

Nuevos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos en la cistinuria

R. Peces, M. Gorostidi, L. Sánchez y P. Escalada

Servicio de Nefrología. Hospital Covadonga. Oviedo.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue valorar el efecto de la eliminación urinaria de sodio en la excreción de aminoácidos en la cistinuria. Para ello se estudiaron cuatro pacientes homocigotos y cuatro individuos heterocigotos a distintos niveles de ingesta de sodio. En los cistinúricos homocigotos, la reducción de sodio en la dieta hasta unos niveles de 50 mmol/día produjo una marcada disminución de la excreción urinaria de cistina. La dieta hiposódica redujo también la excreción urinaria de lisina y ornitina sin modificar la de arginina. Se observó también una correlación positiva entre las tasas individuales de excreción de sodio y de los tres aminoácidos en todos los niveles de ingesta sódica estudiados. Estos resultados permiten concluir que la restricción de sodio en la dieta puede reducir la excreción urinaria de cistina hasta unos niveles seguros. Esta simple maniobra, asociada al mantenimiento de una ingesta abundante de líquidos, proporciona un nuevo enfoque terapéutico para la profilaxis de la recidiva litiasica y en el tratamiento a largo plazo de la cistinuria.

Palabras clave: **Cistinuria. Excreción de sodio. Transporte de aminoácidos. Aminoaciduria.**

A NEW THERAPEUTIC APPROACH TO CYSTINURIA BASED ON PATHOPHYSIOLOGY

SUMMARY

This study was designed to characterize the effect of urinary sodium excretion on amino acid excretion in cystinuria. We studied four homozygous patients and four heterozygous subjects at various levels of sodium intake. In homozygous cystinuric patients, a reduction in sodium intake to about 50 mmol/day produced a marked decrease in rates of urinary cystine excretion. The low-sodium diet also reduced the excretion of lysine and ornithine but had no significant effect on that of arginine. There was a positive correlation between the individual excretion rates of sodium and amino acids over the whole range of sodium intakes studied. We conclude that a dietary restriction of sodium associated with a high fluid intake may reduce the urinary excretion of cystine and can provide a simple and safe long-term approach to the treatment of cystinuria.

Key words: **Cystinuria. Sodium excretion. Amino acid transport. Aminoaciduria.**

Recibido: 30-VIII-91.

Aceptado: 19-XI-91.

Correspondencia: Dr. R. Peces.
Servicio de Nefrología.
Hospital Covadonga.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo (Asturias).

Introducción

La cistinuria es un trastorno metabólico hereditario autosómico recesivo caracterizado por una excesiva excreción urinaria de cistina y de aminoácidos dibásicos. La alteración básica radica en un defecto del transporte de membrana de los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina a nivel del epitelio tubular renal y de la mucosa intestinal¹. El tratamiento clásico de esta enfermedad ha consistido en la ingesta abundante de líquidos y en la alcalinización urinaria con bicarbonato sódico. A pesar de ello, muchos pacientes continúan formando cálculos de cistina con sus consiguientes riesgos. Por esta razón se han ensayado diversas alternativas terapéuticas, tales como la administración de D-penicilamina, α -mercapto-propionilglicina o N-acetil-cisteína, cuyos efectos secundarios han limitado su utilización²⁻⁸. El empleo de glutamina no ha ofrecido resultados uniformes⁹⁻¹¹. Recientemente se ha comunicado la posible utilidad del captopril como un agente capaz de aumentar la solubilidad de la cistina^{12,13}, si bien la respuesta ha sido variable^{14,15} y no se ha confirmado que este fármaco constituya una alternativa terapéutica.

La reabsorción de aminoácidos se produce fundamentalmente en la pars convoluta del túbulo proximal y, en menor proporción, en la pars recta^{16,17}. En condiciones de una carga filtrada elevada, el asa de Henle puede participar también en su reabsorción¹⁸. En varios estudios experimentales se ha comprobado que la reabsorción de aminoácidos a nivel del túbulo proximal está acoplada a la reabsorción de sodio^{19,20}. El presente estudio se llevó a cabo para caracterizar el efecto de la manipulación del contenido en sodio de la dieta sobre la excreción urinaria de aminoácidos en los pacientes cistinúricos.

Pacientes y métodos

Se estudiaron ocho pacientes cistinúricos, cuatro homocigotos y cuatro heterocigotos. Los cuatro pacientes homocigotos, tres varones y una mujer, tenían historia de

litiasis cistínica de repetición y presentaban altas tasas de excreción urinaria de cistina, ornitina, lisina y arginina. Todos ellos habían realizado con anterioridad diversos tratamientos, pero al comienzo del estudio únicamente recibían bicarbonato sódico. En ese momento ninguno presentaba evidencia clínica o ecográfica de litiasis, la función renal medida por el aclaramiento de creatinina era normal y en todos los casos se descartó la existencia de infección urinaria. Los cuatro individuos heterocigotos eran tres varones y una mujer, sin historia de litiasis detectada en estudios familiares.

Tras informar a los pacientes del objetivo y metodología del estudio, se recogieron varias muestras de orina de veinticuatro horas en condiciones de ingesta sódica libre y después de tres semanas de restricción de sodio en la dieta. Se determinó la excreción urinaria de aminoácidos, sodio y creatinina. Además, en dos pacientes que continuaron realizando la dieta de bajo contenido en sodio por tiempo indefinido se realizaron periódicamente las mismas determinaciones. Siete individuos sanos de edades similares a la de los pacientes sirvieron como controles.

Los aminoácidos en orina se determinaron mediante cromatografía líquida de alta presión y el sodio y la creatinina mediante técnicas convencionales.

Los datos se expresan como determinaciones individuales o como media \pm error estándar. Como tratamiento estadístico se utilizó la prueba *t* de Student para datos pareados y el método de los mínimos cuadrados para el análisis de la regresión variable. Se consideró la significación estadística con $p < 0,05$.

Resultados

La tabla I muestra la excreción urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos de los pacientes cistinúricos homocigotos, individuos heterocigotos y controles sanos en condiciones de ingesta de sodio no restringida. En ella puede observarse que los heterocigotos excretan niveles de

Tabla I. Excreción urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos ($\mu\text{mol/g}$ creatinina) sin restricción dietética de sodio

	Cistina	Omitina	Lisina	Arginina
Homocigotos				
Paciente 1 (V, 45)	2.822	5.314	15.748	4.625
Paciente 2 (V, 49)	930	1.522	7.368	95
Paciente 3 (M, 22)	1.994	3.500	14.425	3.229
Paciente 4 (V, 30)	1.742	2.097	7.884	4.171
Heterocigotos (n = 4)	421 \pm 99	516 \pm 235	5.437 \pm 1.714	777 \pm 405
Controles (n = 7)	70 \pm 14	40 \pm 4	502 \pm 80	43 \pm 10

aminoácidos que son intermedios entre los de los homocigotos y los de los controles.

En los pacientes cistinúricos homocigotos, la disminución de la excreción urinaria de sodio desde 154 ± 24 hasta 28 ± 6 mmol por gramo de creatinina ($p < 0,005$) produjo un descenso en la excreción urinaria de cistina desde 1.737 ± 276 hasta 759 ± 247 μ moles por gramo de creatinina ($p < 0,01$). Además, cuando se compararon las tasas individuales de excreción de aminoácidos con las de sodio, se observó una correlación positiva entre sodio y cistina (fig. 1), sodio y ornitina (fig. 2) y sodio y lisina (figura 3). No se encontró correlación entre las excreciones de sodio y arginina.

Cuando se compararon las concentraciones urinarias de sodio y cistina se halló también una correlación positiva (fig. 4). Sin embargo, no existió correlación entre la ex-

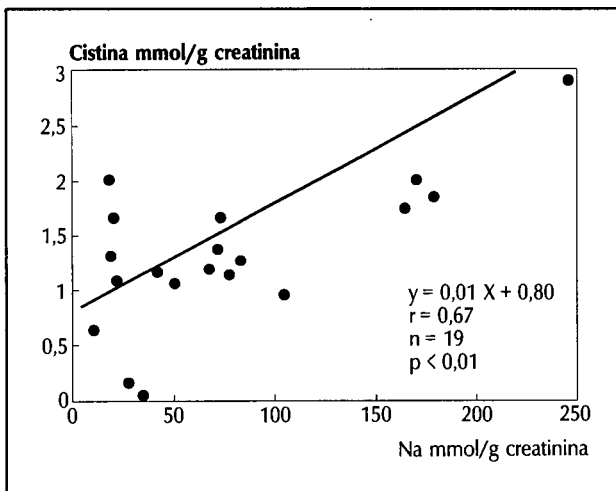


Fig. 1.—Correlación entre tasas de excreción urinaria de cistina y sodio en pacientes homocigotos.

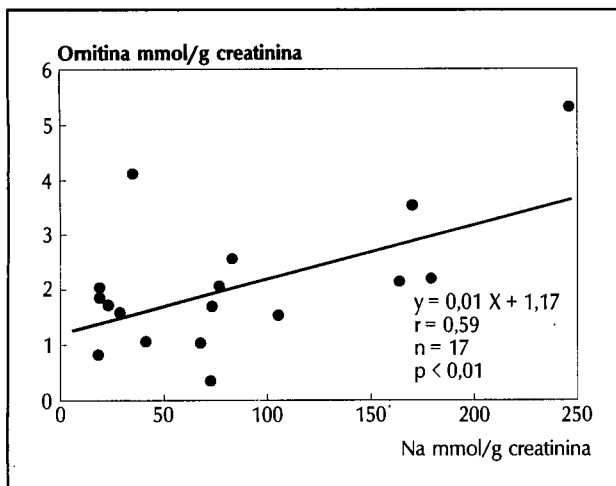


Fig. 2.—Correlación entre tasas de excreción urinaria de ornitina y sodio en pacientes homocigotos.

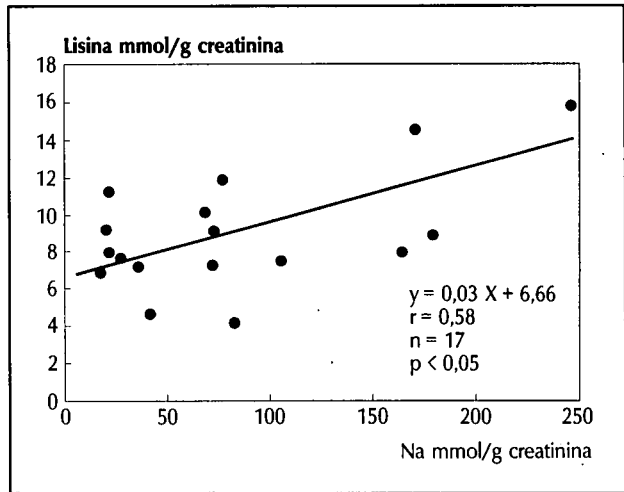


Fig. 3.—Correlación entre tasas de excreción urinaria de lisina y sodio en pacientes homocigotos.

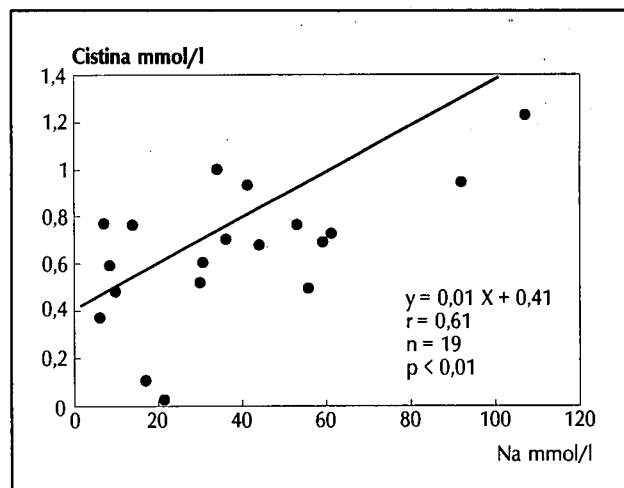


Fig. 4.—Correlación entre concentraciones urinarias de cistina y sodio en pacientes homocigotos.

creción urinaria de sodio y el volumen de diuresis ($r = 0,17$, p NS).

Los dos pacientes en los que se realizó un seguimiento prolongado no presentaron recidiva litiasica clínica, radiológica ni ecográfica. El paciente 1, controlado durante más de cuatro años, ha mantenido excreciones urinarias de cistina inferiores a 1.000 μ mol/g de creatinina (fig. 5). El paciente 2, en seguimiento durante doce meses, presentó variaciones en la ingesta de sodio que reflejaron cambios paralelos en la excreción urinaria de cistina (figura 6).

En los individuos heterocigotos, la disminución de la ingesta de sodio desde 219 ± 25 hasta 76 ± 20 mmol/día no produjo un cambio significativo en la excreción urinaria de cistina (403 ± 6 vs 376 ± 8 μ mol por gramo de creatinina, p NS).

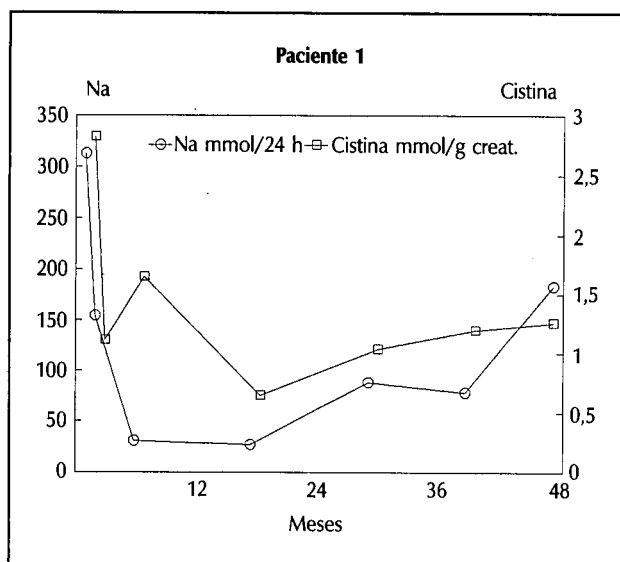


Fig. 5.—Paciente 1. Cambios en la excreción urinaria de sodio y cistina.

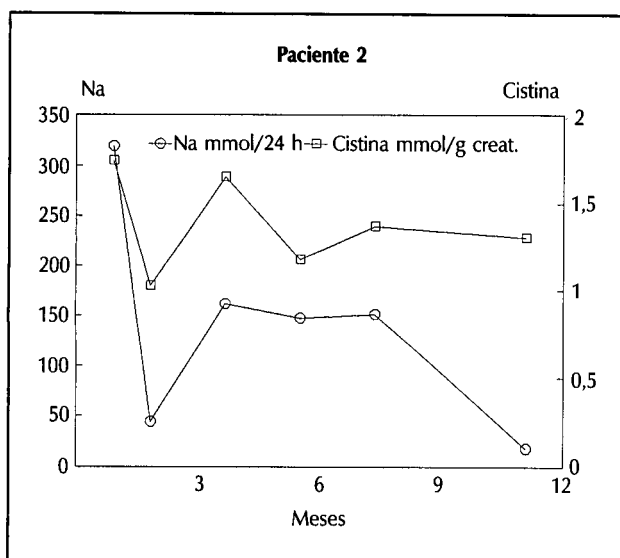


Fig. 6.—Paciente 2. Cambios en la excreción urinaria de sodio y cistina.

Discusión

Los aminoácidos se reabsorben desde la luz tubular por un mecanismo de transporte activo facilitado por un gradiente electroquímico de sodio a través de la membrana luminal²⁰. Diversos estudios experimentales han evidenciado que la cistina y los aminoácidos dibásicos lisina, ornitina y arginina comparten un sistema de transporte común²¹⁻²⁴. El transporte de cistina presenta un mayor aco-

plamiento al flujo de sodio a través de la membrana luminal en comparación con el resto de aminoácidos²⁵.

El tratamiento médico clásico de los pacientes con cistinuria, basado en la ingesta líquida elevada y en la alcalinización urinaria con bicarbonato sódico, presenta una serie de limitaciones ya conocidas. Mantener un pH urinario cercano a 8 resulta a veces difícil y el exceso de alcalinización puede producir hipercalcemia con el consiguiente riesgo de litiasis cálcica. Por otra parte, los agentes quelantes, como la D-penicilamina o la α -mercapto-propionilglicina, tienen una toxicidad que limita su utilización indiscriminada⁷. Recientemente se ha sugerido que el captopril, al ocasionar la formación de un compuesto cistina-captopril 200 veces más soluble que la cistina, puede ser una alternativa terapéutica^{12,13}. Sin embargo, los resultados de los estudios realizados en unos pocos pacientes han sido contradictorios^{14,15}.

El presente estudio demuestra que una dieta de bajo contenido en sodio conlleva una notable reducción de la excreción urinaria de cistina (aproximadamente del 50%). Además, existe una correlación directa entre la excreción urinaria de sodio y cistina, ornitina y lisina a todos los niveles de ingesta sódica estudiados.

Este efecto de la restricción dietética de sodio sobre la excreción urinaria de cistina parece mantenerse en el tiempo. Los dos pacientes en los que se realizó un seguimiento prolongado permanecieron con niveles bajos de excreción de cistina y no presentaron recidiva litiasica.

Estos resultados sugieren que en los cistinúricos una fracción del débito urinario diario de cistina parece depender de la ingesta de sodio, confirmando los datos suministrados por Jaeger y cols.¹⁰ y los avanzados por nosotros en un estudio preliminar²⁶.

El mecanismo íntimo mediante el cual la ingesta baja en sodio puede reducir la excreción renal de cistina no ha sido definido en humanos. El paralelismo observado entre los cambios de excreción de sodio y cistina sugiere que el estímulo para la reabsorción de sodio en el túbulo proximal regula la actividad transportadora de cistina, estimulando la reabsorción del aminoácido a través del borde en cepillo a dicho nivel de la nefrona proximal. La dieta de restricción sódica ocasiona una contracción del volumen extracelular, lo que da lugar a un aumento de reabsorción de sodio en zonas proximales de la nefrona. Este aumento del transporte de sodio llevaría al incremento del transporte de aminoácidos acoplado al mismo. La mayor reabsorción del aminoácido cistina tendrá como consecuencia directa una disminución de su excreción urinaria.

Por el contrario, la hipovolemia debida a una ingesta de sodio alta ocasiona el efecto opuesto. El transporte de sodio en el túbulo proximal estará disminuido y el de aminoácidos acoplado a él también. El resultado será una disminución de la reabsorción de aminoácidos y, por tanto, una excreción urinaria elevada de los mismos. Por este motivo, la alcalinización urinaria mediante la administración oral de bicarbonato sódico para incrementar la so-

lubilidad de la cistina puede ocasionar un aumento de la excreción urinaria del aminoácido, contrarrestando el efecto beneficioso pretendido.

En los cistinúricos heterocigotos, la reducción de la ingesta de sodio no produjo un efecto aparente sobre la excreción urinaria de cistina, como ocurrió en los homocigotos. La menor restricción sódica a la que fueron sometidos los heterocigotos y los bajos niveles de cistina excretados en condiciones basales podrían explicar, al menos en parte, esta aparente ausencia de efecto. Otra posible explicación llevaría a considerar que el incremento en el transporte del aminoácido acoplado al sodio es dependiente de la carga.

La cristalización de la cistina y el crecimiento de los cálculos están determinados, en último término, por la concentración de cistina en la orina. El estudio demuestra también la existencia de una correlación positiva entre las concentraciones urinarias de sodio y cistina. Como nuestros pacientes permanecieron con una ingesta hídrica elevada (débitos urinarios entre 3 y 4 l/día) durante la restricción de sodio, la disminución de la concentración urinaria de cistina ocasionada por la primera tuvo el beneficio adicional de la disminución de la excreción del aminoácido debida a la segunda. Ya que la solubilidad de la cistina en orina es del orden de 200 a 300 mg/l (800 a 1.200 $\mu\text{mol/l}$), los dos pacientes se mantuvieron casi siempre dentro del rango de seguridad.

La deducción fundamental de nuestro estudio es que la ingesta abundante de líquidos, junto a la disminución de sodio en la dieta, deberían ser la base del tratamiento de cualquier paciente con cistinuria. En los casos libres de litiasis, estas sencillas manipulaciones dietéticas pueden ser suficientes para prevenir la recidiva. En caso de considerarse necesario alcalinizar la orina, es preferible plantearse el empleo de citrato potásico^{27, 28}.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la restricción dietética de sodio hasta niveles de 50 mmol/día, asociada al mantenimiento de una alta ingesta de líquidos, puede mantener a los pacientes cistinúricos homocigotos en un rango seguro de excreción urinaria de cistina. Estas simples manipulaciones dietéticas pueden representar una alternativa terapéutica sencilla, cómoda, económica y carente de efectos deletéreos en el tratamiento a largo plazo de la cistinuria. Sin embargo, es preciso la realización de estudios que incluyan un mayor número de pacientes para determinar el beneficio potencial de estas medidas.

Bibliografía

- Dent C y Rose GA: Amino acid metabolism in cystinuria. *Q J Med*, 20:205-220, 1951.
- Dahlberg PJ, Van den Berg CJ, Kurtz SB, Wilson DM y Smith LH: Clinical features and management of cystinuria. *Mayo Clin Proc*, 52:533-542, 1977.
- Halperin EC, Thier SO y Rosenberg LE: The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. *Yale J Biol Med*, 54:439-446, 1981.
- Mulvaney WP, Quitter T y Martero A: Experiences with acetylcysteine in cystinuric patients. *J Urol*, 114:107-108, 1975.
- Pak CYC, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE y Adams BV: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol*, 136:1003-1008, 1986.
- Coe FL y Parks JH: *Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment*. Year Book Medical Publishers, Inc., pp. 269-273. Chicago, 1988.
- Singer A y Das S: Cystinuria: a review of the pathophysiology and management. *J Urol*, 142:669-673, 1989.
- Martensson J, Dannenberg T, Lindell A y Textorius O: Sulfur amino acid metabolism in cystinuria: a biochemical and clinical study of patients. *Kidney Int*, 37:143-149, 1990.
- Miyagi K, Nakada F y Okshiro S: Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria. *N Engl J Med*, 301:196-198, 1979.
- Jaeger P y cols.: Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med*, 315:1120-1123, 1986.
- Aunsholt NA y Ahlbom G: The effect of L-glutamine and sodium intake in cystinuric patients. *Scand J Urol Nephrol*, 24:281-282, 1990.
- Sloand JA e Izzo Jr JL: Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med*, 146:1409-1412, 1987.
- Strem SB y Hall P: Effect of captopril on urinary cystine excretion in homozygotus cystinuria. *J Urol*, 142:1522-1524, 1989.
- Dahlberg PJ, Wis LC y Jones JD: Cystinuria: failure of captopril to reduce cystine excretion. *Arch Intern Med*, 149:713-714, 1989.
- Aunsholt NA y Ahlbom G: Lack of effect of captopril in cystinuria. *Clin Nephrol*, 34:92-93, 1990.
- Silbernagl S: Amino acids and oligopeptides. En Seldin y Giebisch (eds.). *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Raven Press, New York, pp. 1677-1679, 1985.
- Ullrich KJ: Sugar, amino acid and Na⁺ cotransport in the proximal tubule. *Ann Rev Physiol*, 41:181-195, 1979.
- Silbernagl S: Kinetics and localization of tubular resorption of «acidic» amino acid. A microperfusion and free flow micropuncture study in the rat kidney. *Pflügers Arch*, 396:218-224, 1983.
- Schafer JA y Williams JC: Transport of metabolic substrates by the proximal nephron. *Ann Rev Physiol*, 47:103-125, 1985.
- Zelikovic I y Chesney RW: Sodium-coupled amino acid transport in renal tubule. *Kidney Int*, 36:351-359, 1989.
- McNamara PD, Pepe LM y Segal S: Cystine uptake by rat renal brush border vesicles. *Biochem J*, 194:443-449, 1981.
- Foreman JW, Hwang SM y Segal S: Transport interactions of cystine and dibasic amino acids in isolated rat renal tubules. *Metabolism*, 29:53-61, 1980.
- Völkl H y Silbernagl S: Reexamination of the interplay between dibasic amino acids and L-cystine/L-cysteine during tubular reabsorption. *Pflügers Arch*, 395:196-200, 1982.
- Foreman JW y Segal S: Aminoacidurias. En Gonick y Buckalev (eds.). *Renal Tubular Disorders, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Marcel Dekker. New York, pp. 131-157, 1985.
- Hsu BYL, Corcoran SM y Segal S: L-cystine transport by papain treated rat renal brush border membrane vesicles. *Biochem Biophys Acta*, 859:79-87, 1986.
- Peces R, Sánchez L, Gorostidi M y Alvarez J: Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron*, 57:421-423, 1991.
- Sakhaee K, Poindexter JR y Pak CYC: The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol*, 141:819-821, 1989.
- Norman RW y Manette WA: Dietary restriction of sodium as means of reducing urinary cystine. *J Urol*, 143:1193-1195, 1990.