

CASO CLÍNICO

Cistinuria: la importancia del sedimento



Carmen Domínguez Grandal*, M. Sandra Álvarez Pérez, Manuel Docampo Ferreira, Julia Mariño Abal y Araceli Martínez Docampo

Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, La Coruña, España

Recibido el 15 de agosto de 2018; aceptado el 4 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Cistinuria;
Cistina;
Urolitiasis

Resumen La cistinuria es causada por el exceso de un aminoácido llamado cistina (dímero del aminoácido cisteína) en la orina. Fue descrita por primera vez a principios del siglo XIX. Es una enfermedad metabólica congénita con un patrón de herencia autosómico recesivo, se caracteriza por un defecto en el transporte que afecta a determinados aminoácidos dibásicos: cistina, ornitina, lisina y arginina (COLA) en su reabsorción en el túbulo renal y tracto gastrointestinal; como resultado solo la cistina, debido a su gran insolubilidad en orinas ácidas por aumento de la excreción y sobresaturación en la orina, favorece la formación de cristales o precipitados formando cálculos. Presentamos un caso de cistinuria en un adulto que fue diagnosticado por los cristales encontrados en el sedimento urinario, después de hacer diagnóstico diferencial con los cristales de colesterol anhidro, con los que pueden confundirse.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cystinuria;
Cystine;
Urolithiasis

Cystinuria: The importance of sediment

Abstract Cystinuria is caused by the excess of an amino acid called cystine (amino acid dimer cysteine), in the urine. It was first described at the beginning of the 19th century. It is a congenital metabolic disease with an autosomal recessive inheritance pattern. It is characterised by a defect in transport, which affects certain dibasic amino acids, cystine, ornithine, lysine, and arginine in its reabsorption into the renal tubule and gastrointestinal tract. As a result, only cystine (due to its great insolubility in acid urine owing to increased excretion and supersaturation in urine), promotes the formation of crystals or precipitates that form stones. The case is presented of an adult with cystinuria, who was diagnosed by the crystals found in the urinary sediment, after making a differential diagnosis with the crystals of anhydrous cholesterol, with which they can be confused.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.carmen.dominguez.grandal@sergas.es (C. Domínguez Grandal).

Presentación del caso

Anamnesis y exploración física

Mujer de 30 años gestante de 25 semanas que acude al servicio de urgencias por dolor intermitente de inicio por la mañana en regiones epigástrica y suprapúbica, presentando un episodio de vómitos, 2 deposiciones diarreicas, sin alteración de la visión, ni cefalea, ni fiebre, ni dolor.

La historia clínica de la paciente refleja múltiples episodios de cólicos renales con expulsión de cálculos de cistina y diversas litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) a lo largo de los últimos 7 años. En el 2010 se le pauta tratamiento con captopril (genérico) y Acalca® (citrato potásico).

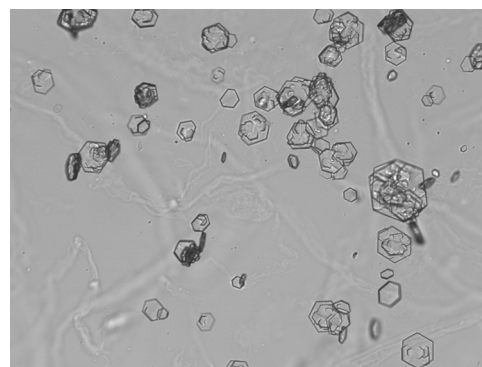


Figura 1 Cristales de cistina.

Exploraciones complementarias realizadas

En febrero de 2013 tras un estudio de orina de 24h donde se encuentra una concentración de cistina de 400 mg/24h (valores de referencia entre 7-67 mg/24h) se le añade al tratamiento anterior penicilamina (Cupripen®).

En noviembre de 2014 se la somete a una ureterorrenoscopia en el riñón izquierdo.

En marzo del 2016 cuando acude a urgencias, se le realiza un análisis completo mostrando en el hemograma: leucocitos $18.00 \times 10^3/\mu\text{l}$ (valores de referencia entre 3,7-10,8), neutrófilos 80,1% (valores de referencia entre 40,4-75,0).

Tabla 1 Análisis de orina. Atlas color. S.L. Graff

Compuestos	Propiedades de los compuestos cristalinos		
	Formación de cristales a PH		Propiedades de solubilidad
	Ácido	Alcalino	
Ácido hipúrico	+	±	S-H ₂ O caliente, álcalis I-ácido acético
Ácido úrico	+	—	S-álcalis I-alcohol, HCl, ácido acético
Bilirrubina	+	—	S-cloroformo, ácidos, álcalis, acetona I-alcohol, éter
Cistina	+	—	S-HCl, álcalis, en especial amoníaco I-H ₂ O hirviendo, ácido acético, alcohol, éter
Colesterol	+	—	S-cloroformo, éter, alcohol caliente I-alcohol
Leucina	+	—	S-ácido acético caliente, alcohol caliente, álcalis I-HCl
Medio de contraste radiográfico	+	—	S-NaOH al 10%
Oxalato de calcio	+	±	S-HCl I-ácido acético
Sulfato de calcio	+	—	S-ácido acético
Sulfonamidas	+	—	S-acetona
Tirosina	+	—	S-NH ₄ OH, HCl, aceite mineral diluido I-ácido acético, alcohol, éter
Urato amorfo	+	—	S-álcalis, 60° C I-ácido acético
Urato de sodio	+	—	S-60°, levemente S-ácido acético
Biurato de amonio	±	+	S-60°, ácido acético, álcalis fuertes, NaOH (amoníaco liberado)
Carbonato de calcio	—	+	S-ácido acético (efervescencia)
Fosfato amorfo	—	+	S-ácido acético
Fosfato de calcio	—	+	S-ácido acético diluido
Fosfato triple	—	+	S-ácido acético diluido

I: insoluble; S: soluble; ±: a este pH pueden existir cristales, pero aparecen más comúnmente con el otro pH.

Fuente: Análisis de Orina. Atlas color. S.L.⁵.

Perfil bioquímico con parámetros dentro de la normalidad. Análisis de orina: se llevó a cabo primero el análisis bioquímico mediante tira reactiva en automático (AutionMAX® de la casa Menarini), encontrándose un pH de 6 y una densidad de 1.031, a continuación la orina se pasa por el SediMAX® (lector automático de sedimentos, también de la casa Menarini), observándose a continuación al microscopio óptico, con el siguiente resultado: 2-4 leucocitos/campo, algunas bacterias, abundantes células epiteliales y moderados cristales compatibles con cistina. Para descartar que no fuesen de ácido úrico anhidro, se le añadió una gota de amoníaco al sedimento, lo que produjo su total solubilidad, concluyendo en el informe: presencia de cristales de cistina (tabla. 1).

Con el diagnóstico de cistinuria, es ingresada en observación. Se le suspende el Captopril® por estar restringido durante el embarazo (daños al feto), el citrato potásico por favorecer aumento de infecciones persistentes por pH alcalino y el Cupripen® por estar desaconsejado durante la gestación; se le solicita un estudio cuantitativo de aminoácidos urinarios al laboratorio de metabolopatías, obteniéndose concentraciones elevadas para los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina (COLA).

El método de análisis empleado fue la cromatografía de intercambio iónico, y los resultados fueron confirmatorios para cistinuria clásica.

Diagnóstico

Cistinuria clásica en un adulto.

Evolución

La paciente fue dada de alta en urgencias, se le pautó hidratación para aumentar la diuresis, dieta controlada sin sal ya que eleva la eliminación de cistina e ingesta de alimentos que favorecen la alcalinización de la orina, continúa sin tratamiento por gestación.

Desde la fecha del último ingreso no se ha tenido conocimiento de ninguna recidiva.

Discusión

La cistinuria representa el 1-3% de todas las litiasis en los adultos, y el 6-8% en los niños. Comienza en la primera década de vida, aunque el pico más frecuente es en la tercera década, afectando por igual a ambos sexos¹.

A pesar de ser una enfermedad infrecuente, hay que tenerla presente ante cualquier paciente que inicia enfermedad litiasica en edad infantil o juvenil¹.

Algunos componentes urinarios precipitan formando cristales. Normalmente no están presentes en la orina recién emitida y se forman al almacenarla. La mayoría de estos cristales no tienen un significado clínico y su presencia en el sedimento puede llegar a confundir e impedir que se visualicen los elementos que realmente interesan, especialmente cuando hay gran cantidad de cristales. Sin embargo, hay cristales que nos indican un proceso patológico, por lo que para identificarlos nos apoyamos en función de su apariencia al microscopio y del pH al que están presentes^{2,3}.

Los cristales de cistina suelen adoptar una forma hexagonal, y se presentan bien aislados o en grupos. La presencia de cristales de cistina en orina siempre tiene gran importancia puesto que tienden a depositarse en los túbulos renales formando cálculos que los dañan. Precipitan en orinas ácidas, y presentan birrefringencia a la luz polarizada. Son insolubles en ácido acético, alcohol, éter, acetona y agua hirviendo. Su solubilidad en amoníaco sirve para diferenciarlos de los cristales de ácido úrico anhidro que son también hexagonales^{4,5} (tabla 1).

Conclusiones

El aumento de la excreción de cistina en orina está asociado a un pH ácido que favorece la formación de cristales y da lugar a cálculos renales y vesicales habitualmente bilaterales. La cistinuria se manifiesta clínicamente por urolitiasis que habitualmente es recurrente⁶.

Es muy importante el diagnóstico precoz por observación microscópica de cristales de cistina en el sedimento de orina y el estrecho seguimiento de la evolución y del tratamiento de las complicaciones en estos pacientes, dado el alto riesgo de recurrencias y de desarrollar una insuficiencia renal crónica en la edad adulta⁷.

La presencia en orina de cristales de cistina y/o la presencia de cistina como componente de un cálculo urinario es un dato patognomónico y nos da el diagnóstico de certeza. La confirmación se lleva a cabo determinando los niveles de los aminoácidos dibásicos en orina (COLA)^{3,8}.

Dada la importancia diagnóstica de la observación de los cristales de cistina, es fundamental la distinción microscópica entre los cristales incoloros de cistina que forman unos hexágonos casi perfectos y los cristales de ácido úrico anhidro también hexagonales e incoloros⁹.

Financiación

Este trabajo no ha sido financiado.

Agradecimientos

Al comité editorial por este medio de expresión científica, tan necesaria para avanzar en la medicina.

Bibliografía

1. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Martínez de la Cámara, Salmerón J. Actualización de la cistinuria: Aspectos clínicos, bioquímicos y genéticos. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:317-26.
2. Fogazzi GB. *The Urinary Sediment. An Integrated View*. 3rd edition Milano: Elsevier Masson; 2009.
3. Dalet Escibá F. *Sedimento urinario tratado y atlas*. Safel 2000.
4. Salinas Casado J. *La orina bajo el microscopio*. Alzira, Valencia: Graficuat; 1984.
5. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimosis DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*. 2007;34:347-62.

6. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am*. 2007;34:347–62.
7. Ferrer ES, Garcia CG, Manso MA. Cistinuria como causa de litiasis urinaria. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria*. 2017;2:52.
8. Cabrera Morales CM. Cistinuria: diagnóstico y aproximación terapéutica *Anales Sist San Navarra*. 2011;34:3.
9. Romero Aleta J, Pérez Moya G, Álvarez Ríos A, Gallego Gragera T. Cristales de cistina en orina como primer hallazgo diagnóstico en un caso de cistinuria. *Asociación Española de Biopatología Médica*. 2011;59:367–70.