

CASOS CLINICOS

Litiasis renal coraliforme en cistinuria. Eficacia del tratamiento conservador

J. L. García*, M. Vázquez Martul*, J. Baeza** y P. García**

* Sección de Nefrología Pediátrica. ** Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Niño Jesús.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 8 años de edad a la que se diagnosticó de cistinuria y que portaba un cálculo coraliforme en riñón derecho y otro cálculo en el tercio distal del uréter derecho, sin haber referido sintomatología nefrourológica en ningún momento. Se hizo un seguimiento de tres años.

La deducción fundamental de nuestro estudio es la evolución favorable tras la instauración de tratamiento conservador, con aumento del aporte hídrico, alcalinización de la orina con ingesta de citrato potásico y moderada restricción en la dieta de sodio y proteínas, llegando con estas medidas a la desaparición total de ambos cálculos, consiguiéndose disminuir la excreción urinaria de cistina. Consideramos importante la colaboración entre el nefrólogo y el urólogo en el manejo de los pacientes con cistinuria y litiasis.

Palabras clave: **Cistinuria. Urolitiasis. Aminoaciduria.**

STAGHORN RENAL LITHIASIS DUETO CYSTINURIA. SUCCESS OF CLINICAL MANAGEMENT

SUMMARY

Eight year old girl presented with asymptomatic right renal staghorn and ureteric calculi, she was diagnosed of classic cystinuria, with an excessive urinary excretion of cystine and the three dibasic aminoacids ornithine, lysine and arginine. She has been followed for three years.

She followed a therapeutic regime of high fluid intake, administration of citrate to provide an alkaline urinary pH and moderate restriction of dietary protein and sodium. On that regime all stones disappeared, and the concentration of cystine in the urine was reduced. We emphasise a good response to conservative therapy and the importance of close collaboration between surgeon and nephrologist in the management of patients with cystinuria.

Key words: **Cistinuria. Staghorn renal lithiasis. Aminoaciduria.**

Recibido: 12-III-93.
En versión definitiva: 15-XI-93
Aceptado: 18.XI-93.

Correspondencia: Dra. Mercedes Vázquez Martul.
Sección de Nefrología.
Hospital Niño Jesús.
28009 Madrid.

INTRODUCCION

La cistinuria es una tubulopatía de transmisión autosómica recesiva, en la que está aumentada la excreción urinaria de los cuatro aminoácidos dibásicos. Se expresa clínicamente por la formación de cálculos en el tracto urinario, debido fundamentalmente a la poca solubilidad de la cistina. Desde Dent y Rose existen magníficas descripciones de este trastorno ¹⁻⁵. La prevalencia de la cistinuria se estima de uno cada 7.000 recién nacidos, siendo uno de los errores hereditarios más frecuentes. Entre un 3 y 59 % de los cistinúricos pueden presentar litiasis ⁵.

La terapia clásica ^{6,7} consiste en facilitar la solubilidad de la cistina, con un aumento mantenido del débito urinario mediante una ingesta elevada de líquidos y en la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico para aumentar la solubilidad de la cistina. Esta última medida ha sido abandonada, ya que favorece la aparición de litiasis cálcica. Actualmente está más acreditado el uso del citrato potásico, agente alcalinizante y además un potente inhibidor urinario de la agregación cristalina. Se ha visto que su concentración en orina está disminuida en cistinúricos y en otras litiasis ^{5, 8, 10}.

Otro aspecto terapéutico importante consiste en reducir la excreción de cistina mediante dietas bajas en proteínas y dietas hiposódicas ^{4, 11-13}. La glutamina también disminuye la excreción urinaria de cistina, aunque sus efectos todavía están controvertidos. Además se ha propuesto el uso de sustancias tales como D-penicilamina, que convierte la cistina en un compuesto de mayor solubilidad mediante la actuación sobre los puentes disulfuro del aminoácido. Su uso se ha visto limitado por el gran número de reacciones adversas. Dentro de esta acción solubilizante de la cistina se ha preconizado recientemente el uso del captopril, cuya efectividad todavía necesita más estudios ^{14,15}. La ingesta de grandes cantidades de ácido ascórbico, agente reductor que transformaría la cistina urinaria en cisteína más soluble, constituiría otra modalidad terapéutica, si bien parece poco recomendable por el incremento en la oxaluria que ello conlleva ⁴.

El motivo de presentar este caso de cistinuria con litiasis coraliforme ha sido resaltar la desaparición de los cálculos con el tratamiento conservador de citrato potásico a dosis elevadas, alta ingesta de líquidos y reducción de proteínas y sal en la dieta, así como el no haber encontrado una descripción de la total desaparición del cálculo coraliforme en la literatura revisada.

CASO CLINICO

Niña de 8 años de edad, remitida por presentar como hallazgo casual en una radiografía simple de abdomen una imagen compatible con cálculo coraliforme en el riñón derecho. Además tenía otra imagen de mayor densidad a nivel de pelvis menor del lado derecho, teórica zona del trayecto ureteral derecho (ver fig. 1). No existían antecedentes familiares ni personales de litiasis renal.

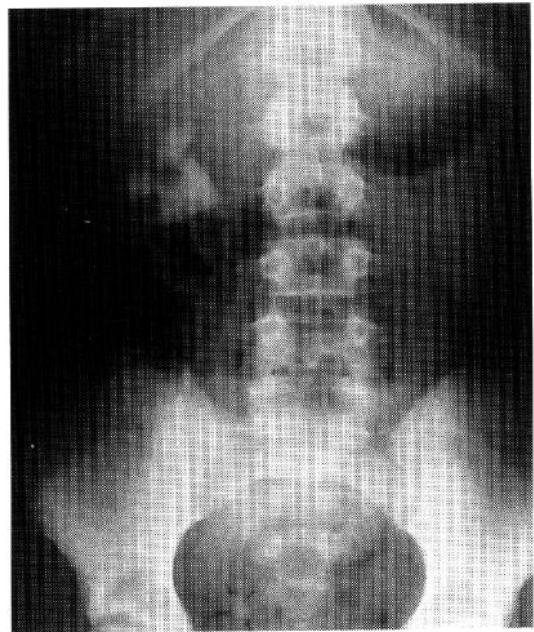


Fig. 1.-Radiografía de abdomen con imagen de mayor densidad del sistema colector del riñón derecho compatible con cálculo coraliforme. Imagen de densidad aumentada en región de pelvis menor, zona teórica del trayecto ureteral derecho.

La exploración física era normal, con un peso y talla dentro de los percentiles 50-75 para su edad cronológica.

Exámenes complementarios: Hemograma normal; urea, creatinina, ácido úrico, iones, equilibrio ácido-base y estudios de función renal normales. Cromatografía de aminoácidos en sangre normal. Orina: Sedimento normal. Urocultivos negativos. Citraturia, 15,7 mg/kg/24 h -intervalo de referencia, 11,47 ± 7,78 mg/kg/24 h ⁹, método enzimático ¹⁶. - Calciuria, 0,47 mg/kg/24 h. Uricosuria, 508 mg/1,73 m²/24 h. Oxaluria 0,63 mg/kg/24 h, -valores referencia, 0,63 ± 0,30 mg/kg/24 h ⁹, método ¹⁷ - Test de Brand positivo en muestra de orina. La cromatografía de aminoácidos en orina en 24 h, demostró

Tabla I.

		Cistina mg/gCr	Ornitina	Lisina	Arginina	Cistina mg/L
Pre	TT.º.....	1.011,7	85,1	738,8	36,7	338
TT.º	6 m	846,5	68,3	598,1	43,1	195
	9 m	901,7	40,3	403,2	29,4	143
	15 m	726,7	59,8	551,3	23,1	182
	30 m	781,9	47,8	404,4	47,5	190
Normales		9.1 ± 5.0	3.5 ± 1.9	30.1 ± 45.6	3.5 ± 1.8	

Excreción urinaria de los aminoácidos dibásicos (mg/g creatinina). La cistina también se expresa en concentraciones de mg/L de orina.
Pre TT.º: antes de iniciar el tratamiento.
m = meses.

aumento de la cistina, ornitina, lisina y arginina, siendo los valores de 1.011, 85,1, 738,8 y 36,7 mg/g de creatinina, respectivamente (tabla I.)

Ecográficamente se visualizaban a nivel de riñón derecho áreas hiperecogénicas en todo el seno renal (fig. 2) y también una imagen hiperecogénica en tercio distal del trayecto ureteral derecho.

Se hizo un seguimiento de la paciente durante 3 años, y la pauta terapéutica a seguir fue conseguir diuresis superiores a 2.500 cc/24 h y citrato potásico a dosis diarias crecientes desde 100 mEq/1,73 m² (5,4 g) hasta 133 mEq/1,73m² (14,4 g), para conseguir pH urinarios iguales o superiores a 8, logrando citrurias de hasta 33,24 mg/kg/24 h. Además se res-

tringieron las ingestas de sodio, desde 2.500 mg/día que tomaba habitualmente hasta 2.000 mg. Las proteínas se redujeron desde 2,5-3 g a 1,2-1,5 g/kg y día. Asimismo la paciente fue enviada al Servicio de Urología para valoración de tratamiento quirúrgico de su litiasis.

A los seis meses de iniciar el tratamiento, mientras se encontraba pendiente de intervención quirúrgica, en una nueva ecografía se puso de manifiesto la desaparición del cálculo del uréter derecho, a la vez que una disminución marcada del cálculo coraliforme, disminución progresiva que fue confirmándose en ecografías sucesivas hasta su total desaparición a los 15 meses de terapia. Esta secuencia produjo la anulación del tratamiento quirúrgico.

Durante la evolución se hicieron estudios seriados de cromatografía en orina (tabla I), notándose una disminución de la eliminación en casi todos los aminoácidos. También se determinó la citruria, lográndose excreciones elevadas ya citadas.

Clínicamente, en los 3 años de seguimiento nuestra paciente se mantuvo asintomática. También se realizó un estudio familiar, en el cual detectamos que ambos progenitores eran heterocigotos para la cistinuria, y el único hermano de la paciente era sano.

DISCUSION

Nos encontramos ante un caso homocigoto de cistinuria con padres heterocigotos. No presenta ni hipercalcemia ni hiperuricosuria, trastornos que han sido asociados a esta enfermedad en alguna publicación ⁴. Los síntomas clínicos de litiasis se manifestaron en la primera década de la vida, como ocurre en la cuarta parte de los pacientes, según se refiere en la literatura ^{1,2,4,7}. El diagnóstico se realizó mediante radiología de abdomen y ecografía abdominal, siendo esta última muy útil para el hallazgo del cálculo ureteral y para seguir la evolución de la disolución del cálculo coraliforme.

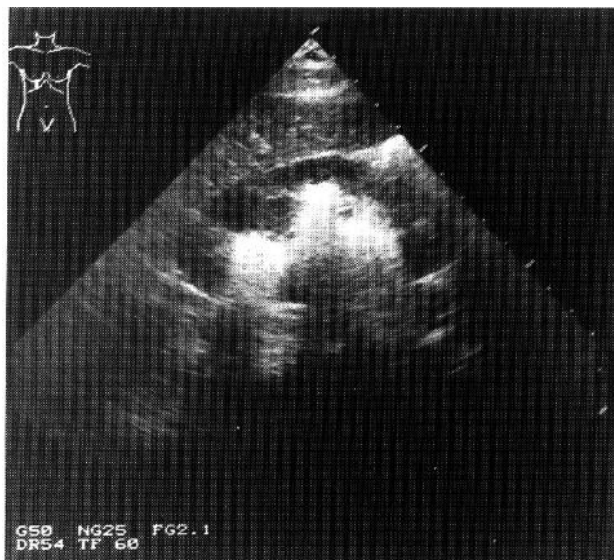


Fig. 2.—Corte sagital de riñón derecho, visto en decúbito supino a través de la ventana de hígado, donde se visualiza hiperecogenicidad de la pelvis, infundibulos y cálices, que dejan sombra acústica compatible con litiasis coraliforme.

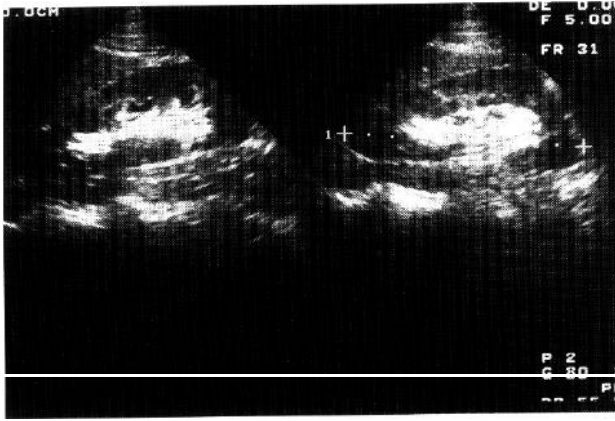


Fig. 3.-Dos cortes sagitales del riñón derecho, visto en decúbito supino. No se visualizan sombras acústicas.

Se comenzó con tratamiento conservador, obteniendo una buena colaboración personal y familiar. El aumento de líquidos consiguió una poliuria cuyas molestias fueron soportadas. Esta medida, para algunos autores la principal, es referida constantemente ^{4,6,8}. Los efectos de la restricción del aporte proteico y de sodio en la reducción de la excreción urinaria de cistina han sido propuestos y documentados ^{4,11 13,15}. Estas medidas nos han sido difíciles de conseguir, debido a los hábitos alimenticios familiares.

Se ha comprobado en estudios comparativos realizados en la población infantil y adolescente española que los aportes de sodio y proteínas en España son muy superiores a los recomendados por la OMS y la RDA ^{18,19}. En nuestro caso hemos podido reducir ambos, aunque siguen siendo ligeramente más elevados a los que señalan los citados organismos internacionales, que para las proteínas sería de 1,2 g/kg de peso y día, y para el sodio, de 1.800 mg/día. Las dosis hiposódicas preconizadas por otros autores ^{5,12,13}, que han llegado a 50 mmoles/día (1.162 mg), no nos ha sido posible en un planteamiento tan a largo plazo como requiere este trastorno metabólico.

La paciente no presentaba hipocitraturia inicial, y el tratamiento con citrato potásico a dosis mucho más elevadas que las descritas de 100 mEq/1,73 m²/día ¹⁵ elevó su citraturia, pero no espectacularmente, encontrándose dentro del rango normal de nuestros controles ⁹. Actualmente todavía existen pocas series con valores normales de citraturia, y en todas ellas ésta presenta una gran dispersión ^{9,10,20}

Con el tratamiento señalado hemos observado decrementos, en la eliminación urinaria de los aminoácidos dibásicos, sobre todo con respecto a la cistina, que, por otra parte, es el aminoácido con mayor ca-

rácter litogénico. Estos descensos no fueron estables hasta la desaparición de la litiasis coraliforme, observándose fluctuaciones de la eliminación de cistina mientras la litiasis estaba presente. Este hallazgo pudiera estar en relación con la cistina desprendida del cálculo o también con períodos de peor cumplimiento de la terapia, los cuales son muy difíciles de comprobar. No hemos encontrado publicadas, secuencias de patrones urinarios de estos aminoácidos, durante períodos evolutivos largos, en casos de cistinuria.

La estrategia terapéutica en estos pacientes deberá ser individualizada, teniendo en cuenta su hábito alimenticio y sobre todo su grado de colaboración. Debido al riesgo de litiasis recurrente de este trastorno, el tratamiento quirúrgico no deberá realizarse salvo que existiesen indicaciones precisas o cuando la terapia conservadora haya fracasado en términos de disolver los cálculos. Una colaboración estrecha entre el urólogo y el nefrólogo es muy aconsejable, aunque algunas veces no sea fácil de conseguir.

Agradecimientos

A las doctoras M. S. García y B. Marinero, del Departamento de Bioquímica Molecular de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, por las determinaciones de los aminoácidos en orina y sangre.

Bibliografía

1. Dent CE y Rose GA: Aminoacid metabolism in cystinuria. *Q J Med* 20:2205-2220, 1951.
2. Segal S y Tier SO: Cystinuria. En Scriver CR., Beaudet AZ, Sly WS (eds.): *The metabolic basis of inherited disease*. Mc Graw Hill. New York, 2479.2496, 1989.
3. Scriver CR: Cystinuria. *N Engl J Med* 315:1155-1157, 1986.
4. Mansell MA: Cystinuria, triamterene, calculi and stone in renal transplants. En Wickham JEA, Colin Buck A (eds.). *Renal tract stones metabolic and clinical basis*. Churchill Livingstone. Edimburg, London, New York, 425-435, 1990.
5. Peces R, Corostidi M y Escalda P: Cistinuria. *Nefrología* 12:101-104, 1992.
6. Dent CE, Friedman M, Creen H y Watson LCA: Treatment of cvstinuria. *Br Med J* 1:403, 1965.
7. Crauwhall JC: Cystinuria: An experience in management over 18 years. *Miner Electrolyte Metab* 13:286-293, 1987.
8. Milliner DS: Cystinuria. *Endocrin Clin North Am* 19:889-907, 1990
9. Vázquez Martul M, Arnaiz P, Baeza J y Ecija JL: Idiopathic renal lithiasis (IRL) and idiopathic hypercalciuria (IHC): A metabolic study *Kidney Int* 42:202, 1992.
10. Torres A, Suria S, Balaguer G, Concepción M, Martínez M y Lorenzo V: Litiasis renal recidivante: estudio metabólico e incidencia relativa de las distintas formas. *Nefrología* 10:362-370, 1990.

11. Kolb F, Earl J y Jarper H: Disappearance of cystinuria in a patient treated with prolonged low methionine diet. *Metabolism* 16:378-381, 1967.
12. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE y Thier SO: Anticystinuric effects of glutamine and dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 31.5:1120-1123, 1986.
13. Peces R, Sánchez L, Gorostidi M y Alvarez J: Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 57:421-423, 1991.
14. Sloan JA e Izzo JL Jr: Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 147:1409-1412, 1987.
15. Jaeger P: Cystinuria. Pathophysiology and treatment. En Grunfeld, Maxwell, Bach, Funck-Brentano (eds.). *Advances in nephrology*. Year Book Medical Publishers. Chicago, London, Littleton Mass, 18:107-112, 1989.
16. Cowley HC y Chalmers AH: Rapid estimation of urinary citrate by use of a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 31 :779-780, 1985.
17. Parkinson S y Sheldon WL: Critical evaluation of a commercial enzyme kit (Sigma) for determining oxalate concentrations in urine. *Clin Chem* 33:1203-1207, 1987.
18. Hernández MT, Carreras MC, González P y Dalmau J: Recomendaciones nutricionales. Dietas y menús para niños sanos de 1 a 3, de 4 a 6 y de 7 a 10 años. Apéndices. En *Manual de dietética infantil*. Nutricia, S. A. Valencia, pp 35-37, 49.72, 73.120, 261.264, 1990.
19. Bueno M, Sarria A y equipo colaborativo español: Paidós 84. II. Datos de una encuesta nutricional en escolares españoles. *Proyecto Universitario*. Madrid, pp.91-93, 132-133, 145-155. 1984.
20. Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción MT, Valido P, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Zaera A, Alarco B y González Posada JM: Hipocitraturia en la nefrolitiasis cálcica: su incidencia en formas hipercalcémicas y normocalcémicas. *Nefrología* 10:154-159, 1990.
21. Miller LA y Stapleton FB: Urinary citrate excretion in children with hypercalciuria. *Clin Lab* 107:263-266, 1985.