

Hipercalcúria idiopática: estudo familiar

José Miguel Viscarra Obregón^{1*} e Eduardo de Almeida Rego Filho²

¹Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

²Departamento Materno Infantil e Saúde Comunitária, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: obregonmc@uol.com.br

RESUMO. A hipercalcúria idiopática (HCaU) ocorre em cerca de 50% dos pacientes portadores de litíase urinária, sendo a prevalência desta última estimada em 12% da população nos países ocidentais. O objetivo deste trabalho foi estudar a distribuição familiar e a expressividade clínica da hipercalcúria idiopática e compará-las com a literatura. Foram estudados prospectivamente as famílias de nove pacientes índice portadores de HCaU no período de julho de 1998 a maio de 2000. Através de entrevistas construíram-se heredogramas para a avaliação do padrão de transmissão e expressividade clínica. Avaliaram-se também a excreção urinária de cálcio e a presença de sintomas e sinais relacionados à enfermidade (litíase urinária e/ou hematuria). Obtiveram-se dados de 55 familiares próximos (excreção de cálcio e expressividade clínica) e 225 parentes distantes (expressividade) dos pacientes índice. As principais características dos pacientes índice foram: sexo feminino 6/9; idade média 33,6 anos; portadores de litíase 8/9 e hematuria 2/9, todos com calcemia normal e média de excreção urinária de cálcio de $5,9 \pm 1,49$ mg/kg/dia. A presença de manifestações da doença observada nos familiares próximos foi de 52,7% com comprometimento de várias pessoas em gerações sucessivas, transmissão de pessoas de ambos os sexos para familiares masculino e feminino. Neste estudo observou-se que a hipercalcúria idiopática apresentou um padrão de herança autossômica dominante, com prevalência cerca de cinco vezes superior à população em geral e expressividade clínica variável, dados estes semelhantes aos observados na literatura mundial.

Palavras-chave: hipercalcúria, hipercalcúria idiopática, hipercalcúria familiar, hipercalcúria normocalcêmica.

ABSTRACT. Idiopathic hypercalciuria: familial study. The clinical and epidemiological importance of studies on idiopathic hypercalciuria (HcaU) occurs in about 50% of the carrying patients of lithiasis urinary, being this last estimated in 12% of the population in the western countries. The objective of this work is to contribute for the study of the hypercalciuria (HcaU) in our way, mainly regarding the family evaluation, inheritance pattern, clinical expressivity and comparison with the literature data. The families of nine probing carriers of HcaU were studied prospectively from July-1998 to May-2000. Through interviews family pedigrees were built for the evaluation of the transmission pattern and clinical expressivities. The excretion of calcium and the presence of symptoms and signs of the illness especially those related to the lithiasis and the hematuria were also evaluated. Nine probing carriers were submitted to the study, along with 55 close family individuals (calcium excretion and clinical expressivity) and 255 distant relatives (expressivity). The mains characteristics of the carriers were: female/male 6/9; average age 33,6 years; signs and/or symptoms of lithiasis 8/9 and hematuria 2/9. All the individuals presented normal calcemia and an average urinary excretion of calcium of $5,9 \pm 1,49$ mg/kg/day. The manifestations of disease observed in close relatives was 52,7%, about five times greater than average. The analysis of the family pedigrees supports the assertive that the illness has autossomic dominant transmission: the symptoms were present in 52,7% of the individuals, affecting several individuals in successive generations, transmission of individuals from both sexes for male and female individuals of the family. A clinical expressivity was variable. Idiopathic hypercalciuria presented a pattern of dominant autossomic inheritance, with prevalence of 52,7% between the relatives and variable clinical expressivity. The data observed in our study are similar to the observed in the world literature.

Key words: hypercalciuria, idiopathic hypercalciuria, family hypercalciuria, normocalcemic hypercalciuria.

Introdução

Hipercalciúria Idiopática ou Primária (HCaU) foi definida por Albright em 1953 como uma síndrome com elevada excreção de cálcio em vigência de normocalcemia, por vezes associada à hipofosfatemia (Schor e Heilberg, 1995; Monk *et al.*, 1996).

Para diagnosticá-la, além da comprovação de hiperexcreção urinária de cálcio e normocalcemia, é necessário afastar outras situações associadas à hipercalciúria, como por exemplo: utilização de medicamentos (furosemide, vitamina D, corticosteróides); acidose renal tubular distal; imobilização prolongada; sarcoidose; tumores ósseos primários ou metastáticos (Coe *et al.*, 1979).

A prevalência em adultos e crianças varia de 2% a 10%. Apresenta-se em cerca de 40% a 50% dos pacientes com litíase urinária, como fator etiológico principal dessa afecção (Coe *et al.*, 1979; Aladjem *et al.*, 1983). Como a litíase renal tem prevalência estimada em 12% na população dos países ocidentais, pode-se aquilatar a importância clínica e epidemiológica dos estudos sobre a hipercalciúria idiopática (Stapleton, 1996).

A etiologia da hipercalciúria idiopática, assim como os mecanismos que desencadeiam o aumento da excreção urinária de cálcio não estão bem definidos (Schor e Heilberg, 1995). Alguns estudos responsabilizaram a hiperabsorção intestinal de cálcio sob influência da 1,25-dihidrocolecalciferol; outros indicaram defeito tubular renal primário no transporte do íon. Mais recentemente, o aumento da reabsorção óssea de cálcio foi indicado como responsável pelo estado de hiperexcreção. Observou-se, também, a existência de associações de mecanismos em um mesmo paciente em estágios diferentes da evolução da enfermidade. (Schor e Heilberg, 1995; Monk *et al.*, 1996).

Como a litíase renal foi objeto de estudo quanto à incidência familiar, constatou-se que a hipercalciúria idiopática, situação que freqüentemente acompanha a primeira, também apresentava características específicas quanto à forma de transmissão (Coe *et al.*, 1979).

O fator genético ficou evidente em estudos realizados em famílias que manifestaram ocorrência maior de alterações metabólicas entre familiares de pacientes com hipercalciúria, quando comparadas com familiares de pessoas que não apresentavam a doença (Hamed *et al.*, 1979; Méhes e Szelid, 1980).

O consenso atual na literatura é de que o padrão de herança da hipercalciúria idiopática é

monogênico, do tipo autossômico dominante (McKusick, 2000).

O estudo familiar da hipercalciúria idiopática possibilita a obtenção de informações sobre a história natural da doença, a variação da sua expressividade, e permite também verificar o padrão de herança.

Justifica-se o trabalho pelo interesse em confirmar se os achados citados em literatura podem se reproduzir no Brasil; a ausência de publicações de estudos familiares sobre hipercalciúria em nosso meio e divulgar aspectos clínicos e laboratoriais sobre a doença.

O presente estudo teve o objetivo de contribuir para o estudo da hipercalciúria idiopática familiar em nosso meio, descrever sua expressão fenotípica e através da análise de heredogramas, caracterizar seu padrão de herança.

Material e métodos

O estudo foi realizado no período de julho de 1998 a maio de 2000, obtendo-se a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, da Universidade Estadual de Londrina.

Nove pacientes com hipercalciúria, oriundos do consultório de um dos autores, selecionados aleatoriamente, concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento esclarecido. Denominados "pacientes índice", todos eram da raça branca, possuindo tempo de seguimento superior a seis meses, sendo considerado como critério de inclusão a ausência de causas secundárias para a hipercalciúria, constatada através de dados clínicos e laboratoriais.

A excreção de cálcio urinário acima de 4 mg/kg em urina de 24 horas ou a relação cálcio/creatinina urinária maior que 0,20 mg/mg (idade superior a um ano) em pelo menos uma de duas amostras urinárias coletadas sob dieta usual e cálcio sérico (única amostra) com valor entre 8,0-10,5 mg/dl, possibilitaram estabelecer o diagnóstico.

Após a inclusão dos casos índice, desenvolveu-se uma estratégia sistematizada de estudo dos seus familiares.

Os parentes (ascendentes e descendentes) e os cônjuges foram analisados segundo a seguinte abordagem, após assinarem o termo de consentimento esclarecido:

- a) coleta de informações sobre a presença de sinais e sintomas de afecções relacionadas à hipercalciúria secundária.
- b) preenchimento de questionário para a detecção sistematizada de sinais e sintomas de

hipercalcúria idiopática, especificamente os relacionados a cálculos e hematúria.

- c) pesquisa de hipercalcúria pelo estudo da relação cálcio/creatinina urinária e/ou calcúria de 24 horas, em duas amostras de urina.

Os familiares submetidos à determinação da calcúria corresponderam a uma população n = 55.

Muitos familiares, embora contatados, não realizaram a avaliação laboratorial, fornecendo apenas os dados clínicos. De outra parcela de pessoas da família, obteve-se somente informações dos sintomas da enfermidade através do relato do paciente índice.

Os familiares não submetidos à determinação da calcúria corresponderam a uma população n = 225.

O cálcio urinário e sérico foram determinados pelo método de Ferro e Ham (Weissman e Fileggi, 1974).

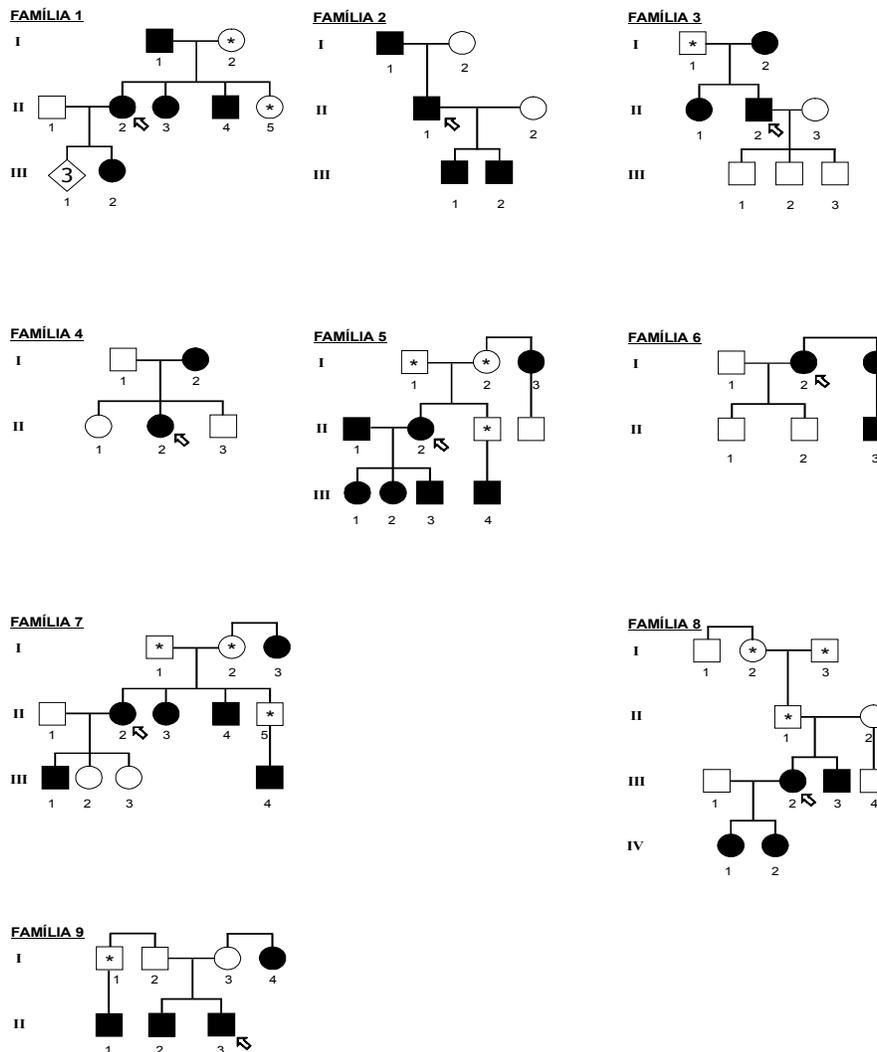
A creatinina urinária foi determinada pelo método do picrato alcalino (Di Giorgio, 1974).

Os critérios para diagnóstico do padrão de herança autossômico dominante foram os estabelecidos por Thompson *et al.* (1993).

Resultados

Os resultados serão apresentados como se segue:

- a) heredograma de cada família (Figura 1).



HACHUREADO: HCaU e/ou sintomas (hematúria e/ou cólica renal)

* : Não estudado laboratorialmente.

☞ : Probando.

Figura 1. Heredogramas dos nove pacientes índice (probando)

- b) dados clínicos e laboratoriais dos pacientes índice, $n = 9$ (Tabela 1). A população de pacientes índice apresentou proporção entre o sexo feminino e masculino 1,5:1; média de idade de 33,6 anos com variação de 6 a 60 anos. A média e o desvio padrão da excreção urinária de cálcio foram de $5,9 \pm 1,49$ mg/kg/24 horas, com variação de 4,1-10 mg/kg/24 horas.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes índice. Idade em anos, calciúria em mg/kg/dia, calcemia em mg/dL e relação calciúria e creatinina urinária (UCA/UCr) em mg/mg

Pacientes Índice	Sexo	Idade	Litíase	Hematúria	Calciúria	Calcemia	UCA/UCr
1	F	60	+	-	10	9,0	0,37
2	M	27	+	-	4,6	10,0	NR
3	M	46	+	-	5,1	10,2	0,21
4	F	10	+	+	5,6	10,5	0,14
5	F	35	+	-	NR	9,9	0,41-0,32*
6	F	41	+	-	4,9	10,5	NR
7	F	52	+	-	4,1	10,0	0,25
8	F	26	+	-	9,3	8,7	0,21
9	M	06	-	+	5,7	9,8	0,31

*: Resultados de duas amostras; NR: não realizado; +: presente; -: não presente

- c) dados clínicos e laboratoriais dos familiares submetidos à determinação da calciúria, $n = 55$ (Tabela 2). Dos 33 familiares sem hipercalciúria durante a investigação sete tinham antecedentes de hematúria e/ou cólica renal. A relação entre sintomáticos e assintomáticos nos familiares estudados foi de 1:3,6. Considerando-se como pacientes portadores de hipercalciúria idiopática normocalcêmica, os familiares com hipercalciúria (22) e os sintomáticos sem hipercalciúria (7) temos uma prevalência de 29 portadores numa população de 55 ou seja, 52,7%. Os 42 familiares com avaliações de eliminação de cálcio através da relação Ca/Cr apresentaram dados que constam na Tabela 3.

Tabela 2. Avaliação clínica dos familiares submetidos ao estudo da excreção de cálcio ($n=55$) através da urina de 24 horas e/ou UCa/UCr

Avaliação Clínica	n
População sem hipercalciúria e sem antecedentes de sintomas	26
População sem hipercalciúria e com antecedentes de sintomas	07
População com hipercalciúria e sem antecedentes de sintomas	14
População com hipercalciúria e com antecedentes de sintomas	08
Total	55

n: número de pacientes

- d) dados clínicos (pesquisa de calculose e hematúria) em familiares não submetidos à determinação da calciúria, $n = 225$. Em 16,4% houve relato de sintomas relacionados à hipercalciúria idiopática.

Tabela 3. Familiares com avaliações da excreção urinária de cálcio através da relação UCa/UCr ($N=42$)

Resultados	Excreção de Cálcio Através da Relação UCa/UCr	N
Sem hipercalciúria em 2 avaliações	Média e SD de 0,123 (0,045)	22
Com hipercalciúria em 2 avaliações	Média e SD de 0,36 (0,185)	13
Com hipercalciúria em 1 avaliação	Média e SD de 0,252 (0,139)	07

N: número de familiares; SD: Desvio padrão

- e) comparação dos resultados deste trabalho com os dados de literatura (Tabela 4) quanto: ao número de pacientes índice, familiares estudados, familiares com HcaU e sintomas e padrão de herança.

Tabela 4. Comparação de estudos familiares relacionados à hipercalciúria idiopática: número de pacientes índice estudados, número de familiares pesquisados, percentagem de familiares com hipercalciúria e padrão de herança dominante

Autores	Pacientes Índice	Familiares estudados	Familiares com hipercalciúria	Herança Dominante
Hamed (1979)	01	37	32%	SIM
Coc (1979)	09	73	36%	SIM
Mehes (1980)	10	37	35%	SIM
Pak (1981)	01	12	58%	SIM
Marya (1981)	20	54	35%	SIM
Nicolaidou (1996)	40	129	19%	SIM
Obregón (2000)	09	55	52,7%	SIM

Discussão

Metade dos adultos com litíase renal são portadores de hipercalciúria idiopática normocalcêmica (Moore *et al.*, 1978; Stapleton *et al.*, 1990; Pak *et al.*, 1991; Schor e Heilberg, 1995; Monk *et al.*, 1996).

Os fatores envolvidos na fisiopatologia da hipercalciúria idiopática não estão totalmente compreendidos. Três prováveis locais de disfunção foram relacionados: o rim (reabsorção tubular), o intestino (absorção) e o osso (mobilização) (Schor e Heilberg, 1995; Monk *et al.*, 1996).

Um grupo de pesquisadores defende que a reabsorção tubular renal de cálcio pode estar diminuída em decorrência de uma mutação no gene relacionado aos canais de cloro, que fazem parte do complexo mecanismo de reabsorção de solutos e de água livre na luz tubular (Bonnardeaux *et al.*, 1997; Stapleton, 1998; Scheinman *et al.*, 1999).

Alguns estudos sugeriram que as pessoas que absorvem mais cálcio possuem maior número de receptores intestinais para a vitamina D, havendo então uma maior resposta ao estímulo hormonal (Bushinsky e Favus, 1988; Favus, 1994). Em um outro trabalho mais recente, associou-se a hipercalciúria absorviva a um defeito genético no cromossomo 1q23.3-q24 (Reed *et al.*, 1999).

Alguns autores atribuíram a perda anormal de cálcio pela urina ao aumento na reabsorção óssea com liberação do íon para a circulação e posterior perda tubular (Schor e Heilberg, 1995; Stapleton, 1996).

Indivíduos com hipercalcúria idiopática normocalcêmica possuem risco significativo para desenvolverem litíase. Fatores diversos podem modificar essa tendência: clima, hábitos alimentares, sedentarismo, associação com hiperuricosúria, baixa eliminação de citratos e outros estabilizadores da cristalização (Pak *et al.*, 1991; Stapleton, 1996).

A hiperexcreção de cálcio também não é constante no mesmo indivíduo. A ingestão de sódio e de fosfato influencia a eliminação do cálcio (Schor e Heilberg, 1995; Stapleton, 1996).

Em relação à frequência da HCaU na população em geral estima-se ser inferior a 10% (Coe *et al.*, 1979). No presente estudo, a frequência de manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas à hipercalcúria (litíase ou hematúria) entre os familiares estudados dos pacientes índice, foi de 52,7%, levando-se em conta as pessoas sintomáticas que na época do estudo não apresentavam excreção de cálcio urinário elevada.

A observação dos heredogramas neste trabalho evidenciou padrão de herança autossômica dominante. A detecção de pacientes em gerações sucessivas, na maioria de nossos casos, não ocorre em herança recessiva. A transmissão da afecção de familiares de ambos os sexos para descendentes do sexo masculino e feminino afasta a possibilidade de transmissão ligada ao cromossomo X (Thompson *et al.*, 1993). Constatamos a presença de vários membros comprometidos na mesma geração, o que também sugere padrão de herança dominante.

Na família cinco (Figura 1), o paciente índice e a esposa apresentaram hipercalcúria, assim como seus três filhos. Na transmissão autossômica dominante, quando o casal é heterozigoto, cerca de 75% dos filhos podem ser portadores da doença.

Na família nove (Figura 1), o paciente índice e seu irmão tinham hipercalcúria, o mesmo não ocorrendo com seus pais. Nesse caso, três interpretações são possíveis: 1.a avaliação laboratorial dos pais ocorreu em um momento em que a excreção urinária de cálcio não estava alterada; 2.a hipercalcúria ainda não se manifestou como doença nos pais; 3. uma nova mutação ocorreu nos filhos.

A expressividade clínica da HCaU, ou seja, a forma pela qual um gene penetrante se expressa é aparentemente muito variável. Os pacientes com a enfermidade podem estar: assintomáticos e sem hipercalcúria; com hipercalcúria, hematúria

monossintomática e microscópica; com hipercalcúria e manifestações de “cistite” (hematúria, disúria, polaciúria e incontinência); com surtos de hematúria macroscópica e, em sua expressão mais completa, encontram-se: antecedentes familiares e pessoais de litíase, de hematúria macroscópica, e de cólica renal com ou sem hipercalcúria à época dos sintomas. A procura por manifestações clínicas deve levar em conta a presença de sinais como: eliminação de cálculo, cólica e hematúria macroscópica, o mais das vezes marcantes, indeléveis para o paciente, principalmente se existirem outros casos na família. (Kruse *et al.*, 1984; Stapleton *et al.*, 1990).

Neste trabalho, oito de nove pacientes índice apresentaram antecedentes de litíase renal, motivo pelo qual buscaram assistência médica. A expressividade da HCaU sofre influência do fator idade. No estudo de Nicolaidou *et al.* (1996) em crianças com hipercalcúria sintomática, os autores observaram hematúria como sintomatologia preponderante (47,5%), seguida pela nefrolitíase em 25%. Assim como este, outro trabalho conduzido em crianças detectou expressividade menor de litíase em relação a hematúria (Stapleton *et al.*, 1990).

Uma pesquisa com delineamento semelhante ao do presente estudo, constatou nos familiares dos portadores, prevalência sete vezes superior à da população geral. A enfermidade comportou-se como herança autossômica dominante; a litíase urinária como expressividade clínica, esteve presente em 50% dos pacientes índice e em cerca de 20% dos familiares com hiperexcreção de cálcio. Em duas famílias, o padrão hereditário do tipo autossômico recessivo, não pôde ser excluído (Méhes e Széld, 1980).

Um estudo com 40 crianças hipercalcúricas, a hipercalcúria estava presente em cerca de 50% dos parentes caracterizando um padrão de herança do tipo autossômico dominante (Nicolaidou *et al.*, 1996).

Nos trabalhos citados, a manifestação clínica mais comum da hipercalcúria idiopática é a litíase urinária, porém com diferentes frequências entre pacientes índice e familiares. Alguns autores encontraram diferentes expressividades clínicas da hipercalcúria, incluindo hematúria e formas assintomáticas (Moore *et al.*, 1978; Aladjem *et al.*, 1996).

Conclui-se neste estudo que:

1. A HCaU apresentou ocorrência familiar cerca de cinco vezes superior a indicada para a população em geral.

2. A análise conjunta das famílias demonstrou padrão de herança autossômica dominante.
3. A expressividade clínica apresentou-se variável.
4. Os dados do presente trabalho concordam com os estudos da literatura (Hamed, 1979; Coe *et al.*, 1979; Méhes *et al.*, 1980; Pak *et al.*, 1981; Marya *et al.*, 1981; Nicolaidau *et al.*, 1996).

Sugere-se que pessoas com história familiar positiva para litíase urinária ou hematuria sejam submetidas à investigação para hipercaleiúria. Em caso de confirmação diagnóstica, o paciente deve ser submetido a programas que visam prevenir ou reduzir os riscos da litíase urinária.

Referências

- ALADJEM, M. *et al.* Idiopathic hypercalciuria: A familial generalized renal hyperexcretory state. *Kidney Int*, Malden, v.24, p.549-554, 1983.
- ALADJEM, M. *et al.* Renal and absorptive hypercalciuria: A metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 97 (2), p.216-219, 1996.
- BONNARDEAUX A. *et al.* Chloride Channels and Hypercalciúria: An unturned stone. *J.Clin. Invest*, Ann Arbor, v.99, n.5, p.819-821, 1997.
- BUSHINSKY, D.A.; FAVUS, M.J. Mechanism of hypercalciuria in genetic hypercalciuric rats. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v.82, p.1585-1591, 1988.
- COE, F.L., *et al.* Familial idiopathic hypercalciuria. *N. Engl. J. Med*, Waltham, v.300, n.7, p.337-340, 1979.
- DI GIORGIO, J. Methods of Analysis. In: HENRY, R.J. *et al.* (Ed.). *Clinical Chemistry, Principles and Technics*. 2. ed. New York: Harper & Row, 1974; p.184-185.
- FAVUS, M.J. Hypercalciuria: lessons from studies of genetic hypercalciuric rats. *J. Clin. Invest.*, Ann Arbor, v.5, p.554-558, 1994.
- HAMED, I.A. *et al.* Familial absorptive hypercalciuria and renal tubular acidosis. *Am. J. Med.*, Marion, v.67, p.385-391, 1979.
- KRUSE, K. *et al.* Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, Heidelberg, v.143, p.25-31, 1984.
- MARYA, R.K. *et al.* Genetic predisposition to renal stone disease in the first degree relatives of stone-formers. *Urol. Int.*, Basel, v.36, p.245-247, 1981.
- MÈHES, K., SZELID, Z. Autosomal dominant inheritance of hypercalciuria. *Eur. J. Pediatr*, Heidelberg, v.133, p.239-242, 1980.
- McKUSICK, V.A. *143870 *Hypercalciuria, Familial Idiopathic*. OMIN: *On line Mendelian Inheritance in Man*. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 20 abr. 2000.
- MONK, R.D. *et al.* Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. In: COE, F.L. *et al.* (Ed.). *Kidney stones: medical and surgical management*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. cap.32, p.759-772.
- MOORE, S.E. *et al.* Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J. Pediatr*, St Louis, v.92, p.906-910, 1978.
- NICOLAIDAU, P. *et al.* Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. *J. Urol*, Baltimore, v.155, p.1042-1044, 1996.
- PAK, C.Y.C. *et al.* Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. *J. Urol*, Baltimore, v.126, p.717-719, 1981.
- PAK, C.Y.C. Etiology and Treatment of Urolithiasis. *Am. J. K. Dis.*, Minneapolis, v.18, n.6, p.624-637, 1991.
- REED, B.Y. *et al.* Mapping a gene defect in Absorptive Hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Stanford, v.84, n.11, p.3907-3913, 1999.
- STAPLETON, F.B. Clinical Approach to Children with Urolithiasis. *Sem. Nephrol.*, Orlando, v.16, n.5, p. 389-397, 1996.
- STAPLETON, F.B. Making a "dent" in hereditary hypercalciuric nephrolithiasis. *J. Ped.*, S. Louis, v.132(5), p.764-765, 1998.
- STAPLETON, F.B. *et al.* Idiopathic hypercalciuria: Association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. *Kidney Int.*, Malden, v.37, p.807-811, 1990.
- SCHEINMAN, S.J. *et al.* Mechanism of disease: Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N. Engl. J. Med.*, Waltham, v.340, n.15, p.1177-1187, 1999.
- SCHOR, N.; HEILBERG, I.P. Hipercaleiúria Idiopática. In: SCHOR, N.; HEILBERG, I.P. *Calculose Renal: Fisiopatologia, diagnóstico, tratamento*. São Paulo: Sarvier, 1995. cap. 6, p.43-51.
- THOMPSON, M.W. *et al.* *Genética Médica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
- WEISMAN, N., PILEGGI, V.J. Electrolytes. In: HENRY, R.J. *et al.* (Ed.). *Clinical Chemistry, principles and technics*. 2. ed. New York: Harper & Row, 1974, p.653-656.

Received on March 10, 2002.

Accepted on May 24, 2002.