

CISTINURIA Y LITIASIS CISTINICA

Dres. Tomas Schiappapietra y Jorge Schiappapietra
Servicio de Urología del Hospital Italiano

La litiasis cistinica es uno de los grupos menos frecuentes dentro de las litiasis renales, constituye aproximadamente solo el 1% del total. Su rareza se debe a que su presencia está condicionada a una alteración metabólica congénita poco común y sólo bien estudiada en los últimos años: la cistinuria. No obstante su existencia se conoce desde 1810 en que Wollaston describe "una nueva especie de cálculo urinario" que resultan solubles en alcalis o ácidos fuertes y como han sido extraídos de la vejiga los llama "cálculos de óxido cístico" nombre precursor de la actual denominación; posteriormente fueron hallados también en las vías excretoras superiores y fue Bwezelius quien propuso el término "cistina" para designar a dicha sustancia a pesar de haberse demostrado ya con anterioridad su origen renal.

El estudio de la cistinuria como alteración metabólica tiene un origen muy posterior, el primer trabajo de importancia sobre recopilación, método diagnóstico y ensayo de etiopatogenia fue publicado por Niemann en 1876, pero recién en el siglo actual es cuando comienzan a hacerse frecuentes las recopilaciones y revisiones referentes al tema y es sin duda Garrod quien establece en forma clara, aunque no certera, conceptos sobre el metabolismo de la cistina, su alteración congénita en los cistinuricos y vislumbra su posible origen hereditario a través de un gen recesivo.

Genéticamente existiría según Harris, citado por E. Knox dos tipos: cistinuria recesiva y cistinuria recesiva incompleta. En el primero el defecto estaría ligado a un gen recesivo raro y todos los individuos afectados serían homocigotas. En el segundo estaría a cargo de un gen recesivo incompleto lo suficientemente fuerte para ponerse de manifiesto aún en los heterocigotas, dando lugar así a tres posibilidades: a) individuos sin cistinuria (sin genes específicos), b) individuos con cistinuria moderada (heterocigotas), c) individuos cistinúricos con niveles de cistina elevada (homocigotas).

Se considera actualmente que el defecto en los cistinúricos se encuentra a nivel del aparato digestivo y del túbulo renal y es común a cuatro diaminoácidos: lisina, arginina, ornitina y cistina. En el primer órgano existe una falla en el mecanismo común competitivo de absorción y transporte, según lo demostrado por Asattor, Milne y Lacey London. En el segundo un defecto específico en la reabsorción tubular común a los citados diaminoácidos, todos los cuales de acuerdo a los estudios de Dent y Rose tienen la particularidad de presentar los grupos amino separados por cuatro a seis átomos de carbono; o quizás como sugiere Rosenberg, el defecto de transporte y reabsorción correspondería a nivel del túbulo a la cisteína y no a la cistina, la que recién se formaría en el sistema excretor renal por unión de dos moléculas de la cisteína eliminada en exceso, proceso por otra parte parecido al ya sostenido por anterioridad por Brand y colaboradores. De todo ello clínicamente sólo interesa el alto nivel de cistina en la orina que presentan estos pacientes, dada la poca solubilidad y la tendencia a precipitar en un medio ácido de la misma, dando lugar a la formación de cálculos en las vías excretoras y sus posibles complicaciones. No todas las cistinurias van acompañadas de litiasis, sólo en aquellas en que la excreción urinaria del aminoácido supera los 300 mg. diarios, condición que se da con más frecuencia en los cistinúricos homocigotas, la incidencia de litiasis es elevada. En el resto la cistinuria cursa casi siempre asintóticamente y sin

patología asociada y a pesar de presentar niveles de eliminación de cistina superiores a los normales, sólo la investigación de la misma en la orina la puede poner de manifiesto.

Como el defecto es congénito, la litiasis y por consiguiente la sintomatología puede aparecer desde el nacimiento, siendo una de las causas más comunes de cálculos en la infancia, su eclosión sin embargo es más habitual de los 15 a 23 años; la recidiva y bilateralidad es frecuente, estando más afectado el sexo masculino. Entre las complicaciones la obstrucción y la infección son las más comunes e importantes por su posible evolución hacia la insuficiencia renal crónica.

Los cálculos son casi siempre pequeños, de superficie lisa y untosos al tacto, lo que hace que en muchas oportunidades sean eliminados espontáneamente o queden detenidos en el uréter, los menos alcanzan grandes dimensiones, permaneciendo en la pelvis y constituyendo a veces litiasis coraliformes o encontrándoselos en la vejiga. Son opacos a los rayos X aunque en menor proporción que los cálculos de calcio y fosfato y su opacidad aumenta cuando en su composición interviene alguno de dichos componentes (10 al 20 % del total).

El tratamiento preventivo de las litiasis en los cistinúricos tiene como fin disminuir las posibilidades de precipitación de la cistina, para ello trata de: a) reducir la cantidad excretora, b) aumentar su solubilidad y c) descender la concentración de la misma.

Para la primer premisa el régimen hipoproteico en si ha demostrado no tener una base práctica, sólo es de utilidad la restricción de metionina por ser precursor de la cistina y acidificante urinario. La alcalinización de la orina aumenta la solubilidad del amoníaco por lo tanto se tratará de llevar a aquella a un pH de 7, 5 a 8; lo que se consigue con un régimen alcalino, rico en verduras y frutas y agregando cantidades variables de citrato de sodio y potasio y bicarbonato de sodio repartidas en el día; en ciertos casos es necesario agregar inhibidores de la anhidrasa carbónica (Diamox) que a la vez de diuréticos alcalinizan la orina por la bicarbonaturia que producen, estando indicado ingerirlos al acostarse.

Pero la experiencia ha demostrado que de todo, lo primordial es disminuir la concentración de cistina en la orina, lo que se logra con la terapéutica de sobrecarga hídrica fraccionada, mantenida en forma constante durante las 24 horas (día y noche), hasta alcanzar una diuresis diaria de 3.000 cm o más. Es de suma importancia inculcar la necesidad de cumplir la misma permanentemente, sin descuidar las horas nocturnas; algunos autores aconsejan agregar una pequeña cantidad de alcohol por la noche.

A pesar de todo en muchos pacientes no puede evitarse la recidiva, ya sea por negligencia o falta de constancia del enfermo, al dejar o efectuar en forma incompleta el tratamiento, o porque la infección agregada favorece la litogénesis en medio alcalino con aparición de cálculos mixtos; otras veces no existe causa conocida demostrable para explicar la misma.

Una nueva perspectiva comienza en 1963 para estos casos, cuando Crawhall, Scowen y Wat demostraron que la que la D-Penicilina, producto de degradación de la penicilina y usado hasta entonces en la enfermedad de Wilson, disminuye la cistina urinaria en los cistinúricos, ya que su empleo podrá ser de gran utilidad sobre todo en aquellos pacientes en que ha fracasado la terapéutica habitual. Su acción se debe a que al combinarse con la cistina excretada en exceso, por intermedio de su radical sulfidrilo, da lugar a un nuevo compuesto disulfuro penicilamina-cisteína (beta beta dimetil cisteína), aproximadamente 50 veces más soluble que aquella, este intercambio disulfuro aumenta con la alcalinización de la orina y además para algunos autores la D-penicilamina produciría en los cistinúricos una disminución del total de cistina eliminada (libre y combi-

nada), a la inversa de lo que pasaría en las personas normales.

A pesar de los inconvenientes que presenta su uso, problemas tóxicos y alérgicos, los trabajos de Dent y colab, y sobre todo de M. Lotz y F. Bartter han demostrado su acción benéfica en los cistinúricos evitando las recidivas y en algunos casos hasta la disolución de cálculos ya formados, habiendo establecido además la posibilidad de mantener el tratamiento en forma sostenida por más de dos años sin reaparición de litiasis y con buena tolerancia.

La dosis habitual es de 2 gr. diarios y es conveniente agregar al tratamiento piridoxina (50 a 100 mg. por día) dado la acción antipiridoxina de la D-penicillamina, como dosis de sostenimiento si el paciente evoluciona favorablemente puede disminuirse a 1 o 1,5 gr. ya que el tratamiento debe ser sostenido y permanente. Nuestra experiencia al respecto es escasa, sólo lo hemos utilizado en un caso y a pesar de lo prematuro que sería opinar al respecto, pensamos que su resultado ha sido satisfactorio.

CASO N° 1: C. L., 35 años, sexo femenino, historia clínica N° 415245 del Hospital Italiano.

Ingresa el 11-9-61. Refiere a los 20 años, durante el tercer mes del embarazo, un cólico renal del lado derecho, vómitos y temperatura. A la semana expulsión de gran cantidad de pequeños cálculos (aproximadamente más de 100). Desde entonces ha tenido eliminación de cálculos con intervalos de uno a dos años, precedidos de dolor cólico de uno u otro lado.

En la actualidad presenta orina rosada, con abundante sedimento, en el que existen cristales de cistina.

Refiere tener un hermano con el mismo problema.

Internada se efectúa urografía excretora diagnosticándose litiasis coraliforme del riñón derecho, litiasis en pelvis renal y múltiple en cálice superior del riñón izquierdo. El día 9-9-61 se interviene efectuando pielolitomía y nefrolitotomía izquierda, dejando para otra oportunidad la intervención sobre el riñón derecho.

Examen químico: Cálculos constituidos por cistina y vestigios de oxalato de calcio. Dada de alta el 16-10-61 se le indica el tratamiento antes expuesto. Durante dos años siguientes no repitió episodios dolorosos ni eliminó cálculos, la orina se aclaró y el cálculo coraliforme permaneció sin modificaciones, desde entonces no se tienen referencias de la enferma.

CASO N° 2: G. M., 58 años, sexo masculino, H. C. N° 440707, del Hospital Italiano. Ingresa el 10-7-64. Refiere que hace 3 años comienza con un cólico renoureteral izquierdo, que dura dos días y cede, dos años después se repite con eliminación de un cálculo pequeño, no se efectúa examen químico del mismo. Hace tres meses sufre un nuevo episodio doloroso del mismo lado que en forma intermitente se mantiene hasta su ingreso.

El urograma muestra ausencia funcional del riñón izquierdo y una sombra sospechosa de litiasis a la altura del ureter pelviano correspondiente; riñón y vías excretoras derechas normales. Se coloca un cateter en el ureter izquierdo obteniendo dos radiografías en diferente incidencia que confirman el diagnóstico.

Operación: Ureterolitomía izquierda.

Examen químico: Cálculo de cistina con vestigios de fibrina.

Evolución: Dado de alta se le indica el tratamiento según el esquema habitual, su control estricto se realiza hasta los nueve meses en que el paciente se traslada al in-

terior, desde entonces periódicamente concurre a este servicio, no presentando hasta el presente recidiva.

CASO N° 3: R. R., 26 años, sexo masculino, H. C. N° 441640 del Hospital Italiano. Ingresó el 13-8-64. Refiere que a los 18 años sufre un cólico renoureteral derecho y tres días después elimina un pequeño cálculo. A los 20 años pielolitomía derecha por litiasis y al día siguiente nefrectomía de urgencia por hemorragia aguda. En ninguna de las dos oportunidades se efectuó examen químico de los cálculos.

Hace cuatro días comienza con dolor en flanco izquierdo de tipo cólico, 24 horas después nota disminución de la diuresis y desde hace dos días anuria, se interna en mal estado general, vómitos y obnubilación, urea en sangre, 1,22 mg%. Se intenta cateterizar el ureter izquierdo notando un obstáculo a 15 cm. aproximadamente del meato ureteral, luego de reiterados intentos se consigue franquear el mismo observando salir orina a través del cateter. Una radiografía posterior demostró la existencia de un cálculo a la altura de la 3a. vértebra lumbar en el ureter cateterizado.

Operación: Ureterolitomía izquierda.

Examen químico: Cálculo constituido de cistina. Ningún otro familiar mostró reacción positiva al cianuro nitroprusiato en orina.

Evolución: Dado de alta el 11-9-66, el enfermo es tratado con alcalinización de la orina, aumento de la diuresis por sobrecarga hídrica, se ha controlado su pH urinario manteniéndolo entre 7 y 7,5 y combatiendo la infección. No obstante en dos oportunidades ha eliminado pequeños cálculos de cistina, por lo que se decide aumentar la ingestión de líquidos (300 cm cada 2 horas) y agregar Diamox 250 mg. al acostarse. En julio de este año se efectúa un urograma de control que demostró la existencia de un nuevo cálculo en el cálice inferior del riñón. Dada esta circunstancia se inicia tratamiento con D-penicilamina, comenzando con 1 gr. diario y como no presente manifestaciones tóxicas se eleva a 1,5 gr., agregando 100 mg. de piridoxina por día y manteniendo el régimen alcalino y aporte hídrico elevado. El control efectuado a dos meses de comenzado el tratamiento muestra ya una evidente reducción en el tamaño del cálculo, y en la actualidad a los cuatro meses el mismo ha desaparecido.

CASO N° 4: M. L. 9 años, sexo femenino, H. C. N° 455451 del Hospital Italiano.

Ingresó el 2-1-66. Desde los 6 años sufre esporádicamente episodios febriles con temperatura en picos y en ocasiones escalofríos, vómitos, fenómenos de cistitis y dolor referido a la cintura. Hace un mes cólico renoureteral derecho con temperatura persistente, vómitos y escalofríos, 3 días después elimina dos cálculos pequeños que no son analizados; no obstante persiste la hipertermia y orina piúrica por lo que se efectúa un urograma que demuestra la existencia de un cálculo en pelvis y cálice inferior del riñón derecho, riñón y vías excretoras izquierdas normales.

Operación: Extracción del cálculo por pielotomía inferior ampliada al cálice correspondiente.

Examen químico: Cálculo de cistina. La reacción al cianuro nitroprusiato en orina en los progenitores resultó negativa.

Evolución: A su alta se le indica el tratamiento convencional, el último cultivo de orina es negativo y la paciente ha mejorado su estado general no teniendo hasta el presente sintomatología alguna.

CASO N° 5: S. R., 30 años, sexo masculino, H. C. N° 457212 del Hospital Italiano. Ingresó el 31-3-66. Refiere que el 15 de enero ppdo. sufre un cólico renal del lado de-

CISTINURIA Y LITIASIS CISTINICA

recho e inmediatamente después comienza a notar dificultad en la micción. Se interna constatándose estrechez ureteral y un cálculo enclavado por detrás de la misma. Se dilata y se logra que elimine espontáneamente el cálculo.

Examen químico: Cálculo constituido de cistina, oxalato y fosfato de calcio. Se le indica el tratamiento esquematizado, ligeramente alcalino, pero a los 25 días de su alta, aparecen hipertermia, y posteriormente cólico renoureteral derecho que dura dos días, como la temperatura no cede decide reinternarse. Se efectúa urografía diagnosticándose cálculo enclavado en el ureter pelviano derecho.

Operación: Ureterolitotomía derecha.

Examen químico: Cálculo de fosfato de calcio y magnesio y oxalato de calcio. Reacción de Lewis en orina positiva.

Evolución: A su alta dado la recidiva, esta vez con aparición de un cálculo mixto sin cistina, se decide suprimir la alcalinización y tratar de esterilizar la orina para evitar en lo posible la repetición del episodio. Se le indican antibióticos, de acuerdo el examen de selectividad del germen "in vitro", regimen neutro pobre en calcio y metionina y con alto aporte líquido. Hasta el presente no ha presentado sintomatología urológica y se mantiene con orina aséptica.

COMENTARIO

Se presenta cinco casos de litiasis cistínica, en el primero de ellos ignoramos la evolución del paciente a partir del 2º año. De los restantes en 2 el tratamiento convencional ha sido suficiente y eficaz hasta el presente, en otro la recidiva se produjo en 3 oportunidades a pesar del estricto control, por lo que se agregó D-penicillamina, 1,5 gr. diarios, obteniendo a nuestro criterio un resultado satisfactorio. En el último caso hubo una nueva precipitación con formación de un cálculo mixto, lo que motivó que se suspendiera el régimen alcalinizante, manteniéndose el aporte hídrico superior a los 3.000 cm.

BIBLIOGRAFIA

- Bartter Frederic y colab. - Cystinuria: Combined Clinical Staff Conference, at the Institute of Health. *Anal. of Internal Med.* 62. 796-822. Abril 1965.
- Crerhall J., Scowen E. F., Watts R. - Effect of penicillamine on cystinuria. *Brit. Med. J.* 1: 588, 1963.
- Dent C. E. y Rose G. A. - Amino Acid metabolism in cystinuria. *Lancet* 1-544, 1952.
- Dent C. E. - Treatment of cystinuria. *Brit. Med. J.* 5432-403, 8 Feb. 1965.
- Goldaracena J. y Ghirlanda J. Rosa Artese. - *Rev. Arg. Urol.* N° 10 a 12. 1964.
- Lotz Myron - Treatment of cystinuria. *Brit. Med. J.* 5438. May 1965.
- Rebaudi Sergio - Litiasis Cistínica. *Rev. Arg. Urol.* N° 1 a 3. 1964.
- Stranbury, Wyngaarden, Fredrickson - *Metabolopatías Hereditarias*. Salvat 1963, Cap. XLII, Cistinuria. W. E. Knox.