROTEINAS	30	+
LEUCOCITOS	0	
HEMOGLOBINA	0	
GLUCOSA	0	
CUERPOS CETONICOS	0	
BILIRRUBINAS	0	
UROBILINOGENO	0	
NITRITOS	0	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	0 a 1	
LEUCOCITOS	0 a 1	
CRISTALES INESPECIFICOS	++	
GRAM DE SEDIMENTO		
NEGATIVO		

Tabla 1. EMO (18-SEP-2019)

EMO 27-FEBRERO-2021		
COLOR	Amarillo claro	
ASPECTO	Turbio	
PH	7.00	
DENSIDAD	1.023	
PROTEINAS	30mg/dL	+
LEUCOCITOS	500c/uL	+++
HEMOGLOBINA	0.75mg/dL	+++
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	Negativo	
BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Negativo	

SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	1665.3/uL	300/campo
LEUCOCITOS	1737.9/uL	313/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	7.1/uL	1/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	2.5/uL	0/campo
LEVADURAS	1.4/uL	Negativo
BACTERIAS	1927.6/uL	+
GRAM DE SEDIMENTO	Cocos gram positivos	+
GRAM DE GOTA FRESCA		
Negativo		

Tabla 2. EMO (27-FEB-2021)

EMO 28-JUNIO-2021		
COLOR	Amarillo claro	
ASPECTO	Transparente	
PH	5	
DENSIDAD	1.025	
PROTEINAS	30mg/dL	+
LEUCOCITOS	Negativo	
HEMOGLOBINA	Negativo	
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	10mg/dL	+
BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Negativo	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	15.4/uL	3/campo
LEUCOCITOS	14.6/uL	3/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	0.2/uL	0/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	3.4/uL	1/campo
LEVADURAS	0.8/uL	Negativo
BACTERIAS	100.8/uL	Negativo
GRAM DE SEDIMENTO	Negativo	
GRAM DE GOTA FRESCA		
Negativo		

Tabla 3. EMO (28-JUN-2021)

EMO 20-AGOSTO-2021		
COLOR	Amarillo	
ASPECTO	Turbio	
PH	5.5	
DENSIDAD	1.025	
PROTEINAS	Negativo	
LEUCOCITOS	Negativo	
HEMOGLOBINA	Negativo	
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	Negativo	

BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Negativo	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	6.5/uL	1/campo
LEUCOCITOS	63.2/uL	11/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	1.6/uL	0/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	11.7/uL	2/campo
BACTERIAS	126.8/uL	
CRISTALES DE ACIDO URICO		+++
GRAM DE GOTA FRESCA		
NEGATIVO		

Tabla 4. EMO (20-AGO-2021)

EMO 24-ENERO-2022		
COLOR	Amarillo	
ASPECTO	Turbio	
PH	7	
DENSIDAD	1.026	
PROTEINAS	30mg/dL	+
LEUCOCITOS	500c/uL	+++
HEMOGLOBINA	0.15mg/dL	++
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	Negativo	
BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Negativo	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	76.1/uL	14/campo
LEUCOCITOS	6784.8/uL	1221/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	2.3/uL	0/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	0.5/uL	0/campo
LEVADURAS	1230.2/uL	+++
BACTERIAS	9354.6/uL	+++
GRAM DE SEDIMENTO	Bacilos gram negativos	+++
GRAM DE GOTA FRESCA		
BACILOS GRAM NEGATIVOS POR CAMPO	2 a 4	

Tabla 5. EMO (24-ENE-2022)

EMO 08-FEBRERO-2022		
COLOR	Amarillo	
ASPECTO	Turbio	
PH	7.5	
DENSIDAD	1.018	
PROTEINAS	30mg/dL	+

LEUCOCITOS	500c/uL	+++
HEMOGLOBINA	0.06mg/dL	+
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	Negativo	
BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Positivo	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	9.3/uL	2/campo
LEUCOCITOS	3800.4/uL	684/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	0.4/uL	0/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	0.0/uL	0/campo
LEVADURAS	2.3/uL	Negativo
BACTERIAS	34397.3/uL	+++
CRISTALES DE FOSFATO TRIPLE	+++	
GRAM DE SEDIMENTO	Bacilos gram negativos	+++
GRAM DE GOTA FRESCA		
BACILOS GRAM NEGATIVOS POR CAMPO	2 a 4	

Tabla 6. EMO (08-FEB-2022)

EMO 01-ABRIL-2022		
COLOR	Amarillo	
ASPECTO	Ligeramente turbio	
PH	5	
DENSIDAD	1.022	
PROTEINAS	Negativo	
LEUCOCITOS	Negativo	
HEMOGLOBINA	Negativo	
GLUCOSA	Negativo	
CUERPOS CETONICOS	Negativo	
BILIRRUBINAS	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
NITRITOS	Negativo	
SEDIMENTO URINARIO		
HEMATIES	0.6/uL	0/campo
LEUCOCITOS	14.1/uL	3/campo
CELULAS EPITELIALES ESCAMOSAS	0.5/uL	0/campo
CELULAS EPITELIALES DEL TUBULO RENAL	1.7/uL	0/campo
LEVADURAS	0.0/uL	Negativo
BACTERIAS	27.1/uL	Negativo
CRISTALES DE ACIDO URICO	++	
GRAM DE SEDIMENTO	Negativo	
GRAM DE GOTA FRESCA		
Negativo		

Tabla 7. EMO (01-ABRIL-2022)

Respecto a los estudios de imagen en Marzo del año 2021, se determina a través de ecografía renal Hidronefrosis grado V de riñón izquierdo con un eje longitudinal de 8.2 cm, corteza de 0.5 cm, disminución del espesor cortical, así como su correlación con la médula disminuida, con una pelvis renal aumentada a 3.6 cm, más dilatación de uréter y se determina además una tortuosidad del mismo en todo su trayecto, alcanzo en su parte distal un calibre de 0.7 cm.

Con los datos mencionados se decide realizar un renograma el mes de Mayo del 2021, por el antecedente evidenciado en la ecografía descrita, dicho examen informa que el riñón izquierdo se encuentra hipoplásico con incremento de concentración en la pelvis renal, es decir hidronefrosis, se concluye que las curvas de perfusión y función izquierdas son similares al fondo vascular, determinando un compromiso severo del riñón.

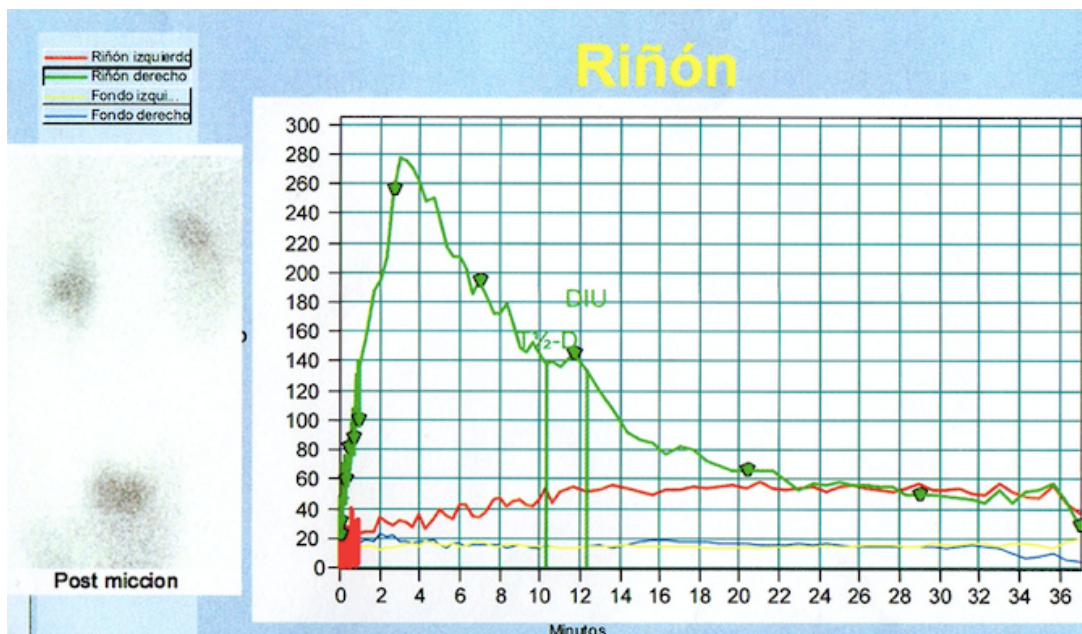


Figura 2. Funcionalidad de riñones. Renograma

En esta imagen podemos evidenciar la clara diferencia entre el riñón derecho distinguido por la línea verde y el riñón izquierdo graficado en color rojo, respecto a su funcionalidad en minutos, así como la respuesta adecuada del riñón derecho con la administración del diurético en el minuto 12, mientras que el riñón izquierdo no muestra cambios respecto al fondo vascular evidenciado de color amarillo.

Además dentro del renograma nos detalla en la tabla de resultados, el parámetro de funcionalidad del riñón izquierdo cuantificado en 11.5%, y derecho en 88.5%. Respecto al aclaramiento renal normalizado de la sustancia MAG 3 el riñón izquierdo logró la depuración en 12.1ml/minuto del radiofármaco, mientras el riñón derecho en 92.8ml/minuto.

Concluyendo un compromiso severo del riñón izquierdo, sin afectación de su contrario. Con los valores obtenidos en el Renograma se decide no realizar nefrectomía de riñón izquierdo y se procede a la reconstrucción del uréter izquierdo por la tortuosidad antes mencionada, con exitoso desarrollo y evolución del paciente.

Continúan evidenciándose cristales en el pañal e infecciones recurrentes del tracto urinario por lo cual se procede a un análisis más profundo y clínico del paciente.

En Enero del 2022, paciente cursa con dolor abdominal, fiebre, inestabilidad hemodinámica, con signos positivos al examen físico para cálculo renal, por ende se realiza ecografía que reporta, riñón izquierdo disminuido de tamaño con presentación de disminución de grosor del parénquima y prominencia de pelvis renal con diámetro de 11mm en su eje anteroposterior, en vejiga se detecta litio de 26mm con condicionamiento de sombra acústica, dado este resultado se decide intervenir quirúrgicamente para la extracción de litio, con una evolución favorable.

A los dos años y medio se procede a descartar patologías de afectación renal, dentro de las cuales se encuentran las que cursan con defecto en purinas y se solicita la cuantificación de ácido úrico a partir del año 2022, en sospecha de hipouricemia dentro del diagnóstico diferencial se realiza la titulación de concentración de ácido úrico en orina:

FECHA	ACIDO URICO
22-01-2022	0.03mg/dL
09-02-2022	Inferior a 0.2mg/dL
01-04-2022	0.2mg/dL
14-05-2022	0.2mg/dL

Tabla 8. Resultados de ácido úrico en orina

Con estos datos que nos indican que el paciente cursa con hipouricemia, se calcula a posterior la excreción fraccional de ácido úrico, dando como resultado 0.6%, determinando con este método que la patología corresponde a una causa pre renal.

Para la confirmación de la patología mencionada y con todos los factores de riesgo evidenciados anteriormente, se decide proceder a la realización del perfil genético molecular del panel de desórdenes del Metabolismo de Purinas, con resultado positivo, identificándose dos variantes posiblemente patogénicas en el gen MOCOS, la variante c.1218, llegando al diagnóstico de Xantinuria tipo 2.

Se decide comenzar tratamiento farmacológico con citrato de potasio en dosis de 100g + citrato de sodio 110g + ácido cítrico 60g + jarabe de grosella 200ml, concentrado conocido a nivel comercial como Policitra, con equivalencia de 1ml a 2mEq de Bicarbonato, diluido en 1000ml, dividido en tomas de 6ml cada 8 horas, con el fin de alcalinizar la orina, así como medidas no farmacológicas tales como, ingesta mínima de un litro y medio de agua al día, no consumir alimentos altos en purinas, seguimiento continuo por parte de nefrología pediátrica.

ANALISIS DEL CASO CLINICO

Se trata de un paciente de 4 años de edad, sin antecedentes familiares patológicos de importancia, quien presenta varios episodios de IVUS recurrentes, dado que ha presentado más de dos infecciones en 6 meses o tres en el período de un año, las mismas confirmadas a través del análisis de orina en laboratorio desde los cinco meses de edad, además se evidencia diuresis color naranja presentada en el pañal desde el primer mes de vida.

A los dos años de edad se realiza una ecografía renal como estudio de imagen para valoración estructural de riñones por los antecedentes de riesgo mencionados donde se describe Hidronefrosis grado IV de riñón izquierdo con un eje longitudinal de 8.2 cm, corteza de 0.5 cm, disminución del espesor cortical, así como su correlación con la médula siendo esta disminuida, con una pelvis renal aumentada a 3.6 cm, más dilatación de uréter y se determina además una tortuosidad del mismo en todo su trayecto.

Con este resultado y en busca de más claridad sobre el funcionamiento renal, se procede a realizar el estudio de renograma llamado GAMMA RENAL MAG 3, donde se informa hipoplasia, hidronefrosis y compromiso funcional severo del riñón izquierdo, donde se define una función diferencial de riñón izquierdo de 11.5%, y un aclaramiento pobre del riñón izquierdo respecto al radiofármaco, con este porcentaje se decide no realizar nefrectomía del mismo y se procede a la reimplantación de uréter a través de una reconstrucción del mismo, con una recuperación favorable.

Sin embargo, a los 2 años el paciente cursa con dolor abdominal, fiebre, inestabilidad hemodinámica, con signos positivos al examen físico para cálculo renal, por ende se realiza ecografía que reporta, riñón izquierdo disminuido de tamaño con presentación de disminución de grosor del parénquima y prominencia de pelvis renal con diámetro de 11mm en su eje anteroposterior, en vejiga se detecta litio de 26mm con condicionamiento de sombra acústica, dado este resultado se decide intervenir quirúrgicamente para la extracción de litio, con una evolución favorable y continúan las infecciones del tracto urinario y a los dos años y medio acuden a consulta en la clínica privada Renal Care, con el doctor Junior Gahona donde se evalúan los antecedentes patológicos mencionados y se decide cuantificar los niveles de ácido úrico tanto en orina como a nivel sanguíneo, estratificados como niveles sumamente bajos definiendo una hipouricemia, se realiza el cálculo con estos datos de la excreción fraccional de ácido úrico calculado en 0.6%, indicativo de que la causa patológica es pre renal. Con los presentes detalles, se decide evaluar genéticamente a los tres años de edad.

Se realiza un panel de desórdenes del metabolismo de las purinas, con evaluación de 18 genes posiblemente involucrados, se determina un resultado positivo en dos variantes, una de ellas correspondiente a c.1218, resultado consistente con el diagnóstico de Xantinuria tipo 2, viéndose afectado un cambio en la secuencia del sitio donador del empalme en el intrón 6 del gen MOCOS, con lo cual genéticamente no se genera un empalme correcto, y por ende una pérdida de la función de la proteína.

Una vez se ha concluido el examen genético, se determina la patología Xantinuria tipo 2 en el paciente, diagnóstico concordante con los antecedentes de riesgo patológicos en el trayecto de la vida neonatal y lactante del pediátrico.

Como tal no existe una guía específica sobre el manejo de la patología Xantiunuria tipo 2; sin embargo en resumen de la bibliografía, el objetivo principal será evitar la formación de cálculos renales, esto se puede lograr a través del alto consumo de líquidos, sobre todo en la noche para evitar la concentración de xantinas a nivel renal, diluyendo la orina y por ende reduciendo el riesgo de la formación de litios. Otra forma de prevención de cálculos de xantina se basa en la alcalinización de la orina, es decir mantener un pH elevado por encima de 7, esto se puede realizar mediante la medicación suministrada de citrato de potasio o bicarbonato de sodio, en el caso del paciente se decide la administración oral de Policitra.

Dentro de los hábitos alimentarios se decide una dieta con bajo contenido de purinas, es decir alimentos como carne de res o porcino, aves, embutidos, órganos internos de estos animales tales como hígado, riñones o corazón, se indica además el bajo consumo de algunos granos como lenteja o alverja y en vegetales de espinaca, además de indicarse una dieta hiposódica.

A la fecha de hoy, el paciente se encuentra estable en seguimiento por parte de nefrología pediátrica con el fin de evaluar la funcionalidad renal periódicamente, así como la prevención de daño renal a corto y largo plazo. Con evolución favorable.

DISCUSION

El presente caso estudiado se trata de un paciente pediátrico de cuatro años de edad, que presenta afectación renal desde temprana edad siendo titulada como infecciones del tracto urinario a repetición y con proteinurias repetidas, después de estudios de imagen se evidencia una distorsión anatómica del uréter izquierdo, otorgándole a este defecto las IVUS recurrentes, se realiza la correspondiente reconstrucción quirúrgica del mismo, sin embargo las infecciones continúan y no se realiza un estudio clínico a profundidad.

El paciente ha pasado por dos años consecutivos enfermedades tales como infecciones del tracto urinario recurrentes, proteinurias evidenciadas en EMO y sedimento de orina positivos, así como la malformación uretral mencionada; sin embargo no se ha formulado un análisis específico para poder titular la patología correspondiente, después de este tiempo acude a consulta de nefrología pediátrica donde se realizan estudios de laboratorio de ácido úrico en sangre y orina, los cuales se encuentran por debajo del rango normal, con este dato y los antecedentes mencionados se decide la correcta investigación clínica.

La incidencia global y aún más regional es sumamente baja, por ende la descripción de casos es relativamente nula, es por ello la importancia de este caso clínico y más aún al ser pediátrico es de suma relevancia, se hace evidente la importancia de un estudio completo a nivel clínico, quirúrgico y genético por parte del área de nefrología pediátrica, ya que en la mayoría de casos los litios renales a repetición terminarían siendo extraídos quirúrgicamente de forma cíclica, sin hallar realmente la causa de los mismos, acciones que ponen en riesgo la funcionalidad renal y preservación orgánica de los riñones.

A través del análisis y recopilación de investigación de la patología mencionada, con diagnóstico de proteinuria e hipouricemia, se logró llegar al diagnóstico definitivo del paciente pediátrico, titulándolo como Xantinuria autosómica recesiva tipo 2, enfermedad perteneciente al panel del grupo de defecto del metabolismo de purinas, donde se diagnosticó el defecto en el intrón 6 del gen MOCO localizado en la variante c.1218.

Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento por parte de nefrología pediátrica, con los siguientes parámetros a seguir, una dieta baja en consumo de purinas anteriormente descrita, controles citados para evaluación de función renal y síntomas a tratar de ser el caso, consumo de líquidos abundantes y signos de alarma. Con buen pronóstico y libre de litios renales hace más de 1 año.

CONCLUSIONES

La Xantinuria tipo 2 es una enfermedad genética de orden recesivo, rara epidemiológicamente en nuestro país, así como en Sudamérica, se da por la deficiencia de las enzimas xantina deshidrogenasa y aldehído oxidasa, enzimas necesarias para la producción metabólica de ácido úrico, por ende ante la falta de las mismas se generará hipouricemia, así como formación de cálculos de xantina y a largo plazo daño renal y su consecutiva insuficiencia de no ser tratado.

El objetivo principal del tratamiento farmacológico y no farmacológico se basa en la disminución de riesgo a la formación de cálculos renales, sin pautas científicas establecidas a seguir, se recomienda la ingesta abundante de líquidos, restricción en consumo de alimentos ricos en purinas, alcalinización de orina, signos de alarma y el correcto seguimiento y control de la función renal periódicamente.

Ante la sospecha de Xantinuria tipo 2, o en pacientes con antecedentes de riesgo tales como ITUs recurrentes, orina color naranja, proteinuria, formación de calcificaciones a repetición, antecedentes familiares, es de suma importancia la correcta investigación de patologías renales, si bien se toma en cuenta la gran importancia de la parte quirúrgica en resolución de sintomatología y agravamiento de síntomas. La investigación clínica por parte de nefrología pediátrica y por el área genética son fundamentales para un diagnóstico acertado, así como el manejo y buen pronóstico a futuro.

ANEXOS

FORMATO DE ENTREVISTA A PADRES DEL PACIENTE

Caso clínico: XANTINURIA TIPO 2 EN PACIENTE PEDIATRICO, ATENDIDO EN UNA CLINICA PRIVADA 2021-2022

1. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

- a. Nombres:
- b. Apellidos:
- c. Fecha de nacimiento:
- d. Lugar de nacimiento
- e. Etnia:
- f. Nacionalidad:
- g. Religión:
- h. Lateralidad:
- i. Domicilio:
- j. Contacto de emergencia:
- k. Residencia temporal:
- l. Tipo de sangre:
- m. Ocupación:
- n. Teléfono de contacto:
- o. Transfusiones sanguíneas:

2. DATOS GENERALES DE LA MADRE:

- a. Nombres:
- b. Apellidos:
- c. Fecha de nacimiento:
- d. Lugar de nacimiento:
- e. Etnia:
- f. Nacionalidad:
- g. Religión:
- h. Lateralidad:
- i. Domicilio:
- j. Contacto de emergencia:
- k. Residencia temporal:
- l. Tipo de sangre:
- m. Ocupación:
- n. Antecedentes personales patológicos:
- o. Antecedentes familiares patológicos:
- p. Teléfono de contacto:
- q. Transfusiones sanguíneas:
- r. Antecedentes Gineco obstétricos:
 - i. Embarazos
 - ii. Partos
 - iii. Césareas

- iv. Abortos
- v. Alguna enfermedad de importancia

3. DATOS GENERALES DEL PADRE:

- a. Nombres:
- b. Apellidos:
- c. Fecha de nacimiento:
- d. Lugar de nacimiento:
- e. Etnia:
- f. Nacionalidad:
- g. Religión:
- h. Lateralidad:
- i. Domicilio:
- j. Contacto de emergencia
- k. Residencia temporal:
- l. Tipo de sangre:
- m. Ocupación:
- n. Antecedentes personales patológicos:
- o. Antecedentes familiares patológicos:
- p. Teléfono de contacto:
- q. Transfusiones sanguíneas:

4. Antecedentes personales del paciente

- a. Prenatales:
- b. Natales:
- c. Postnatales:
- d. Vacunas:
- e. Alergias:
- f. Antecedentes no patológicos:
 - i. Micción:
 - ii. Defecatorio:
 - iii. Alimentación:
- g. Antecedentes patológicos del paciente:
- h. Antecedentes quirúrgicos del paciente:

5. Antecedentes patológicos familiares:

BIBLIOGRAFIA

- 1: Mraz, M., Hurba, O., Bartl, J., Dolezel, Z., Marinaki, A., Fairbanks, L., & Stiburkova, B. Modern diagnostic approach to hereditary xanthinuria. *Urolithiasis*. 2014; 43(1), 61-67.
- 2: National Library Of Medicine. Hereditary Xanthinuria. Medline Plus Genetics, United States Of America; 2015. P. 1-4
- 3: Ichida, K., Amaya, Y., Okamoto, K., & Nishino, T. Mutations Associated with Functional Disorder of Xanthine Oxidoreductase and Hereditary Xanthinuria in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012; 13(12).
- 4: Sánchez-Pérez H, Carrillo-Esper R, Zavala-González MA, Carrillo-Córdova DM. Hipouricemia: una entidad olvidada. *Med Int Mex* 2022; 38 (2): 388-396.
- 5: Pintos, G., Arrana, J. Alteraciones del metabolismo de las purinas y las pirimidinas . Farreras Rozman. *Medicina Interna*. Elsevier 19. España; 2020. P. 1772-1779.
- 6: Gargah T., Labassi, A., Hamzaoui M., Lakhoua MR. Xanthine Urolithiasis. *Saudi J Kidney Dos Transpl*. 2010; 21: 328-31
- 7: Elder, J. Litiasis Urinaria. Nelson. *Tratado de Pediatría*. Elsevier. España; 2020. P. 2835-2840
- 8: Mecchella, J N., Burns, C. Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas. Harrison. *Principios de Medicina interna*, 21e. 2022; 4:17
- 9: Albillos, J., Casanovas, M., Hernandez, M. Las técnicas de imagen en el estudio de las enfermedades nefrológicas. *Asociacion Española de Pediatría*; España; 2014: 241-69