

mayor que empeoraban localmente las condiciones en que anteriormente lograba evacuar por lo menos alguna parte del contenido duodenal. Cuando ingería menores cantidades y por lo tanto el estasis era menor, también menor la inflamación y el edema parietal y como consecuencia las condiciones de la pared eran mejores, ella iba sorteando su vida infantil con épocas malas y buenas alternativamente. Por otro lado, y en lo que se refiere justamente al obstáculo, lógicamente éste era mayor cuando aumentaba el contenido duodenal, pues a mayor peso el cierre sería más hermético, y así llegó progresivamente a un estado en el que no cabía otro remedio más que el quirúrgico, que definitivamente solucionó el problema.

## BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecc. de Pat. Médica. Ed. Cient-Méd., V, 822, 1947.
2. VIDAL COLOMER, E. y ARMENGOL REIXACH, F.—Rev. Esp. Ap. Dig. y Nutric., 17, 708, 1958.
3. RIVERS y THIESSEN.—Cit. JIMÉNEZ DÍAZ. Lecc. de Pat. Méd. Ed. Cient-Méd., V, 822, 1947.
4. A. PORTIS, S.—Enf. del Ap. Dig. Ed. U. T. E. H. A., 484, 1947.
5. FIGUEROA, A.—Cir. Ginec. y Urol., 2, 215, 1958.
6. PERRY, SHAW y LARDENOIS.—Cit. L. URRUTIA. Enf. del Int. Ed. Calpe, V, 385, 1921.
7. FAGGE, C. H. y HURST, A. F.—Guy's Hosp. Rep., 83, 336, 1933.
8. ROVIRALTA, E.—El abd. quir. en el niño. Salvat, ed., 85, 1946.
9. BOKUS, L. y HENRY.—Gastroenterología. Salvat, ed., II, 59, 1948.
10. SCHINZ, H. R., BAENSCH, W. y FRIEDL, E.—Röntgen-diag. Ed. Salvat, II, 725, 1947.
11. BROUET.—Ann. du Duod. Trav. de Chir. de H. Hart, 7.ª serie, 1928.
12. PAITRE, F., LACASE, H. y DUPRET, S.—Prac. Anatom. quirúrg. Ilustr. Ed. Salvat, fasc. II, 102, 1937.
13. DOTT, N. M.—Brit. J. Surg., 2, 251, 1923.
14. GROSS, R. E.—J. Pediat., 21, 264, 1942.
15. LADD, W. E.—J. Am. Med. Ass., 101, 1,453, 1933.
- 15 a LADD, W. E.—New Engl. J. Med., 215, 705, 1936.
- 15 b LADD, W. E.—J. Pediat., 21, 264, 1942.
16. BERGERET, A. y BOUDREAU, J.—Rev. Chir., 10-11-12, 235, 1945.
17. MELCHIOR.—Cit. KIRSCHNER NORMANN, 5, 352, 1946.
18. DE QUERVAIN.—Cit. KIRSCHNER NORMANN, 6, 612, 1946.
19. ALTSCHUL y DÖHNER.—Cit. ASSMAN. Diag. Röntg. Ed. Labor, 859, 1936.
20. WAUGH, C. E.—Brit. J. Surg., 15, 238, 1928.
21. CASTILLO, E.—Expl. Röntgenoscópica y Röntgenogr., 3.ª ed., 512, 1955.
22. ZÖPFEL.—Cit. ASSMANN. Diag. Röntg., 788, 1936.

## CISTINURIA FAMILIAR CON NEFROLITIASIS

J. PERIANES, A. MERCHANT y G. ALONSO.

Clinica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones  
Clínicas y Médicas, Madrid.

Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Dentro de los diferentes tipos de litiasis renal, la producida por cálculos de cistina es una de las menos frecuente. Los datos que ante un enfermo litiásico inclinan a pensar en esta forma rara de litiasis metabólica son fundamentalmente la temprana edad de aparición, la bilateralidad del trastorno y sobre todo el carácter familiar del mismo.

Recientemente hemos tenido ocasión de estudiar varios hermanos con este proceso y ello nos ha conducido a revisar este problema y a hacer una comunicación de los casos en esta breve nota clínica.

El primer enfermo estudiado, José G. P., de treinta años de edad, casado, natural de Valencia y de profesión comerciante, ingresó en nuestro Servicio del Hospital de San Carlos en el mes de octubre de 1957, refiriéndonos la siguiente historia: En el año 1940, estando previamente bien y teniendo la edad de trece años, tuvo una noche un dolor de intensidad creciente que iniciado en la zona lumbar derecha se irradió por el hemiabdomen correspondiente siguiendo el trayecto del uréter; le duró unas horas sin acompañarse de otros síntomas. Luego quedó bien hasta el año 1949, que se repitió el dolor con las mismas características, pero con mayor intensidad y acompañado de náuseas, vómitos, estreñimiento y polaquiuria con orinas de color normal. Le duró ocho días y de nuevo quedó sin molestias hasta cinco años más tarde (1954), que volvió a presentarse el mismo cuadro con idéntica duración. Entonces fué estudiado radiográficamente y al parecer le encontraron varios cálculos en riñón derecho que anulaban su función, por lo que tuvo que ser intervenido, practicándole nefrectomía de ese lado. Después de la operación quedó bien y ganó peso, pero en diciembre de 1956 empezó a adelgazar y a tener molestias en zona lumbar izquierda, hasta que en abril de 1957 se intensificó el dolor en esa región irradiándose hacia delante y abajo y coincidiendo con polaquiuria y orinas oscuras. Se comprobó que el cuadro estaba producido por la existencia de un cálculo en el uréter izquierdo, que a los pocos días expulsó espontáneamente. Pero poco después el dolor se repitió de nuevo con náuseas, vómitos y polaquiuria, que abrió paso a una anuria de tres días de duración; tuvieron que sondarle, siendo las primeras orinas hematuricas, y pronto comprobaron la existencia de otro cálculo en la parte alta del uréter que iba descendiendo poco a poco y dando origen a dolores de repetición, por lo que en el mes de junio fué intervenido, extrayéndole ese cálculo único. Desde entonces no se volvieron a repetir los cólicos, aunque tenía vaga sensación de malestar en zona lumbar. Fuera de lo dicho se encontraba bien. Sólo aquejaba algo de meteorismo abdominal y bastante sed con orinas de aspecto normal. Nunca notó fiebre.

Entre sus antecedentes personales: Frecuentes anginas y catarros. Hemorragia en el año 1948. Hace veinte años, flemón dentario, que se fistulizó; el diente le fué extraído hace quince días, encontrando supuración apical.

Antecedentes familiares: Padre, muerto de neumonía. Madre, muerta de afección cardíaca. Tiene dos hermanos con cólicos nefríticos.

En la exploración clínica se apreciaba un enfermo bien constituido y nutrido con color normal. Boca con caries y falta de piezas; lengua y faringe, normales. No adenopatías. Nada que señalar en el examen torácico. Tensiones arteriales de 13/7. Palpación abdominal, negativa. Cicatrices quirúrgicas en zonas lumbares. Exploración neurológica, normal.

Los análisis practicados demostraron: Velocidad de sedimentación de 13 de índice. Hematíes, 5.040.000 con 104 por 100 de hemoglobina; 10.200 leucocitos con 56 neutrófilos, de los cuales 13 son formas en cayado, 9 eosinófilos, 31 linfocitos y 4 monocitos. En la orina, de densidad 1.014, no existían elementos anormales. Urea en sangre de 0,16 gr. por 1.000, con descarga ureica estudiada por la prueba de Van Slyke de 118 por 100 en M. B. C. Los electrolitos en sangre eran normales: Cloro, 102,4; sodio, 148, y reserva alcalina, 27,7 miliequivalentes por litro; calcio, 9,8, y fósforo, 3,9 mg. por 100; fosfatasa alcalina, 11,2 unidades King y Armstrong. Glucemia basal de 0,88 gr. por 1.000 con curva y dintel renal después de la sobrecarga, normales. La exploración oftalmológica (doctor LEOZ) no demostró alteraciones corneales ni de fondo de ojo. El examen radiológico de tórax no ofrecía alteraciones. Y la radiografía simple

de riñones no permitía objetivar cálculos, demostrando la urografía la normalidad del sistema excretor en riñón izquierdo (único del enfermo, puesto que había sido sometido en el curso de su enfermedad a nefrectomía derecha).

La historia del enfermo correspondía, pues, a una nefrolitiasis de presentación muy precoz, que había dado origen a numerosos cólicos nefríticos bilaterales con expulsión espontánea de cálculos y a una anulación funcional del riñón derecho que obligó a su extirpación. Posteriormente tuvo que ser sometido a una nueva intervención en el otro lado para extracción del último cálculo formado. Y en el momento de su estudio no existían más cálculos en su riñón único ni fenómenos de infección urinaria.

Lo más interesante, y que como al principio decíamos nos mueve a su publicación, es el carácter familiar del proceso, que junto a la bilateralidad y a su presentación en edad temprana, hacía pensar en la posibilidad de una litiasis metabólica. Para comprobarlo pudimos estudiar uno de los cálculos extraídos con el riñón derecho y el análisis químico. Realizado por el doctor CASTRO MENDOZA, demostró que el 98,4 por 100 estaba constituido por cistina y la parte restante correspondía a pequeñas cantidades de ácido úrico, calcio y fósforo. El estudio cromatográfico del cálculo también puso de manifiesto la composición cistínica del mismo. Y la cromatografía en papel de la orina del enfermo, practicada por el doctor VIVANCO, permitió comprobar que junto a la cistina los aminoácidos que se eliminaban eran lisina, glucocola, alanina, histidina y leucina.

Al mismo tiempo que el enfermo anterior pudo ser estudiada en nuestra Sala de mujeres su hermana Josefina G. P., de treinta y cuatro años, casada, natural de Valencia y de profesión sus labores, que ingresó también en el mes de octubre de 1957 con la siguiente historia: Desde catorce años antes venía teniendo dolores en la región lumbar izquierda que se irradiaban por el hemiabdomen hasta la cara externa del muslo de ese lado. Algunas veces eran muy intensos y la obligaban a guardar cama durante tres o cuatro días, acompañándose en estas fases de agudización de vómitos; las orinas eran entonces normales y no tenía disuria. Desde hacía tres años, estas crisis dolorosas, que le venían dando de tarde en tarde, se hicieron más intensas y frecuentes y la obligaron a consultar con un urólogo, que apreció la existencia de un cálculo enclavado en cuello pieloureteral izquierdo, por lo que la efectuó una ureterolitotomía, quedando bien. Siete meses después volvió a consultar por molestias dolorosas en el lado derecho y la radiografía simple permitió objetivar dos cálculos en la pelvis renal de ese lado. A los dos meses (septiembre de 1955) tuvo un aborto, quedando con fiebre alta, que no desapareció tras legrado uterino y sí con terramicina y aureomicina. Explorada entonces la encontraron piuria con colibacilos y en radiografía simple de riñones un cálculo en pelvis izquierda y dos en la derecha. El 29 de agosto de 1956 fué operada del lado derecho, extrayéndole los cálculos y encontrando un riñón muy aumentado de volumen y con lesiones pronunciadas de pielonefritis supurada; al abrir el uréter salió gran cantidad de pus. El 2 de septiembre tuvo otro dolor cólico en el lado izquierdo con fiebre de 40° y la urografía demostró anulación funcional del riñón izquierdo, por lo que se la volvió a intervenir, extrayéndole un cálculo alojado en cuello pieloureteral. Encontraron orina purulenta con gér-

menes tipo colibacilo. En marzo de 1957 dice que volvieron a comprobar radiográficamente un cálculo grande y otros dos más pequeños en lado derecho, alguno de los cuales lo ha expulsado con poco dolor. Y por último, en julio, tuvo un nuevo cólico en lado derecho con fiebre alta, por lo que la trataron con lavados pieloureterales, y desde entonces no se repitieron los episodios agudos, aunque no desaparecieron las molestias en zona lumbar. Por parte de los restantes aparatos no presentaba alteraciones.

De antecedentes personales sólo refería amigdalitis. Menarquia a los trece años tipo 4/28.

Dos hermanos, con cólicos nefríticos.

La exploración clínica sólo revelaba discreta palidez de piel y de mucosas. Boca, séptica. Nada anormal en el tórax. Tensiones arteriales de 11,5/7. Cicatrices en zonas lumbares. Palpación abdominal y examen neurológico, negativos.

En los análisis practicados se encontró velocidad de sedimentación de 19,5 de índice, 4.840.000 hematíes con 94 por 100 de hemoglobina, 8.450 leucocitos con 69 neutrófilos, de los cuales 4 son formas en cayado, 1 eosinófilo, 24 linfocitos y 6 monocitos. En la orina, de densidad 1.014, indicios marcados de albúmina y en el sedimento leucocitos aislados y en alguna masa grande en proporción de unos 70 por campo con un hematíe por campo. El cultivo de orina da origen al crecimiento de innumerables colonias por asa sembrada de un colibacilo normal. Calcio en sangre de 11,4 y fósforo de 3,5 mg. por 100. Fosfatasa alcalina de 6,8 unidades King y Armstrong. No presentaba tampoco alteraciones corneales ni de fondo ocular. Examen radiológico de tórax, negativo. Y las radiografías de riñones demostraban imágenes calculosas en lado derecho.

En esta enferma, cuya litiasis había seguido un curso tormentoso y constituía la base de una pielonefritis activa, también pudimos estudiar algunos de los cálculos que en diferentes ocasiones había expulsado o le habían sido extraídos, y tanto su análisis químico como cromatográfico demostró que estaban constituidos íntegramente por materia orgánica identificada como cistina.

Un tercer hermano, Juan G. P., de veintisiete años, también venía teniendo desde varios años atrás episodios de cólicos nefríticos sin otras anormalidades y con examen clínico totalmente negativo. En uno de los episodios dolorosos expulsó un cálculo, que nos remitió para su estudio, y pudimos comprobar que, como los de sus hermanos, estaba compuesto por cistina.

Los tres hermanos, por tanto, cuyas historias acabamos de referir, padecen una cistinuria con litiasis.

En 1810, WOLLASTON señaló por primera vez la existencia de un tipo especial de cálculos urinarios, y más tarde pudo demostrarse que los cálculos que presentaban las características descritas por dicho autor estaban compuestos por el aminoácido cistina.

En la actualidad sabemos que es preciso separar dos tipos fundamentales de enfermedades que se acompañan de una gran eliminación de cistina por la orina. Por un lado, la llamada cistinuria, que correspondería a la descripción antigua de WOLLASTON, y por otro, el síndrome de DE TONI-LIGNAC-FANCONI. Ambos procesos pueden ser fácilmente diferenciados, ya que en el síndrome de LIGNAC-FANCONI la eliminación de aminoácidos por orina es muy amplia, comprendiendo un gran número de ellos, y además



la formación de cálculos de cistina es muy rara. Por otro lado, además de producirse glucosuria y otras alteraciones que ahora no es del caso señalar, en este síndrome acaba por producirse un almacenamiento de cistina en el sistema retículoendotelial, por lo cual muchos autores lo designan con el nombre de cistinosis.

En la cistinuria propiamente dicha, con formación de cálculos urinarios, sabemos hoy, en virtud de los trabajos de DENT y ROSE<sup>1</sup>, que lo fundamental es la gran eliminación de cistina por la orina. Ahora bien, el análisis detallado de este proceso realizado por los mencionados autores ha demostrado que los enfermos que lo padecen no sólo eliminan cistina por la orina, sino además otros tres aminoácidos: lisina, arginina y ornitina. Este hecho hace suponer que el mecanismo enzimático de absorción de estos cuatro aminoácidos en el tubo renal es el mismo y que tal mecanismo fermentativo falta en la cistinuria.

FOWLER y cols.<sup>2</sup> han comprobado que en los enfermos con cistinuria la cantidad de cistina que se encuentra en el plasma es normal, y que si se mide su descarga se demuestra que su aclaramiento es muy similar al de las sustancias que, como la inulina, no se reabsorben en el tubo. Por tanto, como señala DENT<sup>3</sup>, el aclaramiento de la cistina en tales enfermos es casi expresión del filtrado glomerular.

Los trabajos de ROBSON y ROSE<sup>4</sup> han demostrado que cuando a un sujeto normal se le administra lisina por vía intravenosa, su eliminación por la orina conduce simultáneamente a una disminución en la eliminación de los otros tres aminoácidos que se eliminan en la cistinuria (arginina, ornitina y lisina), indicando que entre ellos existe una competición en el tubo renal por ser la misma la vía fermentativa de transporte tubular. En cambio, si la misma inyección de lisina se hace en los cistinúricos, no por ello dejan de eliminarse las mismas cantidades de cistina, arginina y ornitina.

Estudios sobre la herencia en los enfermos con cistinuria (HARRIS y cols.<sup>5</sup>) han puesto de manifiesto que la enfermedad puede aparecer en dos formas: una, en la que un solo miembro de la familia presenta el típico aumento de cistina en orina, y de los otros tres aminoácidos, sin que pueda demostrarse el trastorno en los padres. Se trataría en este caso de un gen recesivo, por lo que sólo se presentaría la enfermedad en los homocigóticos. Otras veces, por el contrario, aparece el trastorno completo en uno de los miembros de la familia y en los padres y en los hermanos se da una gran eliminación de cistina y lisina, pero no en cambio de arginina

y ornitina. En estos casos el gen sería recesivo incompleto y en los heterocigóticos se logra la absorción tubular de arginina y ornitina, pero no en cambio la de la cistina y lisina.

En todo caso, la aminoaciduria tan elevada es la que a la larga acarrea la formación de los cálculos. Muy frecuentemente esta litiasis aparece en la infancia, y de los casos analizados hasta ahora puede deducirse que aparece tanto en los homocigóticos como en los heterocigóticos con recesividad incompleta.

La formación de cálculos depende únicamente de la gran concentración a la que se elimina la cistina. Los estudios de DENT y SENIOR<sup>6</sup> en estos enfermos confirman que durante la noche la cistina se elimina a mayor concentración debido al menor flujo urinario. Dentro de las variaciones fisiológicas del pH urinario, la cistina tiene una solubilidad que oscila entre 300 y 400 mg. por litro. Cuando el flujo urinario disminuye como consecuencia de una pequeña ingestión acuosa o como ocurre por la noche, la cistina puede precipitarse y dar lugar a la formación de cálculos. Por ello, los últimos autores citados recomiendan que en estos enfermos se debe administrar gran cantidad de líquidos, fundamentalmente durante la noche, y que al mismo tiempo deben conseguirse orinas alcalinas, ya que la solubilidad de la cistina aumenta a medida que lo hace el pH urinario.

La eliminación de los otros aminoácidos que aparecen en la cistinuria carece de importancia, porque su solubilidad es de tal grado que aunque se eliminen en gran cantidad no llegan nunca a saturarse y por tanto no precipitan.

En los enfermos aquí comunicados la herencia debe verificarse en virtud de un gen recesivo incompleto; por ello, no eliminan en la orina arginina y ornitina. Fueron tratados con dietas oligoproteica, ingestión abundante de líquidos, alcalinización de la orina mediante la administración de bicarbonato y choques intermitentes de Furantoína y sulfas, con lo que se logró la desaparición de la infección urinaria en la hermana y hacer profilaxis de la misma en los hermanos. Con todas estas normas terapéuticas puede prevenirse la precipitación del aminoácido y el resultado obtenido en estos enfermos hasta la actualidad es satisfactorio.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DENT, C. E. y ROSE, G. A.—Quart. J. Med., 20, 205, 1951.
2. FOWLER, D. I., HARRIS, H. y WARREN, F. L.—Lancet, I, 544, 1952.
3. DENT, C. E.—Exper. Med. Surg., 12, 229, 1954.
4. ROBSON, E. B. y ROSE, G. A.—Clin. Sci., 16, 75, 1957.
5. HARRIS, H. y cols.—An. Human Genetics, 19, 196, 1955 (citado por STANBURY en Ad. Int. Med., vol. IX, 231, 1958).
6. DENT, C. R. y SENIOR, B.—British J. Urol., 27, 317, 1955.