

## Cistinuria y Litiasis Renal

Dra. M. Eugenia Willshaw Z.<sup>1</sup>; Q.F. Eliana Galindo F.<sup>2</sup>; Q.F. Alfonso Salinas T.<sup>3</sup>;  
Dr. Raimundo Ariztía M.<sup>4</sup>

### Cystinuria and Urolithiasis

The case of a 9 years old girl with bilateral nephrolithiasis, in whom cystinuria (probably type I) was demonstrated, is presented. The same metabolic abnormality was detected in her monozygote twin sister, who had been considered normal. A pyelographic study disclosed a silent renal lithiasis in this girl. Both parents showed decreased intestinal absorption for the aminoacid when challenged with oral administration of cystine. To our knowledge no other cases of cystinuria in twins have been communicated in the literature.

La cistinuria es un defecto hereditario en el transporte de aminoácidos dibásicos en las células epiteliales de los túbulos renales y el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

Se expresa clínicamente por la formación de cálculos urinarios al precipitar la cistina, el menos soluble de los aminoácidos dibásicos excretados

en exceso. Los otros son la lisina, la arginina y la ornitina.

De las causas de litiasis renal, la cistinuria es la que representa el menor porcentaje (2,9%)<sup>2</sup>.

La incidencia es difícil de precisar, ya que el defecto genético puede presentarse en forma completa o incompleta. Si se consideran sólo a los homocigotos, ella puede estimarse en 1/100.000 individuos.

La primera descripción de cistinuria fue hecha por Wollaston<sup>3</sup> quién en 1810 analizó dos cálculos vesicales diferentes a los conocidos hasta ese momento. En 1824, Stromeyer<sup>4</sup> señaló la presen-

<sup>1</sup> Médico Endocrinólogo Infantil. Hospital Militar.

<sup>2</sup> Químico Farmacéutico. Laboratorio Clínico. Hospital Militar.

<sup>3</sup> Químico Farmacéutico. Fac. de Medicina Sur. Universidad de Chile.

<sup>4</sup> Médico. Jefe Servicio Urología. Hospital Militar.

cia de cristales hexagonales en la orina de pacientes cistinúricos.

En 1833, Berzelius<sup>5</sup> denominó cistina a este compuesto formador de cálculos, y Friedman en 1902<sup>6</sup> definió su estructura química.

Dent y Röse<sup>7</sup> en 1952, considerando la similitud estructural de la cistina con los otros aminoácidos dibásicos antes mencionados, postularon la existencia de un mecanismo único alterado o ausente en el riñón de estos enfermos. En 1962, Milne<sup>8</sup> demostró el defecto intestinal concomitante que compromete la absorción intestinal de la cistina junto con la de los otros aminoácidos dibásicos.

Por lo tanto, esta sería la primera enfermedad metabólica descrita que compromete a un sistema de transporte común a varios aminoácidos de similar estructura química<sup>5</sup>.

### Caso Clínico

Paciente de 9 años, sexo femenino, controlada en el Servicio de Urología del Hospital Militar de Santiago, por infección urinaria prolongada y litiasis renal bilateral. Por encontrarse una calcemia elevada (14,0 mg/dl) se solicitó su estudio en Endocrinología Infantil. Peso 28 kg, talla 1,29 m. (percentil 25 para edad cronológica); frecuencia cardíaca 70 por minuto, regular; presión arterial: 110/60 mm de Hg. Sin signos de desarrollo puberal. En el abdomen se palpa polo inferior del riñón derecho. Orina: densidad 1.010; reacción alcalina; proteinuria leve; piocitos: 20 por campo; eritrocitos: 0-2 por campo. En el urocultivo

se desarrollaron incontables colonias de Klebsiella y E. coli. Nitrógeno ureico en sangre: 15 mg/dl; Uricemia: 3,5 mg/dl. pH en sangre 7,41; CO<sub>2</sub> total: 25,1 mEq/l. Electrolitos plasmáticos: Sodio: 143 mEq/l; Potasio: 4,1 mEq/l; Cloruros: 103 mEq/l. Después de la Calcemia inicial de 14,0 mg/dl, en dos ocasiones más se encontraron concentraciones de 10,5 mg/dl. La Tabla 1 muestra los resultados de determinaciones de Calcio y Fósforo en distintas condiciones. Proteinemia, electroforéisis de proteínas plasmáticas y tiempo de Protrombina eran normales.

En la orina se encontraron cristales de cistina después de acidificar la muestra y la reacción con Nitroprusiato fue positiva. También se encontró aminoaciduria por eliminación excesiva de Cistina y Lisina.

El coeficiente intelectual de la paciente resultó normal.

Las radiografías de cráneo, hombro, mano y dientes también fueron normales.

Su hermana gemela, considerada sana hasta el momento, tenía una pequeña imagen de litiasis renal derecha, cistinuria y lisinuria aumentadas; una serie de cinco calcemias dio como resultado un promedio de 9,25 mg/dl con una desviación standard de 0,34 mg/dl.

Ni el padre, ni la madre, ni el resto de los hermanos de la paciente eliminaban Cistina sobre los valores considerados normales (Cromatografía normal, reacción de nitroprusiato negativa).

En la paciente, su gemela y sus padres se dio una sobrecarga oral de cistina en dosis de 0,05 micromoles por kilo de peso corporal<sup>9</sup>, con los

Tabla 1.  
Calcemias, Fosfemias y Calciurias en Distintas Circunstancias

	Calcemia mg/dl	Fosfemia mg/dl	mg/24 hs.	Calciuria mg/kg peso	mg/g Creatinina
Régimen normal de Calcio <sup>3</sup>	10,2 ± 1,8	4,3 ± 0,1	150	5,0	--
Régimen hipocalcémico	9,5		106	3,5	94
Con sobrecarga de calcio	10,3		294	9,450	
Prueba de sobrecarga oral con 1 g de calcio (Pak):					
Basal	9,5		21,6 (2 horas)		0,09 <sup>1</sup>
Post ingesta	10,3		49,0 (2 horas)		0,45 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Normales: menos de 0,11

<sup>2</sup> Normales: menos de 0,20

<sup>3</sup> Media y desviación standard de 10 determinaciones en el caso de calcemia y fosfemia.

resultados que se muestran en la Tabla 2, de los que se puede concluir que en los cuatro, las concentraciones de cistina plasmática se mantuvieron sin alza significativa durante las dos horas siguientes a su administración oral (Fig. 1). La concentración de cistina en todas las muestras corresponde a los valores normales en niños (0,55-0,92 mg/dl) o adultos (0,58-1,70 mg/dl) en ayunas. Los sujetos normales tienen, después de la administración dosis similares, curvas de concentración plasmática que aumentan hasta una concentración máxima al cabo de 1 hora, manteniéndose significativamente sobre el valor basal hasta tres horas después de la sobrecarga<sup>9</sup>. Los homocigotos tipo I y II muestran curvas planas como las mostradas por estos pacientes después de la sobrecarga con el aminoácido<sup>9</sup>. Los heterocigotos del tipo III presentan una absorción retardada; que en los casos que el presenta, tiene un máximo a las dos horas<sup>9</sup> (Fig. 2).

Tabla 2.

Concentraciones plasmáticas de cistina después de sobrecarga con el aminoácido (0,05  $\mu$ moles/kg peso). La concentración aparece expresada en mg/dl.

	Paciente	Gemela	Padre	Madre
Basal	0,93	1,45	0,85	0,92
30 minutos	1,10	1,65	0,90	0,95
2 horas	1,00	1,43	0,90	0,95

V. Ref.: Niños menores de 10 años: 0,55-0,92 mg/dl adultos 0,58-1,70 mg/dl.

PRUEBA DE SOBRECARGA ORAL DE CISTINA  
(D = 0.05  $\mu$ moles/Kg.)

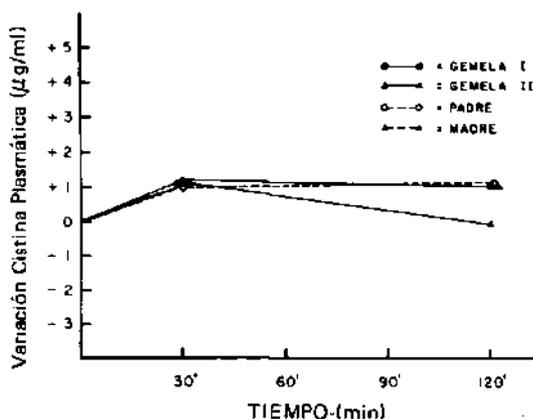


Figura 1.: Curva de variación de cistina plasmática antes y luego de una sobrecarga oral de cistina a la paciente, sus padres y su gemela.

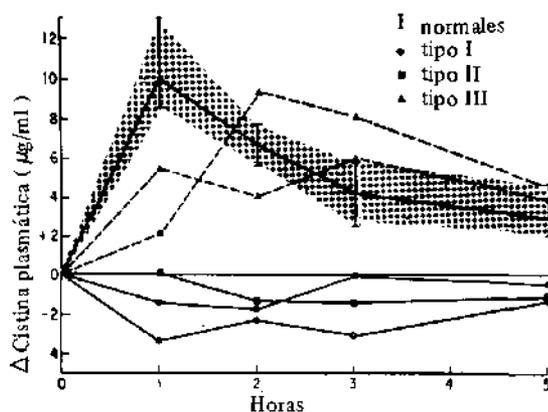


Figura 2.: Clasificación de cistinuria según Stanbury<sup>9</sup>, de acuerdo a curva de variación plasmática de niveles de cistina luego de sobre carga oral.

En nuestros pacientes no hubo cambios significativos ni media hora ni dos horas después de la sobrecarga. No nos pareció necesario prolongar más tiempo los controles porque, aún cuando los casos de Stanbury<sup>9</sup> muestran un máximo a las dos horas y en nuestros pacientes pudiera darse uno todavía más tardío, los casos presentados por dicho autor, mostraban a la hora diferencia significativa entre los heterocigotos I y II y los del tipo III, que se hacía más intensa a las dos horas.

El estudio de los dermatoglifos de ambos pacientes, padres y hermanos no mostró ningún patrón característico.

El genotipo sanguíneo de las gemelas fue O-IV Rh(+), heterocigoto para el factor D.

COMENTARIO

Presentamos una niña de 9 años de edad, portadora de una infección urinaria y litiasis renal, que no ha expulsado cálculos que permitan su análisis químico hasta la actualidad.

Los exámenes de laboratorio demuestran en ella y su hermana gemela, un trastorno metabólico de la cistina, con eliminación aumentada del aminoácido en la orina (nitroprusiato positiva, cromatografía que muestra cistina y lisina aumentadas).

En el padre, madre y hermanos no se demostró eliminación aumentada de cistina en la orina.

Al someter a la paciente y su gemela así como a sus padres a una sobrecarga oral de cistina, se observaron niveles plasmáticos que no experimentaron un alza significativa hasta dos horas después de la administración del aminoácido. Esto demuestra un defecto en la absorción del aminoácido.

El comportamiento frente a la sobrecarga oral

de cistina y los hallazgos diferentes en la orina de la paciente y su gemela respecto a sus padres y otros hermanos, permiten postular una cistinuria de tipo I ó II, considerando a la paciente y su gemela como probable homocigotos y a sus padres como heterocigotos (Tabla 3).

Las calcemias altas presentadas por la probando y su gemela, con normalidad posterior por lo menos en siete oportunidades, unidas a hiperabsorción intestinal de una sobrecarga de 1 g. de Calcio oral (según Pak), pueden ser interpretadas como secundarias a administración masiva y repetida de Calcio y Vitamina D que recibieron por indicación de sus padres y sin prescripción médica.

Este hecho, al igual que el publicado en la literatura<sup>10</sup> predispone a la formación de cálculos en un sujeto que elimina cistina en cantidades aumentadas en la orina.

Conviene prevenir a los individuos cistinúricos respecto a la ingestión de cantidades excesivas de Calcio en los alimentos y a aportes suplementarios de Vitamina D, para no contribuir a la formación de cálculos urinarios. Asimismo, al coexistir ambas litiasis (cistinúrica e hipercalcúrica) deben adoptarse medidas que no empeoren esta condición (Ej. modificación del pH de la orina, ya que al alcalinizar precipita el calcio, y al acidificar, precipita la cistina). Es por esto que en nuestra paciente y su gemela indicamos un aporte de líquido superior a dos litros diarios, aportes mínimos de Calcio, tratamiento de la infección urinaria y mantención de pH urinario.

El uso de drogas antiquelantes como penicilamina parece justificado sólo en casos de recidivas

o riesgos que superen a aquellos derivados de la droga misma<sup>11</sup>.

Nuestras pacientes tienen un cociente intelectual normal y buen rendimiento escolar, hecho que se evaluó especialmente en consideración a que la cistinuria puede asociarse con retardo mental y porque su frecuencia es diez veces mayor en poblaciones de retardados mentales que en la población general<sup>12</sup>.

En resumen, hemos demostrado en una paciente de 9 años, la existencia de un trastorno metabólico que involucra a la cistina y que reconoce base genética y una alteración similar en su hermana gemela, considerada sana hasta antes de someterla al estudio.

Mediante la respuesta a sobrecarga oral de cistina en las gemelas y sus padres se pudieron clasificar tentativamente en el tipo I, aceptando que sus padres sean heterocigotos y que la expresión completa se produzca exclusivamente en los homocigotos. Este defecto intestinal heredado tiene poca significación clínica pero constituye un buen marcador genético y ha permitido una nueva clasificación de esta enfermedad.

Nos pareció de interés comunicar este caso, pues no se encuentran publicaciones internacionales sobre esta afección en gemelos.

#### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hugo Pumarino, Jefe del Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile. Hosp. José Joaquín Aguirre.

Al Dr. Manuel Santos A. Departamento de Biología Celular. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Tabla 3.  
Clasificación de casos de Cistinuria(\*)

Observaciones Experimentales	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Recesividad	Completa	Incompleta	Incompleta
Homocigotos: Transporte "in vitro" en biopsias de yeyuno	No hay transporte de cistina, lisina o arginina	No hay transporte de lisina	Transporte de cistina normal o reducido. Transporte de lisina reducido en forma variable.
Administración oral de cistina	No hay elevación plasmática de cistina	No hay elevación de cistina	Elevación de cistina plasmática
Heterocigotos: Excreción de aminoácidos urinarios.	Normal	Cistina y lisina sobre lo normal	Cistina y lisina sobre lo normal.

(\*) Reproducido en parte de Thiet y Segal<sup>3</sup>

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> *Caan, A.G.*: Cystinuria: the disease and its models. *Life Sc.* 28: 5, 1981.
- <sup>2</sup> *Pruzansky, W.*: Cystinuria and Cystinuric Urolithiasis in Childhood. *Acta Paed. Scand.* 55: 97, 1966.
- <sup>3</sup> *Wollaston, W.H.*: *Phil. Trans. Roy. Soc. London.* 100: 223, 1810.
- <sup>4</sup> *Stromeyer, J.M.*: Citado en "The metabolic basis of inherited disease: Stambury, J.B., editor Mc. Graw Hill, New York, 1972.
- <sup>5</sup> *Berzelius, J.J.*: *Calculus urinaires. Traite de Chemic.* 7: 424, 1833.
- <sup>6</sup> *Fiedman, R.*: *Neitr. Chem. Physiol. Pathol.* 3: 1, 1902.
- <sup>7</sup> *Dent, C.E. and Rose, G.A.*: Aminoacid metabolism in cystinuria. *Quart. J. Med.* 20: 205, 1951.
- <sup>8</sup> *Milne, M.D.,; Asatoor, A.M.; Edwards, K.D. and Loughridge, L.W.*: The intestinal absorption defect in cystinuria. *Gut* 2: 323, 1961.
- <sup>9</sup> *Stanbury, J.B.; Wyngaardner, J.B.; Frederickson, D.S.*: *The metabolic basis of inherited disease.* Mac Grow Hill, New York, 1972.
- <sup>10</sup> *Dahlberg, P.; Van der Berg, C.*: Clinical Features and management of cystinuria. *Mayo Clin. Proc.* 52:533, 1977.
- <sup>11</sup> *O'Reagan, S.; Robitaille, P.; Mongeau, J.G. and Homsy, Y.*: Cystine calcium bladder calculus in two years old child. *J. Urol.* 123: 77, 1980.
- <sup>12</sup> *Kurczynski, T.W.*: Neurological complications of cystinuria. *Dev. Med. Child. Neurof.* 21: 811, 1979.