

REPORTE DE CASO

Litiasis por cistina: Reporte de un caso

Cystine lithiasis: Case report

*Guillén R^I, Funes P^I, Ruíz I^I, Duarte C^{II}, Mereles B^{III}

^I Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción.
Paraguay

^{II} Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

^{III} Cátedra de Urología, Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay

RESUMEN

La cistinuria es una enfermedad genética cuya expresión clínica es la formación de cálculos en las vías urinarias. Si bien este tipo de litiasis es poco frecuente se caracteriza por un elevado número de recidivas. En este trabajo, presentamos el caso de una paciente de 24 años con litiasis por cistina, en la que el diagnóstico se logró mediante el hallazgo de cristales de cistina en muestras de orina y la presencia de cistina como único componente de los cálculos expulsados espontáneamente en dos ocasiones y removidos por nefrolitotomía percutánea en una ocasión en un lapso de 6 meses. El tratamiento instaurado consistió en aumento de la ingesta de líquido, dieta con restricción de sodio y proteínas y administración de agentes alcalinizantes para aumentar el pH de la orina. Así mismo queremos mostrar la disponibilidad y el uso a nivel nacional de técnicas laboratoriales especializadas para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cistinuria.

Palabras clave: litiasis, cistina.

ABSTRACT

Cystinuria is a genetic disease which clinical expression is the formation of stones in the urinary tract. Even though this kind of lithiasis is rare, it is characterized by a high recurrence rate. In this work, we present the case of a 24-year-old female patient with cystine lithiasis in whom the diagnosis was made by detection of cystine crystals in urine samples and the presence of cystine as the only component of kidney stones spontaneously passed in two episodes and removed by percutaneous nephrolithotomy once in a period of six months. The treatment measures established were increase of the fluid intake, restricted protein and sodium diet and administration of alkaline agents to increase urinary pH. We also show the availability and use at national level of specialized laboratory techniques for the diagnosis and follow-up of cystinuric patients.

Keywords: lithiasis, cystine.

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal causada por cistina es consecuencia de la cistinuria, un error congénito que se caracteriza por la reabsorción defectuosa de cistina, lisina, arginina y ornitina de forma variable del borde en el túbulo renal proximal y en las células epiteliales del tracto gastrointestinal. Si bien los cuatro aminoácidos alcanzan elevadas concentraciones en orina, sólo la hiperexcreción de cistina conduce a la precipitación en el túbulo distal y la formación de cálculos debido a su baja solubilidad en pH ácido (1).

La prevalencia global estimada de esta enfermedad es de 1/7000 neonatos, con rangos

*Autor Correspondiente: **Dra. Rosa Guillén**, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Río de la Plata y Lagerenza, teléfono: 021 424 520.

Email: rmguillen@gmail.com

Fecha de recepción: febrero 2014; Fecha de aceptación: mayo 2014

que varían de 1/2500 neonatos en judíos libios a 1/100000 neonatos en la población sueca (2). La cistinuria se asocia a mutaciones en los genes *SLC3A1* y *SLC7A9* que codifican para la subunidades del transportador rBAT/b⁰⁺. Este transportador pertenece a la familia HAT de transportadores de aminoácidos (2).

El diagnóstico de la cistinuria suele darse por hallazgo de cristales de cistina en orina o bien por la confirmación de la presencia de cistina como componente de cálculos urinarios por espectroscopía infrarroja (3). Así mismo, pueden confirmarse estos hallazgos mediante la determinación de la excreción urinaria de aminoácidos, que puede llegar incluso a niveles de cistina en orina superiores a 1000 μmol/g de creatinina (4). En la mayoría de los pacientes con cistinuria la formación de los cálculos ocurre en las dos primeras décadas de vida, pero se ha reportado una amplia variación intrafamiliar de la patología. Los hombres son afectados más frecuentemente y con mayor severidad que las mujeres, así como también producen un número mayor de cálculos (5).

Debido a su estructura cristalina, los cálculos de cistina son resistentes a la fragmentación por litotricia extracorpórea y por tanto en muchos casos requieren procedimientos urológicos más invasivos para removerlos como la nefrolitotomía percutánea o la nefrectomía. Las frecuentes recidivas conllevan a procedimientos urológicos múltiples causando serios daños en los riñones y órganos circundantes (4).

El tratamiento de este tipo de litiasis se centra por tanto en la prevención de formación de nuevos cálculos mediante el aumento tanto de la diuresis como del pH urinario para facilitar la solubilidad de la cistina, la reducción de su excreción urinaria mediante medidas nutricionales o bien la conversión a cisteína, compuesto de solubilidad mayor, empleando fármacos como la D-penicilamina (1,4–6).

Presentación de caso

Paciente de sexo femenino, de 24 años, de 57 kg de peso y 1,63 m de estatura, procedente de Asunción consulta por cólicos renales en el Hospital de Clínicas en diciembre del 2012 y recibe como tratamiento empírico alcalina (citrato de potasio) y sesiones de litotricia extracorpórea. La misma no refiere antecedentes de litiasis renal en familiares de primer grado.

En enero del 2013 expulsa de forma espontánea un cálculo de 5x4x4 mm, que es remitido al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud para el análisis de su composición. El empleo de la combinación de dos métodos físicos para el análisis del cálculo, morfológico por epimicroscopía y constitucional por espectroscopía infrarroja siguiendo el protocolo descrito por Daudon y colaboradores mostró como componente único a la cistina. En febrero del mismo año se realiza la evaluación metabólica que mostró valores en sangre de: calcio 10 mg/dL, magnesio 2,2 mg/dL, fósforo 3,8 mg/dL, ácido úrico 3,8 mg/dL, urea 18 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL y en orina de 24 horas: 63 calcio mg/24 hs, magnesio 64 mg/24 hs, fósforo 350 mg/24 hs, ácido úrico 372 mg/24 hs, urea 12 g/24 hs, creatinina 22 mg/kg/24 hs, oxalato 34 mg/24 hs y citrato 539 mg/24 hs, con una diuresis de 2,3 L/24hs. El análisis de cristaluria realizado en una muestra de orina fresca emitida en ayunas reveló pH urinario de 7,1 y 46 cristales de cistina/mm³ (Figura 1a), con un volumen cristalino global de 15923 μ³/mm³.

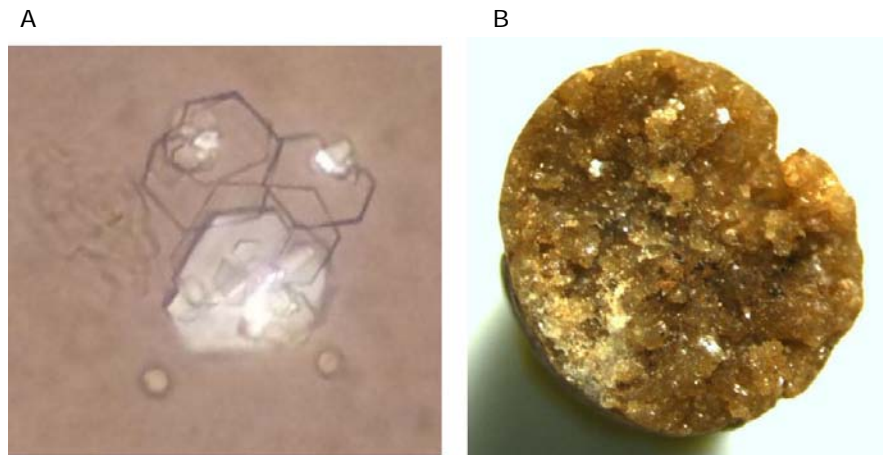


Figura 1. A) Cristales de cistina observados con luz polarizada en el primer análisis de cristaluria realizado a la paciente B) Sección de cálculo de cistina observado por epimicroscopía, obtenido tras NLPC de 11x10x8 mm.

En marzo elimina de forma espontánea 5 cálculos con dimensiones de 3x3x3 mm, todos compuestos por cistina como único componente. En mayo sufre otro episodio de cólico nefrítico y la TAC revela imágenes de litiasis el riñón izquierdo invadiendo pelvis y cálices (Figura 2), por lo que se la somete a nefrolitotomía percutánea (NLPC) con la remoción de 30 fragmentos de cálculos con dimensiones que variaban entre 11x10x8 mm y 3x3x3 mm, todos compuestos de cistina (Figura 1b).

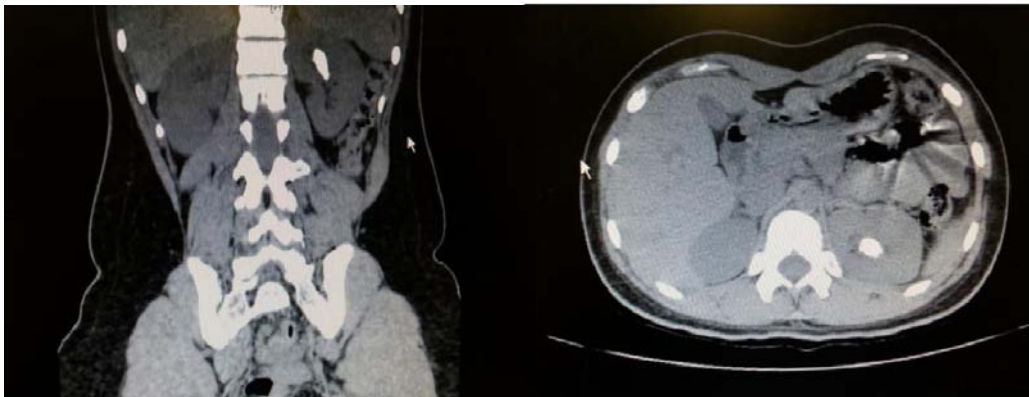


Figura 2. Tomografía axial computarizada en la que se observan imágenes compatibles con un cálculo ubicado en el riñón izquierdo de la paciente.

La paciente recibió indicaciones que incluyeron recomendaciones de aumento de diuresis, una dieta con restricción de sodio y proteínas, además de la prescripción de 2 cápsulas al día de un preparado farmacéutico que contenía: citrato de potasio 1100 mg; citrato de magnesio 300 mg y ácido cítrico 334 mg. Así mismo, se sugirió a la paciente que mida de forma diaria el pH de su orina mediante el uso de tiras reactivas para orina. Se realizaron análisis de cristaluria para el control de la eficacia del tratamiento en junio del 2013 y en enero del 2014, cuyos resultados comparativos se muestran en la Tabla 1, observándose una caída gradual tanto en el número de cristales observados, así como en el volumen cristalino global, de forma coincidente con la disminución de los episodios de cólicos y la ausencia de nuevos cálculos en las vías urinarias hasta la última fecha de control.

Tabla 1. Resultados comparativos de análisis de cristaluria

Fecha	Febrero 2013	Junio 2013	Enero 2014
Volumen (mL)*	25	130	550
pH	7,1	5,9	6,8
Densidad (g/mL)	1,010	1,025	1,005
Cristales de cistina (nº/mm³)	46	2	0
Vol. cristalino global (µ³/mm³)	15923	64	0

*Volumen completo de la primera o segunda orina de la mañana colectada en ayunas.

DISCUSIÓN

En general, la litiasis renal es una patología cuya frecuencia ha ido en aumento en los últimos años debido a cambios en el estilo de vida de las personas. Los cálculos pueden estar formados por distintos compuestos incluyendo al oxalato de calcio, diversos fosfatos, ácido úrico y compuestos menos frecuentes incluyendo a la cistina. Diversos autores señalan frecuencias de litiasis por cistina inferiores al 1% del total de cálculos analizados (7–10). En nuestra experiencia, de un total de 670 cálculos analizados del 2006 al 2013, el caso que reportamos en este trabajo corresponde al segundo caso de litiasis por cistina que hemos registrado. Si bien este tipo de litiasis es poco frecuente es importante resaltar el alto grado de recidivas, puesto de manifiesto en el caso del paciente que presentamos por la expulsión espontánea en dos ocasiones y la remoción de cálculos por nefrolitotomía percutánea en una oportunidad en apenas 5 meses de tiempo.

El debut del cuadro litiásico se dio en la paciente a los 24 años de edad, es importante tener en cuenta que este tipo de litiasis tiene un componente genético de base y que si bien la cistinuria es un error congénito que puede manifestarse ya desde la infancia también puede mostrar sus primeros signos en el adulto joven. De hecho más del 80% de los pacientes con cistinuria forman su primer cálculo en las dos primeras décadas de vida. Algunos autores reportan casos de cistinuria diagnosticados con edades desde 2 meses a 62 años (11,12). Se ha observado que la formación de cálculos se da a menor edad en varones respecto a mujeres. Otro hecho importante, que muestra la gran variabilidad en el fenotipo de esta patología, es que cerca del 6% de los pacientes con cistinuria no llega a formar cálculos (5).

El análisis morfoconstitucional de los cálculos urinarios, que incluye la combinación del examen morfológico y del análisis por espectroscopía infrarroja es de interés decisivo en el diagnóstico de litiasis raras pero severas como las causadas por cistina, 2,8 dihidroxiadenina, xantina y las hiperoxalurias primarias, así como aquellas inducidas por fármacos. La falta del diagnóstico etiológico preciso y manejo apropiado de estas enfermedades puede llevar a la pérdida progresiva de la función renal (4, 13,14).

En todos los tipos de litiasis, la determinación de cristalurias seriadas es un método simple, barato y confiable para evaluar el riesgo de formación de cálculos y la efectividad de las medidas terapéuticas preventivas (13). Un estudio prospectivo realizado en 57 pacientes cistinúricos con seguimiento de recidivas y cristalurias seriadas durante 10 años, mostró una frecuencia significativamente mayor de recurrencias en aquellos pacientes con más del 50% de muestras de cristalurias positivas y volúmenes cristalinos globales para cistina superiores a 3000 µ³/mm³ (15), por lo que los autores señalaron que estos parámetros son el reflejo fiel de la formación activa de cálculos en pacientes cistinúricos y por tanto herramientas útiles para la evaluación de riesgo de recurrencia. En el caso que presentamos, la paciente fue sometida a tres estudios de cristaluria, el primero antes de iniciar el tratamiento mostró un volumen cristalino global

extremadamente alto que coincidió con las recurrencias que presentó la paciente en un periodo de 5 meses. Así mismo, evaluando los resultados seriados se puede observar una caída marcada en el número de cristales de cistina y en el volumen cristalino global en la muestra intermedia, hasta su desaparición en la última cristaluria realizada en enero del 2014. Este tipo de resultados permitiría suponer que las medidas de control están siendo efectivas y que el riesgo de recidiva es menor. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el seguimiento mediante la cristaluria debe seguir ya que la sobresaturación de la orina con cistina dependerá de la ingesta proteica y de la dilución urinaria mediada por la ingesta de líquido.

La escasa solubilidad de la cistina, de apenas 243 mg/dL en orina ácida y un poco mayor cuando aumenta el pH, sumado al hecho de que algunos pacientes pueden excretar hasta 1000 mg/día de cistina, hace que el tratamiento de la litiasis por cistina sea un reto. El tratamiento sugerido internacionalmente incluye el aumento de la ingesta de líquido para lograr diuresis de 3 a 3,5 L por día, la alcalinización de la orina a pH superior a 6,5 con agentes alcalinizantes como el citrato de potasio y la reducción de la ingesta de proteínas y de sal (1,6). Las medidas de tratamiento sugeridas en el caso presentado se rigen por los principios descritos anteriormente, aún así la paciente tuvo varias recidivas en un periodo de tiempo bastante corto de apenas 5 meses, lo que muestra la elevada actividad litiásica. Los análisis de cristaluria nos permitieron hacer un seguimiento de la variación del pH urinario que estuvo comprendido entre 5,9 a 7,1. De forma coincidente con la falla en la alcalinización evidenciada por la muestra de orina con pH 5,9 la paciente refirió haber suspendido la ingesta del citrato de potasio debido a que le causaba molestias gastrointestinales que es una de las dificultades del tratamiento. Otra dificultad importante es, que si bien la dieta debe tener restricción de proteínas, ésta debería sobretodo limitar la cantidad neta de metionina y cistina contenida en los alimentos a 0,6 mg por comida (4) y en nuestro país no contamos con tablas de contenido específico de estos aminoácidos azufrados declarados para los alimentos. En nuestro caso, hemos obtenido recientemente una guía nutricional específica para pacientes con cistinuria en la que se listan los contenidos de aminoácidos azufrados de diversos alimentos incluyendo carnes, lácteos, legumbres y otros, sin embargo esta guía ha sido elaborada en Francia por lo que además de la dificultad para la paciente de utilizar la guía en otro idioma, se observa la sugerencia de menús poco accesibles o compatibles con las costumbres de nuestro país.

Si bien el caso presentado corresponde a un tipo de litiasis poco frecuente, es importante resaltar que debido al alto grado de recurrencia de la misma y las consecuencias en la calidad de vida del paciente hacen que su diagnóstico y la toma de medidas específicas sean una necesidad prioritaria para el médico tratante. En este aspecto, las técnicas de laboratorio especializadas y disponibles hoy en día en Paraguay aportan información valiosa tanto en la etapa de confirmación del diagnóstico, así como en el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bouzidi H, Daudon M. [Cystinuria: from diagnosis to follow-up]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007; 65(5):473-81.
2. Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet*. 2005; 42(1):58-68.
3. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot J-F, Saban C, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2010; 25(3):415-24.
4. Jungers P, Joly D, Gagnadoux MF, Daudon M. [Cystine lithiasis: physiopathology and medical treatment]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Societé Fr Urol*. 2001; 11(1):122-6.
5. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:19.

6. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(10):583-91.
7. Daudon M. [Epidemiology of nephrolithiasis in France]. *Ann Urol*. 2005; 39(6):209-31.
8. Chou Y-H, Li C-C, Wu W-J, Juan Y-S, Huang S-P, Lee Y-C, et al. Urinary stone analysis of 1,000 patients in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007; 23(2):63-6.
9. Croppi E, Ferraro PM, Taddei L, Gambaro G. Prevalence of renal stones in an Italian urban population: a general practice-based study. *Urol Res [Internet]*. 26 de abril de 2012 [citado 29 de mayo de 2012]; Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534684>
10. Da Silva SFR, Silva SL, Daher EF, Silva Junior GB, Mota RMS, Bruno da Silva CA. Determination of urinary stone composition based on stone morphology: a prospective study of 325 consecutive patients in an emerging country. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2009; 47(5):561-4.
11. García JL, Vázquez M, Baeza J, García P. Litiasis coraliforme en cistinuria: Eficacia del tratamiento conservador. *Nefrología*. 1994; XIV (2):224-8.
12. Peres L, Largura A. Cystinuria-transitory recovery: is it possible? *NDT Plus*. 2008 ; (6):461-2.
13. Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitucional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol*. 2004; 98(2):31-6.
14. Daudon M, Jungers P. [Drug-induced lithiasis]. *Rev Med Suisse Romande*. 2004; 124(8):483-90.
15. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux M-F, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res*. 2003; 31(3):207-11.