

Cistinuria: la recurrencia de lo excepcional



Cystinuria: The recurrence of the exceptional

La litiasis renal es una enfermedad que se caracteriza por la existencia de cálculos en aparato urinario superior, parénquima renal, cálices, pelvis o uréter). Su alta prevalencia en la práctica clínica radica en que afecta a un 10% de la población en los países industrializados (en España es del 4,16%). Su prevalencia se ha visto incrementada en los últimos 50 años a expensas de la litiasis renal oxalocálcica.

Sin embargo, se debe de tener en cuenta la variabilidad de la composición de los cálculos para un correcto tratamiento desde atención primaria. Así, en su mayor parte están compuestas por sales de calcio (oxalato cálcico, fosfato cálcico o ambos) (60-80%). El resto son de estruvita (5-15%), ácido úrico (5-10%), cistina (1%), u otras sustancias (1%).

En el caso del paciente que se presenta a continuación, la recurrencia de la clínica y la ineffectividad del tratamiento, supusieron la necesidad de plantear diversas hipótesis diagnósticas hasta obtener el diagnóstico de cistinuria, que permitió optimizar su abordaje.

Así, un varón de 52 años, sin otros antecedentes personales de interés salvo historia de litiasis renal de repetición desde hace más de 10 años, consulta a su médico de atención primaria por nuevo episodio de dolor abdominal. A pesar de la evolución temporal tan extensa, así como de la repercusión clínica, el paciente no había sido estudiado previamente.

Durante la anamnesis, el paciente, además de los antecedentes descritos, refería haber sufrido desde la adolescencia episodios habituales de disuria y cólicos de riñón con expulsión de cálculos visibles, de color «miel». Estos episodios se sucedían cada 2 o 3 meses, acompañados de intensa sudoración y sensación nauseosa. Refirió que su padre, ya fallecido, presentaba episodios de cólicos nefríticos frecuentes, que tampoco había estudiado.

En esta ocasión, el paciente presentó dolor en fosa renal izquierda, irradiado a región inguinal izquierda, sin fiebre, que se acompañaba de gran afectación del estado general. Se asociaban náuseas y vómitos de contenido bilioso. Destacó en la exploración física, la defensa voluntaria en hemiabdomen izquierdo que cedió tras analgesia oral en el centro de salud. Su médico realizó ecografía renal, en la que se objetivó una litiasis ureteral izquierda de 8 mm; no se objetivaron datos de hidronefrosis.

Como tratamiento domiciliario le fue prescrito analgesia del primer y segundo escalón de la OMS, a la que respondió favorablemente, y aumento de ingesta hídrica, además de la aplicación de calor local. Se recomendó la recogida del cálculo en la excreción, para estudio. El paciente disponía de radiología de abdomen simple, sin objetivarse imágenes compatibles con cálculos en vía urinaria. Se solicitó sedimento urinario y análisis de la composición química del cálculo excretado por la metodología semi-cuantitativa, disponible en el centro de salud. Así, se puso de manifiesto la composición de la litiasis responsable del cuadro, correspondiéndose con cálculos de cistina.

Ante estos hallazgos y correlacionándose con la sintomatología, el paciente fue diagnosticado de urolitiasis recurrentes de cálculos de cistina.

Posteriormente, fue remitido a urología para completar estudio. Se inició tratamiento con citrato potásico y pautas de hidroterapia de entre 3-3,5 l diarios.

Discusión

La alta prevalencia de la litiasis renal, alrededor del 10% de la población de los países industrializados, y su aumento progresivo en los últimos 50 años, hace que el estudio de esta enfermedad se haya infravalorado desde las consultas de atención primaria, centrandó la asistencia en la erradicación del dolor que produce.

En el caso que se presenta, la anamnesis adecuada y el ulterior estudio, permitió diagnosticar al paciente de cistinuria. Se trata de una enfermedad hereditaria, con un patrón de herencia autosómica recesiva que excepcionalmente se diagnostica en la edad adulta debido a su sintomatología precoz. Perteneció al grupo de alteraciones congénitas del transporte de aminoácidos. Su base genética radica en mutaciones en los genes SLC3A1 (2p16.3-21) y SLC7A9 (19q12-13). De esta forma existe un defecto en el transportador del túbulo proximal, donde en condiciones normales, el 99% de los aminoácidos serían reabsorbidos por transporte activo. Estos transportadores pertenecen a la familia *Heteromeric Aminoacid Transporter* (HAT). La concentración en orina de aminoácidos dibásicos: cistina, arginina, lisina y ornitina se verán incrementados. En el proceso de reabsorción fisiológico, dichos aminoácidos deberían atravesar las células renales epiteliales y volver al torrente sanguíneo a través de la arteria eferente. Sin embargo, la mutación descrita, altera las proteínas transportadores de los aminoácidos dibásicos obligándoles a ser excretados con la orina ante la ineficiencia de las proteínas transportadoras para atravesar la membrana de las células epiteliales del riñón. Los transportadores afectados por la mutación, se encuentran en la superficie luminal de las células epiteliales renales y en los enterocitos intestinales. A pesar de verse incrementados los niveles urinarios de varios aminoácidos como se ha referido, es el aumento de los niveles de cistina el que produce síntomas, y que por ende da nombre a la enfermedad.

La sintomatología habitual de los cálculos de cistina, es la que el paciente que se presenta refería: aquellos que caracterizan a la litiasis urinaria. Hematuria macroscópica, cólico nefrítico con o sin expulsión del cálculo y dolor lumbar irradiado. Se trata de una sintomatología recurrente, que se puede acompañar de síndrome miccional, obstrucción de las vías urinarias, y de progresar, fallo renal. Son además, formas de presentación de la enfermedad las infecciones del tracto urinario recurrentes, la hipertensión arterial secundaria o el fallo renal. Diferentes estudios asocian a los pacientes afectados de cistinuria de talla baja, aunque a día de hoy, no existe evidencia científica suficiente que lo confirme.

Los cálculos de cistina, como refería el paciente, son de color amarillento «miel», de brillo perlado y radiopacos en relación con las moléculas de sulfuro y su densidad. Se han

establecido relaciones de la cistinuria con otras entidades clínicas debido a su base genética, entre ellas destacan la hemofilia, la hiperuricemia, la retinitis pigmentosa, la distrofia muscular, el mongolismo, el síndrome de Jeune y otras acidemias orgánicas.

El diagnóstico de sospecha de cistinuria, debe establecerse en todo paciente con cálculos urinarios o con sintomatología urinaria especialmente cuando existe una alta tasa de recurrencias, aparece en edades tempranas y se acusa asociación familiar. En el caso que se presenta: varón mayor de 50 años y sin estudios previos que establecieran un diagnóstico definitivo, se debe establecer la sospecha diagnóstica. Así, ante un cuadro de estas características, y tras la anamnesis adecuadas, el médico de atención primaria deberá, inicialmente, solicitar el estudio microscópico del sedimento urinario con la finalidad de encontrar cristales típicos: hexagonales, planos, bien aislados o bien formando agrupaciones de cristales simétricos. Facilitando su aparición que la orina sea de la mañana ya que es más ácida y más concentrada. Si dicha muestra es acidificada con ácido acético, se conseguirá por sus características básicas que los cristales de cistina, precipiten.

El diagnóstico definitivo se realizará a través de la información de laboratorio tras la determinación de la composición exacta de los cálculos, determinación de cistinuria o por la caracterización del gen responsable.

En relación con el tratamiento se abordará desde aquellas que pretenden disminuir la excreción urinaria de cistina, y aquellas que aumentan la solubilidad de la cistina en orina. Así, se recomienda la ingesta hídrica de 3-4 l de agua diarios. Diversos preparados como el citrato potásico o el bicarbonato sódico se utilizarán para alcalinizar la orina, incrementando su solubilidad. Existe tratamiento invasivo, de similares características que el del resto de litiasis principalmente la litofragmentación percutánea, llegando en casos de obstrucción e infección a la nefrectomía.

Desde las consultas de atención primaria, se debe hacer especial hincapié en la prevención de la sintomatología de la cistinuria: se recomendará la hidratación, la ingesta de sal diaria inferior a los 2 g y la alcalinización oral. Existe evidencia sobre la aplicación de calor local en el cólico renal como medida efectiva y fácil de aliviar el dolor, y útil como tratamiento complementario en el cuadro agudo.

El médico de familia, para evitar la demora diagnóstica como en el caso que se presenta, deberá establecer ante la litiasis renal recurrente, la hipótesis diagnóstica de cistinuria, cuyo abordaje es posible desde atención primaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía recomendada

1. Assimós DG, Leslie SW, Ng C. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol.* 2002;168:27–30.
2. Krombach P, Wendt-Nordahl G, Knoll Cystinuria T, Cystine StonesPN, Rao JP, Kavanagh GM, Preminger, editores. *Urinary Tract Stone Disease.* London: Springer-Verlag; 2011. p. 207–15.
3. Jessen JP, Knoll T. Management of Cystinuria. En: Talati JJ, editor. *Urolithiasis.* London: Springer-Verlag; 2012. p. 757–65.
4. Lambert EH, Asplin JR, Herrell SD. Analysis of 24-hour urine parameters as it relates to age of onset of cystine stone formation. *J Endourol.* 2010;24:1179–82.
5. Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS Jr, Nakada SY, et al. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology.* 2008;72:278–81.
6. Asplin DM, Asplin JR. The Interaction of thiol drugs and urine pH in the treatment of cystinuria. *J Urol.* 2013;189:2147–51.
7. Rimer JD, An Z, Zhu Z, Lee MH, Goldfarb DS, Wesson JA, et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science.* 2010;330:337–41.
8. Cabrera Morales CM. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34:453–61.
9. Gràcia-García S, Millán-Rodríguez F, Rousaud-Barón F, Montañés-Bermúdez R, Angerri-Feu O, Sánchez-Martín F, et al. Por qué y cómo hemos de analizar los cálculos urinarios. *Actas Urol Esp [Internet].* 2011;35:354–62 [citado 23 Abr 2015]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0210-48062011000600008&lng=es>.
10. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Straub M, et al. Guía clínica sobre la urolitiasis. *European Association of Urology.* 2010;1–564.
11. Arrabal Martín M, coord., et al. Urolitiasis, proceso asistencial integrado. 1. Urolitiasis 2. Calidad de la atención de salud. 3. Guía de práctica clínica 4. Andalucía I. Sevilla: Consejería de Salud; 2012 [recurso electrónico]. [consultado 22 Feb 2015]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csud/galerias/documentos/p.3.p.3_procesos_asistenciales_integrados/urolitiasis/urolitiasis.pdf.

I. Miguéns Blanco*, J.R. Parada Jorgal,
B. Rancaño Domínguez y L. García Méndez

Centro de Salud Matamá, Vigo, Pontevedra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iria.miguens@hotmail.com

(I. Miguéns Blanco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.05.008>