Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, XXVI, 447, 1985

Cistinuria. A propósito de 4 observaciones*

MIAJA, J.; BALBUENA, M. L.; MORENO, M.; JACOB, M. S.; SANTOS, F. y MÁLAGA, S.

RESUMEN: Se presentan 4 enfermos portadores de cistinuria, 3 varones y 1 hembra, todos ellos con edades inferiores a 15 años de vida. Al diagnóstico se llegó por la constatación de test de BRANDT positivo y excreción aumentada de cistina y, eventualmente, de otros aminoácidos dibásicos.
Se ha realizado investigación familiar de la enfermedad. El tratamiento ha consistido en incrementar la diuresis y mantener pH urinarios alcalinos. PALABRAS CLAVE: CISTINURIA. LITIASIS RENAL.

CYSTINURIA. REPORT OF FOUR CASES (SUMMARY): Four children affected of cystinuria, three boys and one girl, aged under 15 years old, are referred. Diagnosis was made by means of positive BRANDT test and incremented excretion of cystine and eventually another dibasic aminoacids. Familiar screening of illness has been made, and the treatment consisted in the maintenance of alcaline urine and incrementing the diuresis. KEY WORDS: CYSTINURIA. UROLITHIASIS.

INTRODUCCIÓN

La cistinuria es un trastorno caracterizado por anomalías en el transporte de la cistina y aminoácidos dibásicos (lisina, arginina y ornitina) a nivel de las células epiteliales del túbulo proximal renal y del tracto gastrointestinal, que se hereda habitualmente con carácter autosómico recesivo (2, 3, 5, 8, 12, 17), aunque existe evidencia de cierta heterogenicidad genética (3) y múltiples combinaciones que se manifiestan de diferente forma e intensidad (8). Su morbilidad y mortalidad es debida a la escasa

* *Departamento de Pediatría (Sección de Nefrología Infantil). Facultad de Medicina y Hospital Infantil «Ntra. Sra. de Covadonga». Oviedo.*

solubilidad de la cistina en la orina, que al sobrepasar el nivel de saturación precipita formando cálculos (2, 5, 8, 12). Su incidencia varía de unos países a otros; así, mientras en Inglaterra se estima en 1/200, en Suecia llega hasta 1/500 (5) y 1/920 en Japón, como pudieron demostrar HARUO y cols. en un amplio «screening» realizado en 110.000 niños (10).

Presentamos 4 casos de cistinuria estudiados en nuestro Departamento y con este motivo hacemos una revisión teórica del tema.

CASOS CLÍNICOS

Familia 1: Varón de 4 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que consulta por dos episodios (separados por un intervalo de 8 meses) de emisión de orina como un «chorro de yogur» acompañado, en la segunda ocasión, de la expulsión por la orina de una pequeña piedra. En el intervalo entre ambos episodios presentó dolor abdominal intenso en varias ocasiones, acompañado a veces de disuria, polaquiuria y expulsión de arenillas. Examen físico normal. *Análisis complementarios:* Sangre, equilibrio ácido-base, ácido úrico, urea, creatinina, iones, calcio, fósforo y cromatografía de aminoácidos normales. Orina, elemental y sedimento sin alteraciones, test de BRANDT positivo, urocultivo negativo, cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas: excreción aumentada de cistina, lisina y arginina; análisis del cálculo: compuesto por cistina; aclaramiento de creatinina, calciuria, fosfaturia y uricosuria sin alteraciones. Urografía intravenosa y ecografía renal normales.

Con el diagnóstico de cistinuria se instauró *tratamiento* con aumento del aporte hídrico a lo largo del día y de la noche siendo la evolución favorable.

Estudio familiar: padre y madre portadores de la enfermedad, hermana sana (fig. 1).

Familia 2: Hembra de 12 años de edad, que consulta por dolor abdominal recurrente. Entre los antecedentes familiares destaca la intervención quirúrgica de un hermano a los 22 meses de edad por litiasis vesical; no existen antecedentes personales de interés. Examen físico normal. *Análisis complementarios:* Sangre, equilibrio ácido-base, urea, creatinina, iones, ácido úrico, calcio, fósforo y cromatografía de aminoácidos normales. Orina, pH 6,5, sedimento con abundantes cristales de cistina y ácido úrico, test de BRANDT positivo y cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas con aumento en la excreción de cistina, lisina y arginina;

aclaramiento de creatinina, calciuria, fosfaturia y uricosuria normales; U.I.V. normal.

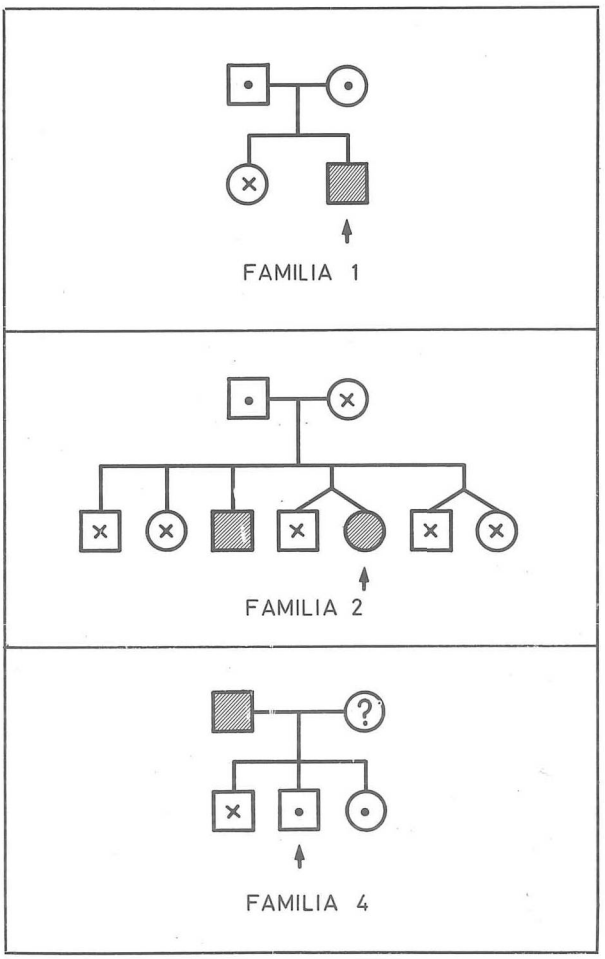


FIG. 1. *Arbol genealógico de las familias 1, 2 y 4.*

Diagnosticada de cistinuria se aumentó el aporte hídrico como única actitud terapéutica, con lo que la evolución fue favorable.

Con motivo del estudio de esta familia (fig. 1) se descubrió a un hermano de 14 años de edad, que había sido intervenido en otro Centro de cálculos vesicales a los 22 meses. En el momento del estudio, la clínica que refería era de dolor abdominal postprandial. Examen físico sin alteraciones. *Complementarios:* Sangre, equilibrio ácido-base, urea, creatinina, iones, calcio, fósforo, ácido úrico y cromatografía de aminoácidos normales. Orina, pH 5,3, sedimento con abundantes cristales de cistina, test de BRANDT positivo y cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas: aumento de la excreción de cistina, lisina y ornitina; aclaramiento de creatinina, calciuria, fosfaturia, uricosuria normales. La ecografía renal puso de relieve aumento renal bilateral, así como de las pirámides renales.

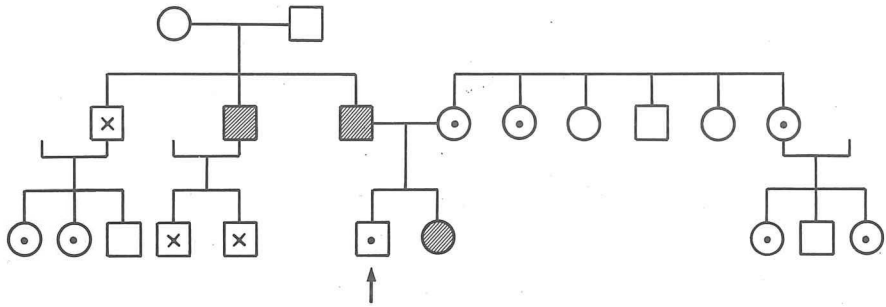


FIG. 2. *Arbol genealógico de la familia 3.*

Familia 3: Varón de 3 años, 10 meses, que consulta por existir en su familia dos miembros con cistinuria (fig. 2). El padre fue intervenido por litiasis cistínica y la hermana del niño presenta también litiasis cistínica e insuficiencia renal. El niño hasta el momento actual ha permanecido asintomático. Examen físico normal. *Complementarios:* Sangre, hemograma, equilibrio ácido-base, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, iones y cromatografía de aminoácidos normales. Orina, pH 6,5, sedimento con abundantes cristales de cistina, test de BRANDT positivo, cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas: aumento de la excreción de cistina, lisina, arginina y ornitina; aclaramiento de creatinina, calciuria, fosfaturia, uricosuria normales. Rx simple de abdomen normal.

Con simple aumento de la ingesta hídrica el niño sigue una evolución favorable.

Familia 4: Varón de 13 años de edad, que consulta por dolor abdominal. Se constata en la anamnesis que el padre fue intervenido en 4 ocasiones de litiasis cistínica. No antecedentes personales de interés. Examen físico normal. *Complementarios:* Sangre, hemograma, equilibrio ácido-base, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo y cromatografía de aminoácidos normales. Orina, pH 5, sedimento normal, test de BRANDT positivo, cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas: aumento de la excreción de cistina, lisina y arginina; aclaramiento de creatinina, calciuria, fosfaturia y uricosuria normales. La ecografía renal muestra prominencia de la pelvis renal izquierda, sin dilatación caliciliar.

En el estudio familiar (fig. 1) se detecta una hermana de 10 años de edad, asintomática, con examen físico normal, analítica en sangre normal y en orina: pH 6, sedimento normal, test de Brandt positivo y aumento de la excreción de cistina, lisina y arginina en la cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas. Ecografía renal normal.

Sometidos ambos a dieta con incremento en los fluidos siguen una evolución favorable.

Los valores absolutos de cistina y aminoácidos dibásicos en la orina de cada uno de los pacientes estudiados, se pormenorizan en la tabla I.

VALORES NORMALES (mg./24 h.)	CISTINA 6 - 50	LISINA 13 - 135	ARGININA 1 - 6	ORNITINA 9
FAMILIA 1				
Varón 4 años	194	255	8	—
FAMILIA 2				
Hembra 12 años	220	1.322	199	—
Varón 15 años	250	1.500	210	—
FAMILIA 3				
Varón 3 años	2.059	1.363	546	95
Hembra 15 años	1.700	1.164	482	62
FAMILIA 4				
Varón 13 años	125	142	58	—
Hembra 10 años	83	164	42	—

COMENTARIOS

La cistina se produce por transulfuración metabólica de la metionina de la dieta y, en condiciones normales, se filtra en el glomérulo renal junto con los aminoácidos dibásicos y se reabsorbe posteriormente en el borde en cepillo del túbulo proximal por un mecanismo común «1» dependiente de energía. Es precisamente este mecanismo el que está alterado en la cistinuria. Por otro lado, en la membrana basal lateral de la célula epitelial existe un mecanismo de transporte independiente para lisina-arginina-ornitina «2» y otro para cistina «3». La cistina intracelular es segregada a la luz tubular por otro mecanismo «4» y no puede ser reabsorbida de nuevo al fallar el mecanismo «1» (2, 8, 15). Como resultado de este transporte tubular anómalo solamente se reabsorbe una parte del ultrafiltrado glomerular y el resto se excreta por la orina (2, 8) (fig. 3).

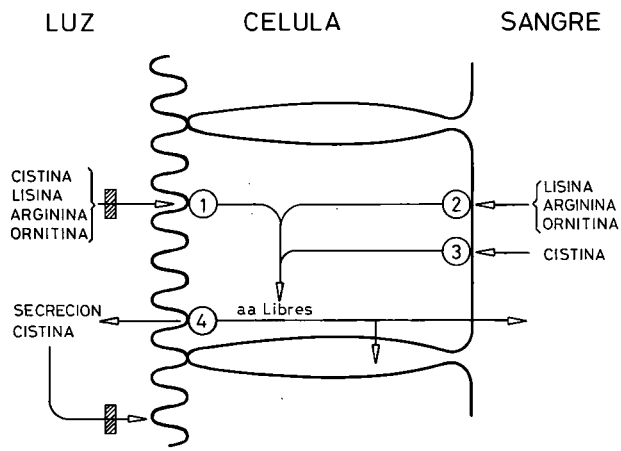


FIG. 3. *Esquema patogénico de la cistinuria.*

A nivel intestinal, sucede lo mismo, existe un defecto de absorción de estos 4 aminoácidos, apareciendo en las heces la lisina y ornitina como piperidina y pirrolidina respectivamente, y la arginina como citrulina (8). El significado clínico de esta enfermedad está relacionado con la formación de cálculos en los pacientes homocigotos (12), que se manifiesta como toda urolitiasis: en forma de hematuria macroscópica, cólico renal

e infecciones urinarias recidivantes (2, 3), pudiendo conducir al fracaso renal (5, 8). En un 10 % de los casos existe hipertensión arterial (8). Los individuos heterocigotos no suelen tener manifestaciones clínicas y se descubren generalmente al estudiar a los miembros de una familia (5, 8).

La primera manifestación clínica suele aparecer entre los 20-30 años de edad, aunque los síntomas pueden comenzar en la edad pediátrica en un 22 % de los casos (5), incluso se afirma que la calculosis vesical es exclusiva de la infancia (3), como sucedió en uno de nuestros casos.

Los cálculos de cistina representan el 1-2 % de todos los cálculos del aparato urinario (2, 3), encontrándose historia familiar de litiasis en el 45 % (7). No hay afectación predominante de ningún sexo, pero los varones suelen presentar clínica más relevante (5, 8).

A pesar del defecto de absorción, no se han observado en estos niños alteraciones en el crecimiento y desarrollo, probablemente como consecuencia de que en la cistinuria, aunque está afectado el sistema de transporte de los aminoácidos libres, se conserva intacto el de los oligopéptidos y, si existe un déficit nutricional, éste es subclínico (5, 8). Se ha postulado, sin confirmación experimental, que el defecto de transporte de estos aminoácidos afecta al cerebro, sin embargo los cistinúricos suelen tener una inteligencia normal, si bien es verdad que existe cistinuria frecuentemente asociada a retraso mental (8). Otros trastornos asociados son la hiperuricemia y nefrolitiasis por ácido úrico (5, 8). Parece ser que el ácido úrico actúa como acelerador de la precipitación de cistina (9), con calculosis por oxalato cálcico (4) e hipercalciuria (7, 10).

El diagnóstico es sencillo si se piensa en esta entidad, en todo paciente joven con historia familiar de cálculos renales y con formación recurrente de cálculos radiodensos que no responde a las formas habituales de tratamiento (5, 7, 8). El simple examen microscópico del sedimento urinario es disgnóstico cuando aparecen cristales hexagonales; la cristaluria cistínica se da en el 17 % de los casos.

Es de reseñar que los uroanálisis elementales se encuentran alterados en el 53 % de las ocasiones, bien con hematuria microscópica, piuria, e incluso proteinuria asociada a infección urinaria. El test de BRANDT, prueba de despistaje rápido de la cistinuria, se realiza con 5 cc. de orina, a la que se añaden 5 gotas de hidróxido de amonio y 2 cc. de cianuro sódico al 5 %; la lectura se efectúa a los 10 minutos y es positiva cuando la mezcla se torna de color rojo púrpura (8). Es preciso tener en cuenta

que esta prueba es positiva cuando la excreción de cistina supera los 75 - 125 mg./g. de creatinina (5, 9) y que pueden existir falsos positivos en caso de acetonuria, homocistinuria y aminoaciduria generalizada (8). La confirmación diagnóstica viene dada por la cromatografía de aminoácidos en orina de 24 horas, los sujetos normales excretan 30 - 60 mg./día de cistina, mientras que los cistinúricos homocigotos pierden más de 400 mg./día o más de 200 mg./g. de creatinina, la excreción de los heterocigotos es intermedia entre ambos (5, 8, 9, 12).

DAHLBERG y cols. (5) establecen que un cistinúrico es homocigoto cuando cumple uno o más de los siguientes criterios: 1) Cálculo de cistina. 2) Cristaluria cistínica o test de BRANDT positivo en paciente con historia de cálculos de cistina. 3) Excreción de cistina superior a 400 mg./día y 4) Marcada elevación de cistina, lisina, arginina y ornitina.

La finalidad del tratamiento de la cistinuria es la prevención de la precipitación de cistina en la orina que puede conseguirse disminuyendo la excreción de cistina y/o aumentando su solubilidad en la orina (2, 5, 7, 8, 9, 12). La disminución de la excreción de cistina aunque puede obtenerse reduciendo el aporte de metionina en la dieta, es cuestionable en edad pediátrica (2, 5, 8, 9). La solubilidad de la cistina aumenta incrementando el volumen urinario y manteniendo pHs urinarios alcalinos; por tanto se recomienda incrementar el aporte hídrico distribuyéndolo a lo largo del día y de la noche, y alcalinizar la orina a base de fórmulas de bicarbonato o de citrato sódico. Se sabe que 300 mg. de cistina son solubles en un litro de orina y el doble a pH 7,5.

Otro modo de aumentar la solubilidad de la cistina es mediante el empleo de fármacos que se combinan con la cistina formando derivados más solubles. En este sentido se ha preconizado la D-Penicilamina (no recomendable por sus múltiples efectos secundarios) (2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 16). La alfa-mercaptopropionilglicina y acetilcisteína, que proporcionan mejores resultados y menos efectos secundarios que aquélla (1, 6, 8, 9, 13, 14).

En aquellos pacientes en los que está contraindicada la cirugía o con historia de enfermedad renal previa (riñón único), TSENG y cols. (17) proponen realizar irrigaciones pelvicaliciliares por nefrostomía o mediante catéter ureteral con Trometamina E. En cualquier caso, si la cistinuria conduce al individuo hacia la insuficiencia renal terminal, no se han descrito inconvenientes para su inclusión en programa de transplante, ya que éste ya ha demostrado su eficacia (11).

BIBLIOGRAFIA

1. BERIO, A.: *Profilassi della calcolosi cistinica mediante somministrazione continua di alfa-mercaptopropionilglicina (alfa-MPG).* Min. Pediat., 1983, 35: 1197-1206.
2. BROADUS, A.; THIER, S.: *Metabolic basis of renal stone disease.* N. Engl. J. Med., 1979, 300: 840.
3. CALDWEL, R. J.; TOWNSEND, J. I.; SMITH, M. J. V.: *Genetics of cystinuria in an inbred population.* J. Urol., 1978, 119: 531-533.
4. CARPENTIER, P. J.; KURTH, K. H.; BLOM, W.; HUIJMANS, J. G. M.: *Heterozygous cystinuria and calcium oxalate urolithiasis.* J. Urol., 1983, 130: 302-304.
5. DAHLBERG, P. J.; VAN DEN BERG, C. J.; KURTZ, S. B.; WILSON, D. W.; SMITH, L. H.: *Clinical features and management of cystinuria.* Mayo Clin. Proc., 1977, 52: 533-542.
6. DENNEBERG, T.; JEPPSSON, J. O.; STEMBERG, P.: *Alternative treatment of cystinuria with alpha-mercaptopropionyl-glycine (Thiola^R).* Kidney Int., 1983, 24: 420.
7. EVANS, W. P.; RESNICK, M. I.; BOYCE, W. H.: *Homozygous cystinuria-evaluation of 35 patients.* J. Urol., 1982, 127: 707-709.
8. HALPERIN, E. C.; THIER, S. O.: *Cystinuria.* In *Nephrolithiasis,* Ed. F. L. COE, New York. Churchill Livingstone, 1980, pp. 208.
9. HAUTMAN, R.; TERHORST, B.; STUHLSOTZ, H.; LUTZEYER, W.: *Mercaptopropionylglicine: A progress in cystine stone therapy.* J. Urol., 1977, 117: 628.
10. HARUO, I.; MURAKAMI, M.; MIYAUCHI, T.; MORI, I.; YAMAGUCHI, K.; USUI, T.; SHIMAZAKI, J.: *The incidende of cystinuria in Japan.* J. Urol., 1983, 129: 1012-1014.
11. KRIZEK, V.; ERBEN, J.; LAZNE, M.; NAURATIS, P.; SVAB, J.: *Disappearance of cystinuria after kidney transplantation.* Br. J. Urol., 1983, 55: 575.
12. MALEK, R. S.: *Renal lithiasis: a practical approach.* J. Urol., 1977, 118: 893.
13. MULVANEY, W. P.; QUITTER, T.; MARTERO, A.: *Experiences with acetylcysteine in cystinuria patients.* J. Urol., 1975, 114: 1-7.
14. SCHMELLER, N. T.; KERSTING, H.; SCHULLER, J.; CHAUSSY, C.; SCHMIEDT, E.: *Combination of chemolysis and shock wave lithotripsy in the treatment of cystine renal calculi.* J. Urol., 1984, 131: 434-8.
15. SILBERNAGL, S.: *Renal handling of aminoacids: recent results of tubular microperfusion.* Clin Nephrol., 1976, 5: 1-8.
16. STERNLIEB, I.; BENNETT, B.; SCHEINBERG, I. H.: *D-Penicilamine induced Goodpastures syndrome in Wilson's disease.* Ann. Int. Med., 1975, 82: 673.
17. TSENG, C. H.; TALWALKAR, Y. B.; TANK, E. S.; HATCH, T.; ALEXANDER, S. R.: *Dissolution of cystine calculi by pelviocaliceal irrigation with Tromethamine-E.* J. Urol., 1982, 128: 1281-1284.