

LITIASIS CISTINICA

Presentación de un caso y revisión de literatura

Dr. Rigoberto López ()*

Las razones que nos han inducido a presentar este trabajo radican en la rareza de los cálculos de cistina (que representan del 1 al 3% de los cálculos urinarios) y, sobre todo, con el objeto de poner al día la evolución que han sufrido ciertos aspectos concernientes a la etiopatogenia, diagnóstico y a su terapéutica.

OBSERVACIÓN

Se trata de un paciente masculino de 24 años de edad, de origen iraní y cuya historia familiar reveló una litiasis urinaria de sus padres, habiendo sido intervenida tres veces por esta afección su madre.

Los antecedentes personales arrojaron crisis de cólicos nefríticos izquierdos en 1965 que condujeron a una nefrectomía por litiasis renal masiva. La misma sintomatología se presentó en seguida en el lado derecho, necesitando en 1967 una **pielolitotomía** con extracción de numerosos cálculos. Después de esto ha eliminado, por lo menos, 30 cálculos.

Vemos al paciente en diciembre de 1969 con un cuadro de cólico nefrítico derecho y anuria. El examen físico muestra un paciente en buen estado general, afebril y con fosa lumbar derecha muy sensible. Los exámenes de laboratorio revelaron una urea de 88 mgs.%, creatinina de 10,6 mgs.%, calcio y fósforo normales y una discreta hipocloremia. La orina era acida con eritrocitos en masas. No había calciuria anormal.

Una radiografía simple de abdomen (Fig. 1) puso en evidencia varias imágenes radio-opacas en el lecho renal derecho, yendo del tamaño de un grano de arroz hasta el de una nuez. Por su posición se supuso que las mismas se encontraban en los cálices inferior y medio, en la pelvis y en la unión pielourteral.

Dado el estado de hiperazotemia no se pudo efectuar una pielografía descendente pero la retrógrada permitió confirmar la presencia de cálculos en la vía urinaria (Fig. 2). Es importante aclarar que un cálculo que se encontraba en el cáliz superior no fue interpretado como tal, pues se pensó que se trataba de un proceso de reosificación de la 12^a costilla, que fue resecada en la intervención arriba mencionada.

Se efectuó una pielotomía de urgencia, con lo que se extrajeron 8 cálculos; de tamaño variado, con facetas, de coloración amarillenta y de superficie lisa. En vista de que no se estaba seguro de haber extraído todos, los cálculos, se dejó una sonda para pielostomía. En el postoperatorio inmediato el paciente eliminó espontáneamente algunos pequeños cálculos. El análisis químico mostró que se trataba de cálculos de cistina pura y un nuevo examen de orina fue positivo por cristales de cistina.

Se instituyó tratamiento con D-Penicilamina, a razón de 1 gm. por día durante la primera semana, luego 2 gms. diarios, dosis que el paciente continúa tomando. Un control efectuado 15 días después de iniciado el tratamiento no

(*) Servicio Universitario de Cirugía de Lausanne (Suiza) Prof. F. Saegesser.
Departamento de Urología. Dr. W. von Niederhäusern.

demonstró ningún signo de intolerancia al medicamento. Nuevo control a los 3 meses comprobó buen estado general, negatividad de cólicos nefríticos, las pruebas hepáticas y el examen hematológico fueron normales, la urea fue de 32 mgs.% y la creatinina de 1,3 mg.%. Dos sedimentos urinarios no dieron evidencia de cristales de cistina y una reacción de Brand fue negativa. El hecho más importante fue el hallazgo en la radiografía de control que el cálculo dejado en el cáliz superior había disminuido considerablemente de tamaño (Figs. 3 y 4).

ETIOPATOGENIA DE LA LITIASIS CISTINICA

La litiasis cistínica es una enfermedad familiar y hereditaria. Según Harris y Cols. (5-7-8), teoría que actualmente es admitida, la transmisión se hace por intermedio de genes parcial y totalmente recesivos. Se puede encontrar cálculos de cistina en toda edad pero es relativamente frecuente en niños (16).

Dent y Cols. (4) establecieron que la cistinuria no era una enfermedad metabólica sino que era debida a un defecto de reabsorción tubular, siendo la cistinuria parte de la aminoaciduria que se encuentra frecuentemente bajo la forma de una excreción de cistina, lisina, ornitina y arginina (15). A veces es posible encontrar simultáneamente una excreción elevada de otros aminoácidos pero no de manera regular como los mencionados anteriormente (17-21-23-24). En condiciones normales la cistinuria no pasa de 150 mgs. por día y las cifras promedio van de 70 a 100 mgs./día (23). Fuera de la excreción elevada de cistina, existen otros factores que juegan un importante papel en la precipitación de los cristales y, por tanto, en la formación de cálculos. Estos son, como en toda litiasis urinaria, una diuresis reducida y el pH urinario; la cistina, un aminoácido azufrado, es un cuerpo orgánico poco soluble pero cuya solubilidad aumenta con el pH del medio; de ahí la prescripción justificada del tratamiento alcalinizante con el objeto de mantener el pH superior a 7 y, si es posible, vecino a 8 (6-20).

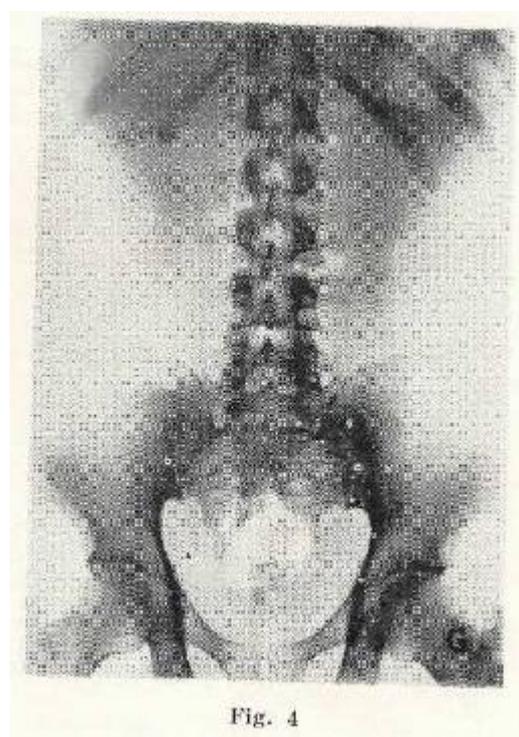
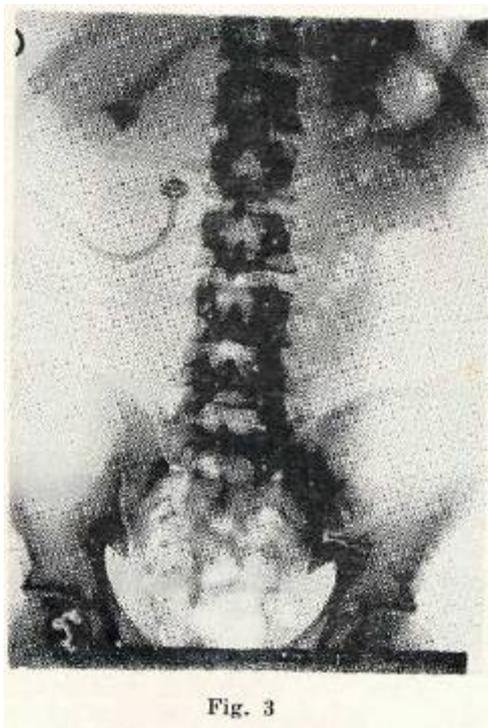
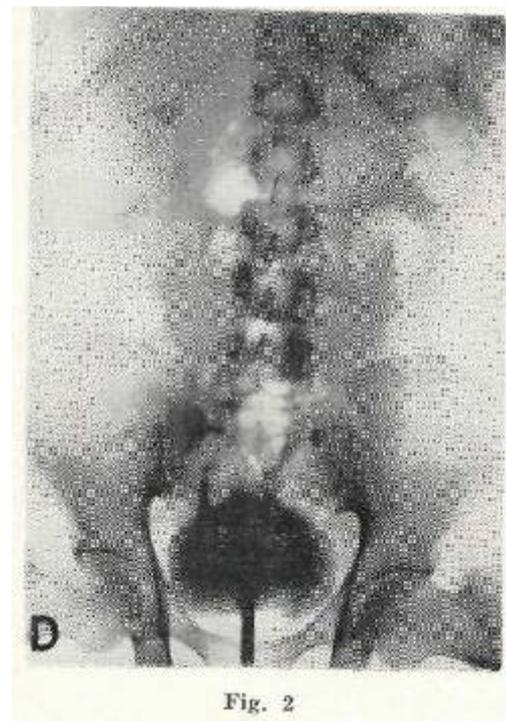
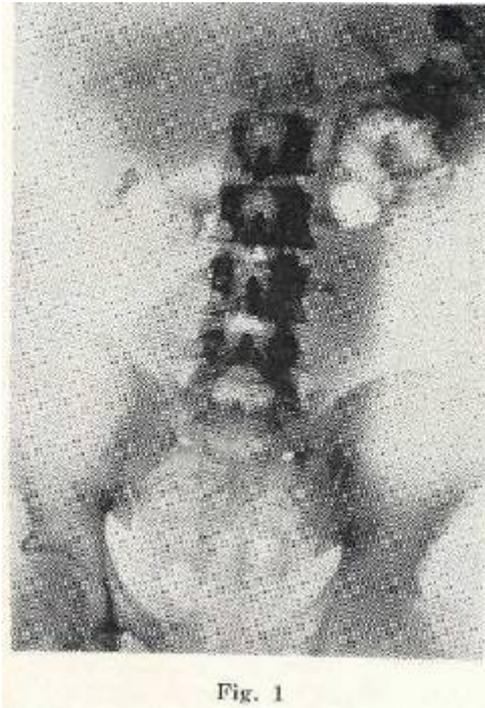
DIAGNOSTICO DE LA LITIASIS CISTINICA

El mismo reposa en el examen y análisis de los cálculos. Macroscópicamente son lisos o la superficie es granulosa; lo más frecuentemente su tinte es amarillo-café; su consistencia es un poco acerada, no dando al tacto la impresión de rugosidad de los cálculos fosfáticos ni la dureza de los oxálicos. Pueden ser muy pequeños o voluminosos, como el comunicado por Thomas (23) que pesaba 480 gms.

El sedimento urinario puede poner en evidencia los cristales de cistina, que son hexagonales, transparentes o con reflejos amarillo pálido. Su presencia en el sedimento asegura prácticamente el diagnóstico.

Existen muchas reacciones químicas para verificar la presencia de cistina en la orina pero las más generalizadas y más fáciles de usar son las de Brand y la de Sullivan.

La reacción de Brand se realiza de la siguiente manera: 5 ce. de orina se mezclan con 2 ce. de solución de cianuro de sodio al 5%, agregándole 4 o 5 gotas de amoníaco; 5 a 10 minutos más tarde se agregan 5 a 10 gotas de nitroprusiato de sodio al 5%. La orina normal no da ninguna coloración pero las cistinúricas dan una coloración púrpura intensa y durable. Debe considerarse negativa una coloración fugaz de algunos segundos. Sin embargo, una reacción de Brand positiva no implica obligatoriamente litiasis cistínica, aún en presencia de cálculos urinarios. Por otra parte, un sedimento urinario cistínico más una reacción de Brand positiva bastan para asegurar el diagnóstico. La mayoría de



los autores admiten que esta reacción no aparece positiva más que en las **cistinurias** que oscilan entre 170 a 200 **mgs/L.** Si se establece que la cistinuria fisiológica no pasa de 150 mgs. por día con una diuresis de 1.000 a **1.200** ce, se comprende que la reacción de Brand sea siempre negativa en las personas normales (23).

La reacción de Sullivan también se utiliza en el diagnóstico de la cistinuria. Al contrario de la reacción de Brand, que es cualitativa, ésta es cuantitativa. El principio de la técnica se basa en el desarrollo de una coloración rojo-café por la acción del 1-2-naftoquinona-4-sulfonato de sodio en medio básico y luego reducción, después de la transformación de la cistina en cisterna por intermedio de cianuro de sodio. Esta reacción, sin ser rigurosamente exacta, da una evaluación aproximada del valor real de la cistinuria.

Hay otras dos reacciones diagnósticas propuestas por Thomas y Balan (22) como son la reacción del acetato de plomo y la del reactivo glicoroférrico en presencia de cianuro de sodio, pero son reacciones poco usadas.

La cromatografía parece más fiel en sus resultados pero su realización es difícil pues impone liberar la orina de todos los electrólitos que contiene, lo que exige complejas manipulaciones laboratoriales.

¿Cuál es el aporte radiológico en el diagnóstico de la litiasis cistínica? Por mucho tiempo se creyó que los cálculos de cistina eran radio-transparentes por el hecho de tratarse de una sustancia orgánica. Actualmente hay unanimidad en que estos cálculos son radio-opacos, lo que se explica por su contenido en azufre, que ha sido evaluado en un 26% (20). Su opacidad radiológica tiene la particularidad de ser homogénea, a menudo menos franca que la de los otros cálculos radio-opacos. Pueden tener todos los tamaños y aún dar imágenes **coraliformes**. La mayor parte de las veces son múltiples y cuando existe un gran cálculo pélico casi siempre está rodeado por otros pequeños intracaliciales. Sus contornos son regulares. Todas estas características no tienen nada de patognomónico **pero** son muy sugestivas.

TRATAMIENTO DE LA LITIASIS CISTINICA

Este es el aspecto más importante relacionado con los progresos terapéuticos **de** la afección.

Hasta hace unos pocos años el tratamiento clásico comprendía:

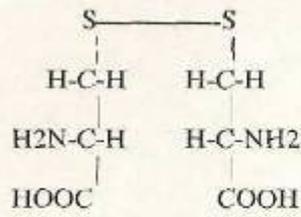
- 1) un régimen pobre en metionina, por ser ésta precursora de la cistina, (9)
- 2) estimulación de la diuresis por la ingestión de abundantes líquidos, y
- 3) administración de alcalinizantes bajo la forma de bicarbonato o citrato de sodio o de citrato de potasio. Con este mismo fin ha sido utilizada, también, la piperazina.

Los estudios efectuados en Maryland por Lotz y Cols. (12) han confirmado que con este tratamiento se puede controlar la formación de cálculos en la mayor parte de los pacientes y aún asistir a la disolución de los ya existentes. Sin embargo, queda un importante porcentaje (20 a 35%) que son refractarios a este plan terapéutico. En estos casos, **la** litiasis cistínica impone a veces la intervención del Cirujano. Es evidente que este margen refractario tiene necesidad de un tratamiento más eficaz y es aquí donde encuentra su aplicación la **D-Penicilamina** (1-10-11-14-19).

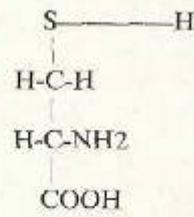
¿Qué es la D-Penicilamina? Es un aminoácido sulfurado cuya estructura química es similar a la de la cisteína (Véase cuadro).

En 1954, Tabachnik, Eisen y Levine, al estudiar el metabolismo de la penicilina, constataron que era transformada parcialmente en penicilamina y que ésta se encontraba en la orina bajo la forma de un compuesto ligado por dos puentes bisulfuro (S-S) a la cisteína. Esto ha sido explicado por la analogía de la estructura química ya mencionada.

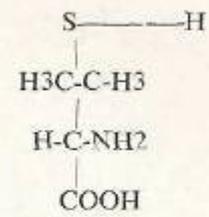
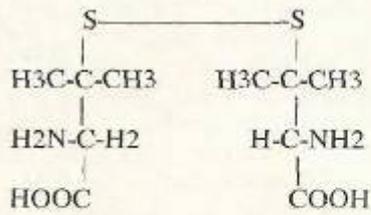
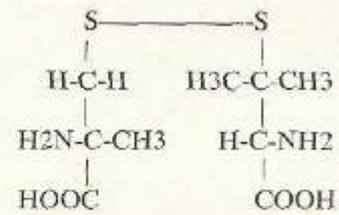
CUADRO 1



CISTINA



CISTEINA

d-PENICILAMINA
(d-pen)PENICILAMINA-DISULFURO
(pen-S-S-pen)PENICILAMINA-DISULFURO-
CISTEINA (pen-S-S-cist)

Relación estructural de la cistina, d-penicilamina y compuestos resultantes.

Era lógico pensar que si la penicilina podría acoplarse con la cistina, ella podría oponerse (por competencia) a la formación de cistina, lo que ha sido confirmado experimentalmente. Los compuestos resultantes son la Penicilamina-S-S-cisteína y la Penicilamina disulfuro (Pen-S-S-Pen), que tienen una solubilidad establecida a 50 y 500 veces superiores, respectivamente, que la de la cistina pura.

Por otra parte, Crawhall y Cols. (2-3) en su comunicación de 1963 hacían notar la disminución del valor de la cistinuria en los pacientes tratados con penicilina en la enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular. Esto los condujo a prescribir el medicamento en los portadores de cálculos de cistina.

Debe también recordarse que el tratamiento alcalinizante presenta el inconveniente de la infección y de la precipitación de fosfatos y, por tanto, de la formación de cálculos, lo que representa para el Urólogo un problema difícil de resolver. He aquí otro factor en favor de la aplicación de la D-Penicilamina.

La posología es variable según los autores. Para algunos es del orden de 2 a 3 gms. En todo caso, la dosis ha sido establecida en 30 a 50 mgs./Kg./día. La dosis completa debe ser alcanzada en forma progresiva y el tratamiento debe ser mantenido por largo tiempo, meses y años. La eficacia del tratamiento debe ser confirmada por la reacción de Brand, que debe volverse negativa.

Si es cierto que el tratamiento con la penicilamina es espectacular, no hay que dejarse llevar por el entusiasmo y olvidar las probables complicaciones. Estas son bien conocidas y la mayor parte aparecen en los primeros días del tratamiento. Una erupción cutánea de tipo escarlatiniforme, a veces franca urticaria, son las complicaciones más frecuentes; se han mencionado, asimismo, náuseas, vómitos y episodios de hiperpirexia; las repercusiones hematológicas son raras (la agranulocitosis se ha observado en pocos casos); la complicación más importante es, sin duda, la aparición de un síndrome nefrótico con una franca proteinuria pero es reversible una vez que se interrumpe el tratamiento (13-18). Todas estas complicaciones desaparecen rápidamente cuando se suspende el tratamiento y perfectamente puede recomenzarse una semana más tarde, en forma progresiva y en la gran mayoría de los casos las manifestaciones de intolerancia no reaparecen.

Como la penicilamina es un producto de degradación de la penicilina, es lógico tomar las precauciones necesarias en los pacientes que hayan presentado una intolerancia a este fármaco.

Es evidente que teniendo en cuenta estas complicaciones, el control periódico de las pruebas hepáticas y renales se imponen, así como exámenes hematológicos, sobre todo al comienzo del tratamiento.

R E S U M E N

Se presenta un caso de litiasis cistínica. Se hace una revisión de la literatura sobre etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento, recalcando las ventajas confirmadas en la utilización de la penicilamina, anotando las eventuales complicaciones.

S U M M A R Y

A case of cystinic lithiasis is reported. A bibliographic review concerning ethioiogy, diagnosis and treatment is made. Emphasis is done on the proved advantages of penicillamine therapy and its eventual complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—Bartter, F. C. y Frimpter, G. W.: Medical management of cystinuria. *Am. J. Se.* 255: 348, junio 1968.
- the use of D-Penicillamine in cystinuria. *Brit. Med. J.* 1: 1411, 1964.
- 2.—**Crawhall, J. C., Scowen, E. F. y Watts, R. W. E.: Further observations on**
- 3.—**Crawhall, J. C., Scowen, E. F. y Watts, R. W. E.: Effect of Penicillamine**
on cystinuria. *Brit. Med. J.* 1: 588, 1963.
- 4.—Dent, C. E., Sénior, B. y Walshe, J. M.: The pathogenesis of cystinuria
Polarographic studies of the metabolism of sulfur containing aminoacids. *J. Clin. Invest.* 33: 1216, 1954.
- 5.—Farris, B. L. y Kolb, F. O.: Factors involved in crystal formation in cystinuria. *J. A. M. A.* 205: 838, 1968.
- 6.—Gershoff, S. N.: The formation of urinary stones. *Metabolism* 13: 875, 1964.
- 7.—Harris, H. y Warren, F. L.: Quantitative studies on the urinary cystine in patients with cystine stone formation and their relatives. *Ann. Eugenics* 18: 125, 1953.
- 8.—Harris, H., Mittwoch, U.; Robson, G. y Warren, F. L.: Phenotypes and Genotypes in cystinuria. *Ann. Human Genet.* 20: 57, 1955.
- 10.—Lhez, A.; Caissel, J.; Tapie, G. y Gavalda, J.: Deux cas de lithiase cystinique. *J. d'Uro. et Néphro.* 107: 74, 1967.
- 11.—**Lotz, M.; Potts, J. T.; Holland, J. M.; Kiser, W. S. y Bartter, F. C.: D-Penicillamine therapy in cystinuria. J. of Urol.** 95: 175, 1966.
- 12.—**Lotz, M.; Potts, J. T.; Holland, J. M.; Kiser, W. S. y Bartter, F. C.: D-Penicillamine therapy en cystinuria. J. of Urol.** 95: 257, 1966.
- 13.—Lukc, R. G.; Briggs, J. D.; Fells, G. S. y Kennedy, A. C.: Proteinuria associated with D-Penicillamine therapy of cystinuria. *J. Of. Urol.* 99: 486, 1968.
- 14.—MacDonald, W. B. y Fellers, F. X.: Penicillamine in the treatment of patients with cystinuria. *J. A. M. A.* 197: 1135, 1966.
- 15.—McLoni, C. R. y Canary, J. J.: Cystinuria with hyperuricemia. *J. A. M. A.* 200: 1538, 1967.
- 16.—Pruzanski, W.: Cystinuria and cystine urolithiasis in childhood. *Acta Paed. Scand.* 55: 97, 1966.
- 17.—Rcubi, F.: Cystinurie familiale. *Néphrologie clinique.*
- 18.—Sternlieb, I.: Penicillamine and the nephrotic syndrome: Results in patients with hepatolenticular degeneration. *J. A. M. A.* 198: 1311, 1966.
- 19.—Stokes, G. S.; Potts, J. T. y Lotz, M.: New agent in treatment of cystinuria: N-Acetyl-D-Penicillamine. *Brit. M. J.* 1: 284, 1968.
- 20.—Thomas, J.: Lithiase rénale. *Progresan Urologie.* P. Aboulker, 1967.
- 21.—Thomas, J. y Thomas, E.: Génétique de la lithiase cystinique-un cas particulier. *J. d'UroI. et Néphrol.* 73: 301, 1968.
- 22.—Thomas, J. y Balan, L.: Etude des urines de lithiasiques. Considérations sur le mécanisme d'action de la Penicillamine. **J. d'Urol.** et *Néphrol.* 73: 817, 1968.
- 23.—Thomas, J.; Thomas E.; Leluc, E.; Trieu, T. C; Momal, J. P.; Lemonnier, A. y Aboulker, P.: Lithiase cystinique et cystinuria. Trois cas isolés. Un cas familial avec intrication de lithiase oxalique. Considérations, génétiques et thérapeutiques. *La Presse Medicale* 22: 967, 1961.