

Enfermedades mitocondriales y urolitiasis: ¿Existe alguna relación?

Revisión de la literatura a propósito de 2 casos

Renato Navarro Capone¹, Alvaro Bofil², Lucas López², Gastón Astroza Eulufi^{1*}.

Mitochondrial diseases and urolithiasis: Is there an association?
Literature review about 2 cases

¹Departamento de Urología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Gastón Astroza / gaeulufi@gmail.com
Diagonal Paraguay 362, Piso 3.

RESUMEN

La urolitiasis corresponde a la formación de cálculos en la vía urinaria. Es un trastorno metabólico multifactorial, su formación está relacionada con el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios. La mitocondria por su parte es un organelo intracelular que cumple un rol en la regulación del estrés oxidativo intracelular y en la homeostasis del calcio intracelular, ambos procesos relacionados con la urolitiasis. Las enfermedades mitocondriales son patologías diversas que comprometen a distintos órganos, entre ellos el sistema urinario. **Materiales:** Se presentan dos casos de pacientes con enfermedades mitocondriales en estudio que debutan con síntomas urinarios con shock séptico originado por una ureterolitiasis complicada con infección urinaria.

Resultados: En la literatura se han propuesto distintos mecanismos fisiopatológicos que relacionan las distintas enfermedades mitocondriales con la presencia de urolitiasis. Los dividimos en mecanismos de daño directo, es decir, la mitocondria disfuncional actuaría activamente en la formación de urolitiasis y en daño indirecto, en que las consecuencias de las enfermedades mitocondriales en los órganos urinarios serían responsables de la litiasis. **Discusión:** Existen diversos reportes de pacientes que han sido estudiados por urolitiasis en contexto de enfermedades mitocondriales. Dentro de ellos se recogen las posibles asociaciones fisiopatológicas reportadas. **Conclusión:** Las enfermedades mitocondriales son parte de un grupo de patologías cuyas características no han sido estudiadas por completo. Tienen una relación compleja con la urolitiasis, a pesar de no haber podido

Recibido: 12 de octubre de 2022.
Aceptado: 12 de marzo de 2024.

demostrar causalidad. Estudiarlas en este ámbito abriría una puerta a nuevos tratamientos y prevención.

Palabras clave: *Enfermedades Mitocondriales; Nefrolitiasis; Oxalato de calcio; Radicales libres; Urolitiasis.*

ABSTRACT

*Urolithiasis corresponds to the formation of stones in the urinary tract. It is a multifactorial metabolic disorder; its formation is related to oxidative stress and inflammatory processes. The mitochondria, for its part, is an intracellular organelle that plays a role in the regulation of intracellular oxidative stress and intracellular calcium homeostasis, both processes related to urolithiasis. Mitochondrial diseases are diverse pathologies that compromise different organs, including the urinary system. **Materials:** Two cases of patients with mitochondrial diseases under study are presented who debuted with urinary symptoms with septic shock caused by a ureterolithiasis complicated by urinary infection. **Results:** Different pathophysiological mechanisms have been proposed in the literature that relate the different mitochondrial diseases with the presence of urolithiasis. We divide them into direct damage mechanisms, that is, the dysfunctional mitochondria would act actively in the formation of urolithiasis, and indirect damage, in which the consequences of mitochondrial diseases in the urinary organs would be responsible for the lithiasis. **Discussion:** There are various reports of patients who have been studied for urolithiasis in the context of mitochondrial diseases. Among them, the possible pathophysiological associations reported are collected. **Conclusion:** Mitochondrial diseases are part of a group of pathologies whose characteristics have not been fully studied. They have a complex relationship with urolithiasis, despite not having been able to demonstrate causality. Studying them in this area would open a door to new treatments and prevention.*

Keywords: *Calcium Oxalate; Free Radicals; Mitochondrial Diseases; Nephrolithiasis; Urolithiasis.*

La urolitiasis corresponde a la formación de cálculos en la vía urinaria. Como se infiere, corresponde a un trastorno metabólico complejo y multifactorial, cuya prevalencia en la población chilena se estima entre un 5-12%¹, similar a lo reportado en otros países similares². El tipo de cálculo más común es el de oxalato de calcio (CaOx), cuya etiología de formación y desarrollo aún no está completamente entendida, sin embargo, varias líneas de evidencia han identificado factores de estilo de vida y genéticos como contri-

buyentes a su patogenia^{3,4}. Además, su formación pareciera estar relacionada con el estrés oxidativo y la inflamación local y sistémica⁵.

La mitocondria por su parte es un organelo intracelular dinámico que varía en forma, tamaño y número entre las distintas células. Es el único organelo que tiene doble membrana y que contiene su propio genoma. Entre sus funciones principales se encuentra el generar gran parte de la energía celular en los humanos, mediante el ciclo de Krebs, sin embargo, también cumple

un importantísimo rol en la regulación del estrés oxidativo intracelular y en la homeostasis del calcio intracelular, ambos procesos cuya relación con la urolitiasis ha sido ampliamente estudiada⁶.

La disfunción mitocondrial lleva a los distintos tipos de enfermedades mitocondriales (EMs) que existen, las que se presentan con una clínica diversa y pueden originarse por defectos en la genética nuclear en su mayoría, o en la genética mitocondrial en menor porción. Se caracterizan porque afectan de distinta manera la cadena respiratoria mitocondrial. Preferentemente los sistemas de órganos que más dependen del metabolismo aeróbico son los que se ven mayormente afectados. Así, las EMs son de los defectos innatos del metabolismo más comunes, con una incidencia cercana a 1: 5.000 y es posible clasificarlas por el compromiso de los distintos órganos en síndromes específicos. Con el tiempo se ha ido aumentando su diagnóstico de manera considerable conforme a los avances en investigación y en genética clínica⁷.

Las EMs se pueden clasificar según la mutación específica o según el síndrome clínico que produzcan. Dentro de las que dependen del ADN mitocondrial, la más prevalente según un estudio realizado en el noreste de Inglaterra es la mutación 3243A >G, con una prevalencia de 7,8/100.000, una de las mutaciones que originaría el síndrome de MELAS. Entre los otros desordenes de la función mitocondrial encontramos, la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON) con una prevalencia de 3,65/100.000. y con menor prevalencia, el síndrome de Pearson, el síndrome de Leigh, el síndrome de Kearns-Sayre, entre otros, variando su frecuencia según los distintos grupos etarios^{8,9}.

A pesar de estos síndromes, la mayor cantidad de las EMs depende de defectos aún no agrupados en el ADN nuclear, generando numerosos y variados fenotipos de enfermedad, que como se describió pueden afectar cualquier órgano del cuerpo.

Debido a su pluralidad de manifestaciones, son los distintos especialistas y subespecialistas los que deben tratar las disfunciones específicas que desprenden los fenotipos clínicos de estas enfermedades. En cuanto a la urología por su parte, los trastornos mitocondriales se han asociado

directamente a la presencia de síntomas urinarios bajos¹⁰, a un mayor riesgo de padecer cáncer renal y prostático¹¹, disfunciones vesicales en recién nacidos y por distintos mecanismos fisiopatológicos también se han asociado a la presencia de urolitiasis. Esto último podría ser explicable por el hecho de que el riñón, al ser un órgano con importante cantidad de tejido metabólicamente activo, tiene una función especialmente susceptible al daño de la cadena respiratoria⁶.

Material y métodos

Se presenta el caso de dos pacientes, con historia familiar de EMs de distintos fenotipos, quienes padecieron de urolitiasis y requirieron manejo quirúrgico. Ambas pacientes fueron consultadas y firmaron un documento consintiendo la difusión de sus casos. Posteriormente se presenta una revisión de la literatura y potenciales mecanismos de génesis de la urolitiasis.

Caso 1:

Mujer, 51 años, portadora de m.3243A>G (variante asociada a MELAS) asintomática, ingresa por sepsis de foco urinario. PielotAC evidencia cálculo de 13 mm en unión pieloureteral con hidroureteronefrosis derecha asociada. Al ingreso requiere manejo UCI, siendo estabilizada, se instala catéter JJ y posteriormente se extrae la litiasis con ureteroscopia flexible a los 7 meses.

Presenta antecedente familiar de MELAS en madre e hija, además de antecedente de urolitiasis en hermanas. Por otro lado, tiene antecedente de ureterolitotomía izquierda previa, 4 años antes.

Se analizó el cálculo por espectroscopía mostrando un grado de concordancia 96,6%, con CaOx monohidratado 90%. No cuenta con estudio metabólico de litiasis urinaria y en el análisis de sangre destaca función renal normal con calcemia en rango.

Caso 2:

Mujer, 62 años, con antecedente de mutación de DNA Mitocondrial asociada a MELAS (no especificada) y urolitiasis previa tratada con LEC. Consulta por cólico renal derecho complicado.

Se solicita PielotAC que informa acentuada

HUN derecha secundaria a cálculo impactado en el tercio proximal del uréter ipsilateral, asociado a signos de nefritis y múltiples nefrolitiasis de hasta 9 mm. En este contexto se hospitaliza para drenaje de hidronefrosis con catéter doble J y tratamiento antibiótico.

Posteriormente requiere una nefroureterolitometomía endoscópica electiva donde se realiza análisis de la composición de los cálculos por FT-IR: Ácido Úrico Anhidro 75%, CaOx 20% y urato de Amonio 5%.

En ambas pacientes destaca el antecedente del *shock* al ingreso y el antecedente familiar de una enfermedad metabólica sin compromiso multiorgánico en ambos casos.

Revisión de la literatura y fisiopatología propuesta:

La mitocondria cumple múltiples roles en la función de las células renales: producción de energía, regulación del estrés oxidativo, de la apoptosis, de la homeostasis intracelular del calcio, entre otras. En la literatura se han propuesto distintos mecanismos que relacionan las distintas EMs con la urolitiasis, los que pudiesen ser por daño tanto directo como indirecto.

Daño directo

La fisiopatología de la formación de litiasis urinaria se encuentra asociada al estrés oxidativo, pudiendo estar explicado por la sobreproducción de estrés que genera la acumulación de CaOx o por la incapacidad de reducirlo. La mitocondria en condiciones normales produce múltiples radicales libres de oxígeno (ROS), frente a los cuales ella misma genera agentes antioxidantes para contrarrestar su nocivo efecto celular. Por lo que alteraciones en la función mitocondrial podrían llevar al aumento del estrés oxidativo por ROS¹². Además, el estrés oxidativo generaría un daño directo sobre las células tubulares renales incrementando la retención de cristales, principalmente de CaOx, tanto dentro de los túbulos renales como en el intersticio⁵.

A su vez, los cristales de CaOx intratubulares son ingresados a las células tubulares renales por pinocitosis, y degradadas en calcio y iones

oxalato. El calcio intracelularmente es capaz de estimular a la mitocondria a la producción de energía y con esto la de radicales libres o ROS, generando daño oxidativo al ADN mitocondrial y produciendo un ciclo vicioso¹³.

- A raíz de esto, se proponen 3 mecanismos que explicarían la disfunción mitocondrial como parte de la etiopatogenia de la litiasis urinaria a través del daño oxidativo⁶:
- El daño en la membrana plasmática inducido por disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial favorece la adhesión de cristales de oxalato de calcio en el lumen tubular del nefrón distal. Tanto la acumulación de ROS como el citocromo C liberados pueden dañar la membrana plasmática de la célula epitelial renal. Los ROS en exceso, por su lado, propician la peroxidación lipídica de la membrana, y el citocromo C por otro, favorece la apoptosis. Ambos fenómenos contribuyen al daño en la membrana plasmática, que patológicamente dispondrá a la acumulación de cristales de oxalato de calcio en ella.
- La apoptosis de células epiteliales renales inducida por la disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial favorece la liberación de desechos celulares al lumen tubular, quienes propician la unión de cristales de oxalato de calcio. La disfunción mitocondrial favorece la liberación de citocromo C hacia el citoplasma, y con esto la inducción de la apoptosis. Los cuerpos apoptóticos, restos de organelos, y detritus celulares son liberados al lumen tubular, para luego unirse a oxalato y cristales de CaOx. Dichos desechos pueden actuar como materia prima para el desarrollo de la nucleación del cálculo.
- La disfunción mitocondrial puede iniciar la formación de cálculos en el intersticio renal. En una condición de estrés oxidativo secundaria a disfunción de la cadena respiratoria, como ya vimos, pueden ser

dañadas las membranas mitocondriales, y con esto liberar su contenido al citoplasma. Este contenido es capaz de activar cascadas inflamatorias, y estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias. Dichas citoquinas atraerán células inflamatorias al intersticio renal, quienes reaccionarán con el fosfato cálcico intersticial y desarrollarían las postuladas placas de Randall¹⁴. Estas placas luego erosionarán el epitelio tubular, hasta exponerse directamente en el lumen tubular y generar el cálculo.

Daño indirecto

Debido a que las células tubulares renales tienen altas tasas metabólicas y, por lo tanto, son ricas en mitocondrias, los trastornos tubulares se informan con frecuencia en pacientes con EMs. Sin embargo, muchas veces los síntomas renales no son correctamente pesquizados en relación a la patología mitocondrial, debido a que los síntomas son subclínicos o porque están eclipsados por síntomas neurológicos más graves⁶. Por ejemplo, en un análisis sistemático de 42 niños con EMs diagnosticadas por clínica no renal, se encontró que 21 de ellos tenían afectación renal al estudiar dirigidamente sus funciones tubular y glomerular; y solo 8 de ellos manifestaban algún tipo de síntoma de este tipo a la anamnesis dirigida¹⁵. Algunos ejemplos de mecanismos de daño indirecto son los siguientes:

Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi corresponde a una tubulopatía proximal que se ha asociado a distintas causas, entre ellas las enfermedades mitocondriales. La afectación renal secundaria a enfermedades mitocondriales es rara en adultos, sin embargo, en niños es más frecuente. En un reporte de casos pediátricos se afirma que el síndrome clínico secundario a enfermedad mitocondrial que más frecuentemente presenta compromiso renal es el síndrome de Fanconi¹⁶. Este se caracteriza por presentar glucosuria, hiperfosfatúria, hiperaminoacidúria y aumento

de la excreción urinaria de ácido láctico. Este defecto en la reabsorción tubular proximal genera el ambiente idóneo para favorecer la precipitación y depósito de cristales que formarían litiasis en la vía urinaria^{15,17}.

Acidosis tubular renal (ATR)

Las ATRs son un grupo de manifestaciones clínicas en que se observan acidosis metabólicas hiperclorémicas con anión-gap normal. Estas pueden ser secundarias a un defecto en el transporte y reabsorción tubular proximal de bicarbonato (Tipo 2), la secreción distal de hidrogeniones (Tipo 1, o distal) o la hiperkalémica (Tipo 4). Existen distintas mutaciones dentro de las enfermedades mitocondriales que se asocian a la generación de acidosis tubulares renales, tanto proximales como distales¹⁸. La ATR distal es la que clásicamente se ha vinculado a la generación de litiasis renal. Esta se caracteriza por presentar una orina con hipercalciuria, hipocitraturia, pH alcalino y AG aumentado en coexistencia con la acidosis metabólica. Así, se favorece la precipitación de cristales y formación de urolitiasis^{19,20}.

Hipomagnesemia Aislada

El principal sitio de reabsorción tubular de magnesio es el asa ascendente delgada de Henle, con un 60 - 70%. Esta ocurre de forma para-celular, en parte gracias al transporte de sodio y cloro que ocurre activamente en este nivel. La absorción de magnesio en esta porción del nefrón requiere de un gran gasto energético. La hipomagnesemia ha sido descrita en algunos pacientes con enfermedades mitocondriales, con un mecanismo fisiopatológico no claro, se postula que puede deberse a déficits energéticos que afectan especialmente a este segmento tubular tan metabólicamente activo²¹.

Se ha descrito la asociación entre hipomagnesemia y nefrolitiasis. Un estudio transversal estableció en un espacio muestral de 6.228 pacientes que el nivel de magnesio plasmático es significativamente menor en pacientes con urolitiasis vs individuos sanos. Esto se puede explicar por 2 mecanismos: el magnesio puede

reducir la cristalización del oxalato de calcio tubular, y el magnesio puede reducir potencialmente la absorción intestinal de oxalato²². Sin embargo, al ser un estudio transversal, no se puede demostrar causalidad entre estas dos variables. Se requiere de mayor investigación en el área para dilucidar esta interrogante.

Hipercalciuria

La hipercalciuria es conocido factor de riesgo de desarrollo de urolitiasis de tipo concentración dependiente, esta se puede incrementar frente a las enfermedades mitocondriales, y por este medio desarrollar urolitiasis.

Existe una potencial relación entre las enfermedades mitocondriales y el desarrollo de hipercalciuria. El 2017²³ se mostró que una de las manifestaciones de compromiso renal más frecuente de enfermedad mitocondrial en niños corresponde a hipercalciuria. Un reporte de casos presenta un niño de 5 años con enfermedad mitocondrial con defecto de citocromo C oxidasa, quien presentaba acidosis tubular renal proximal e hipercalciuria persistente²⁴.

Síndrome de Bartter o similares

En un reporte de casos de Emma et al., se presenta a un paciente de 14 años con síndrome de Kearns-Sayre, quien además de esto, presentaba un fenotipo de afectación renal caracterizado por alcalosis hipokalémica, hipomagnesemia, hiporreninemia, hiperaldosteronismo y nefrocalcinosis. Estas manifestaciones se asimilar a las de un síndrome de Bartter típico. De esta manera, se plantea la posibilidad de un fenotipo que se asimila al síndrome de Bartter como una de las posibles manifestaciones de las enfermedades mitocondriales, específicamente del síndrome de Kearns-Sayre^{25,26}.

Discusión

Existen diversos reportes de casos que tratan la relación potencial según las fisiopatologías propuestas entre enfermedades mitocondriales, de todas las etiologías, y una predisposición al desarrollo de litiasis urinaria recurrente.

En un estudio²⁷, Reza Jabalameli y cols.,

realizaron una secuenciación total de exomas a 5 pacientes formadores de cálculos europeos y seleccionadas variantes fueron genotipificadas dentro de todos los miembros disponibles de los pedigrees. Fue identificada la variante SLC25A25 en todos los pacientes, siendo todos heterocigotos, que codifica para la proteína mitocondrial APC3, carrier ATP Mg/Fosfato. Pudiendo sugerir una asociación de esta disfunción mitocondrial específica con la presencia de urolitiasis.

En otro estudio de Williams et al.²⁸ se buscó determinar la presencia de alteraciones en la actividad mitocondrial de los macrófagos en pacientes formadores de cálculos de CaOx. En estudios de modelos animales se ha observado que los macrófagos cumplen un rol protector en la formación de cálculos renales. Así, se analizaron y compararon las tasas de respiración celular ejercidas por las mitocondrias de monocitos en pacientes sanos y en formadores de cristales de CaOx. Se pudo observar que los pacientes formadores de cristales de Oxalato de Calcio tienen una disminución de la actividad mitocondrial de sus monocitos en comparación a la población sana.

En la misma línea, un trabajo piloto de M. Patel et al., estudió la función mitocondrial en monocitos, linfocitos y macrófagos de 12 pacientes formadores de cálculos de oxalato de calcio vs 18 no formadores, así como también se comparó los niveles de IL-6 por ELISA en ambos grupos²⁹. Por medio de la medición de parámetros como la respiración mitocondrial máxima se pudo determinar que la función mitocondrial en los monocitos de pacientes formadores de cálculos de CaOx era significativamente menor a los no formadores. Se logra determinar que pacientes formadores de cálculos de CaOx tienen una disminución en la función mitocondrial de sus monocitos y un mayor nivel de IL-6 plasmática. Sin embargo, este estudio presenta un escaso número de espacio muestral, y no es capaz de explicar una relación causal entre la función mitocondrial monocitaria y la urolitiasis.

Respecto a la prevención, existe un artículo de revisión que sugiere la comprensión del mecanismo fisiopatológico en la formación de urolitiasis puede traer nuevas luces respecto del uso de fármacos

preventivos. En este artículo se propone el uso de medicamentos como adiponectina y otros fármacos usados para tratamiento de la obesidad como posibles alternativas y agentes activadores de PPAR-gamma, como la Pioglitazona, como un posible tratamiento preventivo de urolitiasis, dado principalmente por sus efectos antiinflamatorios y anti-oxidativos³⁰.

Los datos indican que las enfermedades renales mitocondriales son clínica, bioquímica y genéticamente heterogéneas, primando el compromiso tubular en niños y el glomerular en adultos y dependiendo de la causa genética, su heteroplasmia y carga mitocondrial. Tanto así que se recomienda realizar estudios renales en todos los niños con enfermedades mitocondriales, y de forma inversa este diagnóstico debe considerarse en pacientes con tubulopatía de origen desconocido, incluso se plantea la opción de estudiarse en caso de síntomas de tubulopatías recurrentes como sería la urolitiasis en niños¹⁵. Sin embargo, es tan escasa la evidencia que no existe un consenso sobre si los niños con enfermedades mitocondriales debieran requerir algún tipo de profilaxis específica para evitar la producción de urolitiasis recurrente durante su vida.

Conclusión

Las EMs son un grupo de patologías cuyas características no han sido estudiadas por completo y a pesar de su variado espectro clínico, existe un gran desconocimiento sobre las distintas manifestaciones que pueden llegar a tener y una escasa literatura que aporte al entendimiento de éstas.

No existe una asociación directamente causal comprobada entre las EMs y la presencia de urolitiasis, sin embargo, existen varios casos que propiciarían estudiar una asociación dirigidamente, la que podría estar apoyada por la fisiopatología anteriormente expuesta y en caso de comprobarse, abriría un espectro al estudio de estos pacientes, ampliando el estudio metabólico clásico en pacientes con urolitiasis recurrentes y podría ser un puntapié inicial para pensar en nuevas formas de tratamiento. Sin embargo, impresiona que una EM como tal sin otros factores de riesgo no debería ser un agente causal mayor, teniendo en cuenta

siempre que la heterogeneidad clínica de estos trastornos trae una amplia gama de excepciones.

Es deber del clínico adelantarse a los distintos daños orgánicos tanto primarios como secundarios que pueden llegar a concretar estas patologías. Y en particular del urólogo de estar alerta a este tipo de desordenes en urolitiasis recurrente, sin haber demostrado aún un beneficio del sentido contrario en prevenir la eventual urolitiasis futura en estos pacientes.

Por último, de la mano con la fisiopatología propuesta, existe un posible rol de antioxidantes como vitamina E y N-acetilsisteína que debiese ser estudiada en este grupo de pacientes en particular, para plantear eventuales nuevas líneas de tratamiento.

Fuentes financiamiento

Contribuciones y conflictos declarados por los autores.

Referencias

1. Marchant F., Fulla J., García J., Barahona J., Águila F. *Manual de Urología de la Sociedad Chilena de Urología. Capítulo 8: Litiasis urinaria.*
2. Menon M., Parulkar B., Drach G. *Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management.* In: Campbell's Urology, 8th ed. Edited by P. C. Walsh
3. Menon M., Resnick M. *Litiasis urinaria: Etiología, diagnóstico y manejo médico.* En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell: Urología.* Buenos Aires: Médica Panamericana. 2004; pp. 3539-3626.
4. Baquedano P. *Manual de Urología Esencial.* Ediciones UC.
5. Chaiyavit S, Thongboonkerd V. *Mitochondrial Dysfunction and Kidney Stone Disease.* *Frontiers in Physiology.* 2020; 11.
6. Emma F, Bertini E, Salvati L, Montini G. *Renal involvement in mitochondrial cytopathies.* *Pediatric Nephrology.* 2011; 27(4): 539-550.
7. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig M, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. *Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society.* *Genetics in Medicine.* 2017; 19(12): 1380-1397.
8. Campos Y, Pineda M, García Silva M, Montoya J, Antoni L. *Enfermedades Mitocondriales, Capítulo 13: Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales.* Madrid: AEPMI.
9. Molnar M, Kovacs G. *Mitochondrial diseases.* *Handbook of Clinical Neurology.* 2018; 147-155.
10. Feeney C, Gorman G, Stefanetti R, McFarland R, Turnbull D, Harding C, et al. *Lower urinary tract dysfunction in*

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Enfermedades mitocondriales y urolitiasis: ¿Existe alguna relación? Revisión de la literatura a... - R. Navarro, et al.

- adult patients with mitochondrial disease. *Neurourology and Urodynamics*. 2020; 39(8): 2253-2263.
11. Booker L, Habermacher G, Jessie B, Sun Q, Baumann A, Amin M et al. North American White Mitochondrial Haplogroups in Prostate and Renal Cancer. *Journal of Urology*. 2006; 175(2): 468-473.
12. Patel M, Yarlagadda V, Adedoyin O, Saini V, Assimos D, Holmes R, et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biology*. 2018; 15: 207-215.
13. Davalos M, Konno S, Eshghi M, Choudhury M. First Prize (Tie): Oxidative Renal Cell Injury Induced by Calcium Oxalate Crystal and Renoprotection with Antioxidants: A Possible Role of Oxidative Stress in Nephrolithiasis. *Journal of Endourology*. 2010; 24(3): 339-345.
14. Miller N, Gillen D, Williams J, Evan A, Bledsoe S, Coe F, et al. A formal test of the hypothesis that idiopathic calcium oxalate stones grow on Randall's plaque. *BJU International*. 2009; 103(7): 966-971.
15. Martín-Hernández E, García-Silva M, Vara J, Campos Y, Cabello A, Muley R, et al. Renal pathology in children with mitochondrial diseases. *Pediatric Nephrology*. 2005; 20(9): 1299-1305.
16. Niaudet P, Rötig A. The kidney in mitochondrial cytopathies. *Kidney International*. 1997; 51(4): 1000-1007.
17. Mochizuki H, Joh K, Kawame H, Imadachi A, Nozaki H, Ohashi T, Usui N, Eto Y, Kanetsuna Y, Aizawa S. Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1996 Nov; 46(5): 347-52.
18. Finsterer J, Scorza FA. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomed Rep*. 2017 May; 6(5): 487-494.
19. Lee YS, Yap HK, Barshop BA, Lee YS, Rajalingam S, Loke KY. Mitochondrial tubulopathy: The many faces of mitochondrial disorders. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(9): 710-712.
20. Eviatar L, Shanske S, Gauthier B, Abrams C, Maytal J, Slavin M, et al. Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis. *Neurology* 1990; 40(11): 1761-1763.
21. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao H, Petersen KF, Toka HR, Nelson-Williams C, Raja KM, Kashgarian M, Shulman GI, Scheinman SJ, Lifton RP. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science*. 2004 Nov 12; 306(5699): 1190-1194.
22. Wu J, Yang Z, Wei J, Zeng C, Wang Y, Yang T. Association Between Serum Magnesium and the Prevalence of Kidney Stones: A Cross-sectional Study. *Biol Trace Elem Res*. 2020 May; 195(1): 20-26.
23. Pérez-Albert P, de Lucas Collantes C, Fernández-García MÁ, de Rojas T, Aparicio López C, Gutiérrez-Solana L. Mitochondrial Disease in Children: The Nephrologist's Perspective. *IJMD Rep*. 2018; 42: 61-70.
24. Matsutani H, Mizusawa Y, Shimoda M, Niimura F, Takeda A, Shimohira M, et al. Partial deficiency of cytochrome c oxidase with isolated proximal renal tubular acidosis and hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1992; 12(4): 221-224.
25. Emma F, Pizzini C, Tessa A, Di Giandomenico S, Onetti-Muda A, Santorelli FM. "Bartter-like" phenotype in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006; (21): 355-360.
26. Goto Y, Itami N, Kajii N, Tochimar H, Endo M, Horai S. Renal tubular involvement mimicking Bartter syndrome in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1990; 116(6): 904-910.
27. Jabalameli M, Fitzpatrick F, Colombo R, Howles S, Leggatt G, Walker V, et al. Exome sequencing identifies a disease variant of the mitochondrial ATP-Mg/Pi carrier SLC25A25 in two families with kidney stones. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2021; 9(12).
28. Williams J, Holmes RP, Assimos DG, Mitchell T. Monocyte Mitochondrial Function in Calcium Oxalate Stone Formers. *Urology*. 2016 Jul; 93: 224.e1-6.
29. Patel M, Yarlagadda V, Adedoyin O, Saini V, Assimos D, Holmes R, et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biology*. 2018; 15: 207-215.
30. Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *International Journal of Urology*. 2016; 24(1): 32-38.