

## Tubulopatías. Curso precongreso XXX Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (1)

### Cistinuria

C. VICENTE CALDERÓN

*Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

#### INTRODUCCIÓN

La cistinuria es una enfermedad hereditaria producida por un defecto en el transporte tubular renal e intestinal de la cistina y los aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina) (COLA). Se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo. La prevalencia global de la enfermedad es de 1/7.000 nacidos vivos existiendo una gran variabilidad geográfica y de razas, padeciendo la enfermedad 1/2.500 judíos libios, frente a 1/100.000 suecos<sup>(1)</sup>. La prevalencia en nuestra comunidad (Murcia) es de 1/4.270<sup>(2)</sup>. La única manifestación clínica conocida es la formación de cálculos renales-vesicales y los síntomas que de ellos se derive. Los cálculos son consecuencia del aumento de la excreción y sobresaturación de cistina en orina con formación de cristales que unido, a la baja solubilidad de la cistina en un pH ácido, facilitarían su precipitación y formación del cálculo. La cistinuria es la responsable de aproximadamente el 1-3% de los cálculos renales en adultos y el 6-10% en niños<sup>(3-5)</sup>. Más de un 50% de los pacientes cistinúricos desarrollaran litiasis durante su vida y de ellos, un 75% en ambos riñones<sup>(6)</sup>. Es la enfermedad litiasica más compleja de tratar con una alto índice de recidiva. A pesar de las medidas profilácticas (alta ingesta hídrica, alimentación y alcalinización de la orina) o tratamientos farmacológicos, un gran porcentaje de pacientes desarrollaran litiasis recidivante cuya única alternativa posible serán los procedimientos quirúrgicos y urológicos. El tratamiento médico tiene varios problemas: una eficacia limitada, la presencia de efectos secundarios y un escaso

cumplimiento. Es importante el seguimiento de éstos pacientes por su alta recurrencia litiasica y riesgo de insuficiencia renal crónica en la edad adulta<sup>(7-9)</sup>.

#### TRANSPORTE RENAL DE CISTINA Y DE LOS AMINOÁCIDOS DIBÁSICOS

Los transportadores de los aminoácidos dibásicos son conocidos como transportadores heteroméricos de aminoácidos (HAT), y constan de una subunidad pesada glicosilada amino y una subunidad ligera no glicosilada. La subunidad pesada rBAT forma un heterodímero con la subunidad ligera Bo,+AT, y toda la unidad se denomina BO,+ . Está localizada en las superficies apicales del túbulo proximal renal y en la mucosa intestinal, donde promueve la absorción de la cistina y los aminoácidos dibásicos<sup>(10)</sup>.

#### GENÉTICA

Tradicionalmente la cistinuria se clasificaba en tres subtipos (tipos I, II y III), siguiendo criterios fenotípicos. Descrita por Rosenberg en 1966, esta clasificación se basaba en la excreción de cistina y de aminoácidos dibásicos en los heterocigotos obligados. En el tipo I los heterocigotos mostraban un patrón de aminociduria normal, mientras que los tipos II y III presentaban un incremento alto o moderado, respectivamente, de cistina y aminoácidos dibásicos<sup>(11,12)</sup>.

*Correspondencia:* Dra. Carmen Vicente Calderón. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar (Murcia)

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

En 1994 se describe el primer gen implicado en esta enfermedad, el gen SLC3A1, localizado en el cromosoma 2, codificador de la proteína rBAT, la mutación de este gen es la responsable de la cistinuria tipo I. Se han descrito hasta 103 mutaciones diferentes en este gen (13,14).

En 1999 se describe un segundo gen SLC7A9 responsable de la cistinuria tipo no I (tipo II y III), localizado en el cromosoma 19, que codifica la proteína b0,+AT. Este segundo gen codifica la subunidad que se asocia con la proteína rBAT para formar el transportador activo. Se han descrito hasta 66 mutaciones en este gen<sup>(15)</sup>.

## CLASIFICACIÓN ACTUAL

La última clasificación propuesta por el Consorcio Internacional de Cistinuria (ICC), que correlaciona el fenotipo-genotipo de 224 pacientes cistinúricos, es la siguiente<sup>(16-18)</sup>:

- **Tipo A** (38%) causada por mutaciones en ambos alelos del gen SLC3A1 (Cromosoma 2p16.3). En este tipo los heterocigotos muestran una aminoaciduria normal.
- **Tipo B** (47%) causada por mutaciones de ambos alelos del gen SLC7A9 (Cromosoma 19q12-13). En este tipo los heterocigotos normalmente presentan un incremento de cistina y aminoácidos dibásicos en orina, pero se ha visto que hasta un 14% pueden presentar una aminoaciduria normal.
- **Tipo AB** (15%) causados por una mutación en SLC3A1 y otra mutación en SLC7A9.

## CLÍNICA

La única manifestación clínica de la cistinuria es la urolitiasis que habitualmente es recurrente. Su presentación suele ser un cólico nefrítico. Con menor frecuencia se manifiesta con hematuria, dolor lumbar crónico o infecciones urinarias. En niños muy pequeños pueden presentarse cálculos vesicales, predominando al final de la infancia los renales. Entre las complicaciones estaría la insuficiencia renal secundaria a episodios obstructivos. Se han asociado varias enfermedades y síndromes como la fenilcetonuria, el síndrome hipotonía-cistinuria, el síndrome de Lowe, la distrofia muscular, etc.

## DIAGNÓSTICO

### Anamnesis

Antecedentes familiares de litiasis antes de los 30 años, sobre todo si es recurrente o si la padece un hermano.

## Laboratorio

- a) **Análisis de orina:** La presencia de cristales hexagonales son prácticamente patognomónicos de cistinuria. Aparecen en el 25% de los pacientes pediátricos con ésta enfermedad
- b) **Test de ciano-nitroprusiato sódico (test de Brand):** Determinación *cuantitativa* de la concentración de cistina en orina. El test es positivo cuando la concentración de cistina es > 75 mg/l (sensibilidad 72% y especificidad 95%)<sup>(19)</sup>.
- c) **Análisis *cuantitativo* de aminoácidos con cromatografía de intercambio iónico en orina de 24 horas:**
  - Excreción normal: 0-100 µmol/g creat o 0-20 mg/g creat
  - Homocigoto: excreción >1.2 mmol/g creat o 250 mg/g creat.
  - Heterocigoto: Excreción intermedia.

La concentración de cistina es mayor durante la noche, por ello, algunos autores recomiendan separar la orina del día y de la noche para su análisis<sup>(20-22)</sup>.

El test de Brand se realiza en el screening metabólico neonatal en nuestra comunidad a todos los recién nacidos, y si es positivo, se confirmará con análisis cuantitativo a partir de los dos años de edad<sup>(23)</sup>. Con este método y desde el año 1989 hasta el 2008 hemos diagnosticado 50 niños con cistinuria y a muchos de sus familiares<sup>(2)</sup>.

## Análisis de los cálculos

Macroscópicamente el cálculo de cistina es amarillo claro.

La microscopía electrónica y cristalografía por difracción de rayos X es el método más utilizado para identificar los componentes del cálculo.

Hasta un 30% de los cálculos de cistina pueden llevar otros componentes, en especial, sales de calcio. Estos pacientes pueden presentar otras alteraciones metabólicas: hipercalcemia, hipocitraturia e hiperuricosuria<sup>(24)</sup>.

## Técnicas de imagen

Los cálculos con frecuencia son múltiples y bilaterales.

- **Ecografía:** técnica de elección por ser inocua y barata.
- **Radiografía simple de abdomen y urografía i.v.:** cálculos radiopacos.
- **TAC helicoidal:** pacientes con alergias al contraste o insuficiencia renal.

## TRATAMIENTO

### Conservador

- a) **Aumento de la ingesta de líquidos.** A razón de 1-3 litros/día en niños, para conseguir una diuresis de 40-

50 ml/kg/día ó 1.5-2 l/m<sup>2</sup> ó una densidad urinaria < 1010. La ingesta será incluso por la noche, sobre todo en los niños o adolescentes formadores de cálculos<sup>(25)</sup>.

**b) Alcalinizar la orina.** Conseguir un ph urinario entre 7-8. De elección se utiliza el citrato potásico (100 mEq/1.73 m<sup>2</sup>/24 h), con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El zumo de naranja es rico en citrato potásico. Actualmente no se usa el bicarbonato sódico porque aumenta la excreción de cistina. Se recomienda medición de ph urinario. Hay que tener cuidado con no aumentar el ph por encima de 8, por el riesgo de formación de cristales de fosfato cálcico<sup>(26,27)</sup>.

**c) Medidas dietéticas.** La cistina es un producto intermedio del metabolismo de la metionina. La restricción de metionina es difícil, la mayor parte de la metionina ingerida se usa para la síntesis proteica. Se recomienda evitar dietas hiperproteicas. La restricción de sodio reduce la excreción de cistina<sup>(28)</sup>.

**d) Agentes quelantes de cistina.** Cuando fallan los otros tratamientos sin conseguir disminuir la concentración de cistina a menos de 300 mg/l o 500 mg/día se añaden fármacos con residuo de azufre.

El más utilizado es la D-penicilamina, que al unirse con la cistina forma un complejo 50 veces más soluble, si bien, tiene muchas reacciones adversas. Precisa aporte de piridoxina (Vitamina B6) a razón de 50 mg/día<sup>(29)</sup>. Los efectos son dosis dependiente.

Otro fármaco con acción similar al anterior y con menos efectos secundarios sería la alfamercaptopropionilglicina (alfa-MPG; tiopronina), siendo su dosis en adultos de 300 a 1.200 mgr/día.

El captopril forma un complejo 200 veces más soluble y sería el fármaco de elección en hipertensos aunque existen estudios contradictorios con este fármaco.

#### Intervencionista

**a) Litotricia.** Las propiedades fisicoquímicas de los cálculos de cistina confieren menor fragilidad a la litotricia que otras litiasis. Sería la técnica de primera elección en cálculos menores de 1.5 cm.

**b) Litotricia retrógrada endoscópica y extracción.** Puede ser eficaz en cálculos en uréter medio o distal de 1.5-3 cm.

**c) Nefrolitotomía percutánea.** Abordaje de elección par cálculos pielocaliciales mayores de 1,5-2 cm.

**d) Cirugía abierta.** reservada en casos de cálculos corali-formes sumamente grandes, cálculos vesicales, alteraciones anatómicas (estenosis unión pieloureteral, riñón en herradura, etc.)<sup>(30)</sup>.

#### SEGUIMIENTO

Debe considerarse que los pacientes con cistinuria tienen una enfermedad litiasica compleja. Es importante un estrecho seguimiento por el alto riesgo de recurrencia y la posibilidad de insuficiencia renal<sup>(31)</sup>. El intervalo de seguimiento depende de la actividad litiasica. Se recomiendan controles cada 3-4 meses en pacientes con litiasis y cada 6-12 meses en pacientes sin ella. Los tratados con incremento de ingesta liquida y alcalinización, es recomendable controles de densidad urinaria y ph en orina y en los tratados con agentes tiol se debe realizar al menos cada 6 meses un hemograma, bioquímica y orina para detectar proteinuria.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Palacín M, Goodyer P, Nunes V, Gasparini P. Cystinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 4909-4932.
2. Vicente C, Vicente A, Gracia S, Guillen E, González C, Fernández A. Fenotipo de los pacientes cistinúricos detectados por screening metabólico neonatal en nuestra comunidad. *An Pediatr*. 2005; 63: 91-105.
3. Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. *J Urol*. 1989; 142: 1516-1521.
4. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 241-248.
5. Polinsky MS, Kayser BA, Baluarte HJ. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1987; 34: 683-710.
6. Purohit RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology*. 2003; 62: 421-424.
7. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Strem SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol*. 2002; 168: 27-30.
8. Strologo LD, Rizzoni G. Cystinuria. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 95: 31-33.
9. Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 799-805.
10. Rousaud F, Palacín M, Nunes V. Cistinuria. *Nefrología*. 2003; 13 (Supl. 1): 52- 59.
11. Rosenberg LE, Downing S, Durant JL, Segal S. Cystinuria: Biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest*. 1966; 45: 365-371.
12. Rosenberg LE, Crawhall JC, Segal S. Intestinal transport of cystine and cysteine in man: Evidence for separate mechanisms. *J Clin Invest*. 1967; 46: 30-34.
13. Calonge MJ, Nadal M, Calvano S, Testar X, Zelante L, Zorzano A, Estivill X, Gasparini P, Palacín M, Nunes V. Assignment of the gene responsible for cystinuria (rBAT) and of markers D2S119 and

- D2S177 to 2p16 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet.* 1995; 95: 633-636.
14. Zhang XX, Rozen R, Hediger MA, Goodyer P, Eydoux P. Assignment of the gene for cystinuria (SLC3A1) to human chromosome 2p21 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics.* 1994; 24: 413-414.
  15. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jiménez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palacín M, Rizzoni G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2547-2553.
  16. Schmidt C, Vester U, Wagner CA, Lahme S, Hesse A, Hoyer P, Lang F, Zerres K, Eggermann T; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Significant contribution of genomic rearrangements in SLC3A1 and SLC7A9 to the etiology of cystinuria. *Kidney Int.* 2003; 64: 1564-1572.
  17. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol* 2008; 28: 181-191.
  18. Guillén M, Corella D, Cabello ML, Garcia AM, Hernández-Yago J. Reference values of urinary excretion of cystine and dibasic aminoacids: classification of patients with cystinuria in the Valencian community, Spain. *Clin Biochem.* 1999; 32: 25-30.
  19. Finocchiaro R, D'Eufemia P, Celli M, Zaccagnini M, Viozzi L, Troiani P, Mannarino O, Giardini O. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplet recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urol Res.* 1998; 26: 401-405.
  20. Leclerc D, Boutros M, Suh D, Wu Q, Palacín M, Ellis JR, Goodyer P, Rozen R. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int.* 2002; 62: 1550-1559.
  21. Bisceglia L, Purroy J, Jiménez-Vidal M, d'Adamo AP, Rousaud F, Beccia E, Penza R, Rizzoni G, Gallucci M, Palacín M, Gasparini P, Nunes V, Zelante L. Cystinuria type I: Identification of eight new mutations in SLC3A1. *Kidney Int.* 2001; 59: 1250-1256.
  22. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 19-24.
  23. Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron Exp Nephrol.* 2004; 98: e45-49.
  24. Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The espectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol.* 1989; 41: 819-821.
  25. Garcia JL, Vazquez Martul M, Baezza J, García P. Litiasis renal coralliforme en cistinuria. Eficacia del tratamiento conservador. *Nefrología.* 1994; 14: 224-227.
  26. Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 945-950.
  27. Strologo LD, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1869-1873.
  28. Rodriguez LM, Santos F, Malaga S, Martinez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron.* 1995; 71: 416-418.
  29. Sakhaee K. Pathogenesis and medical management of cystinuria. *Semin Nephrol.* 1996; 15: 435-447.
  30. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. *Urol Clin N Am.* 2007; 34: 347-362.
  31. Baum M. Cystinuria presenting with acute renal failure and hyperkalemia. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 759-760.