Arch. Esp. de Urol., 54, 9 (989-996), 2001

Cistinuria y litiasis renal de cistina. Estudio y enfoque terapéutico.

FERNANDO ROUSAUD[1], SILVIA GRACIA[4], MANUEL PALACÍN[2], VIRGINIA NUNES[3], FÉLIX MILLÁN[1], ARTURO OLIVER[4] Y ALBERTO ROUSAUD[1].

[1]*Unidad de Litiasis. Servicio de Urología. Fundación Puigvert. Barcelona.*
[2] *Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.*
[3]*Departamento de Genética Molecular (IRO). Hospital Durant i Reynals. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*
[4]*Unidad de Bioquímica. Fundación Puigvert. Barcelona. España.*

Resumen.- *La litiasis renal de cistina es la única consecuencia clínica de la cistinuria, enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva que afecta de promedio a 1 de cada 7.000 nacidos vivos, existiendo una gran variabilidad geográfica.*

Los avances realizados en estos últimos 8 años sobre la genética y biología molecular de la enfermedad han permitido caracterizar por el momento dos genes responsables, lo cual demuestra el origen poligénico de la enfermedad.

Desde un punto de vista fenotípico clasificamos la cistinuria en dos tipos: el tipo I y el tipo no I, ambos presentan diferencias genéticas y bioquímicas pero no clínicas.

Desde un punto de vista terapéutico el objetivo primordial será la eliminación de los cálculos existentes y sobre todo la prevención de la recidiva incidiendo en los mecanismos fisiopatológicos de la cistina a nivel renal. La experiencia nos indica que aún a pesar de emplear correctamente el arsenal terapéutico existente y aplicar las normas generales comentadas en este capítulo, algunos pacientes cistinúricos mantienen un índice de actividad litiásica importante.

El estudio clínico-genético del paciente y su familia será decisivo para la catalogación fenotípica.

Palabras clave: *Cistinuria. Cálculo de cistina. Terapéutica médica.*

Summary.- *OBJECTIVE: Cystine renal stone is the only clinical consequence of cystinuria, an autosomal recessive hereditary disease that affects an average of 1 out of 7,000 newborns, and whose geographical distribution varies significantly. The diagnosis and treatment of this condition is reviewed in the light of the advances in genetics and molecular biology.*

METHODS: The evolution of current knowledge about this disease is reviewed.

RESULTS/CONCLUSIONS: The advances over the last 8 years have led to the characterization, at the present time, of two genes responsible for this disease, which demonstrates its polygenic origin. By phenotype, cystinuria can be classified into two types: type 1 and non-type 1. Both types show genetic and biochemical, but not clinical differences.

From the therapeutic viewpoint, the main objective is to eliminate existing calculi and, above all, prevent recurrence by acting on the pathophysiologic mechanisms of renal cystine. Experience shows that despite the correct use of our current therapeutic armamentarium and the application of the general guidelines discussed in this paper, some cystinuric patients still maintain an important stone-forming activity. Patient clinical evaluation and a genetic study of both patient and family will be decisive for phenotyping.

Keywords: *Cystinuria. Cystine stone. Medical treatment.*

Correspondencia
Fernando Rousaud
Unidad Litiasis
Fundación Puigvert
C/ Cartagena 340-350
08025 Barcelona.
España.

INTRODUCCIÓN

La cistinuria (MIM 220100) es una tubulopatía hereditaria con compromiso intestinal añadido en la que está afectado el transporte de cistina y aminoácidos básicos (lisina, arginina y ornitina) (1).

La traducción clínica es la formación de cálculos renales de cistina.

Es la patología hereditaria más frecuente de las que afecta al transporte de aminoácidos; pero su consecuencia clínica, la litiasis renal de cistina es uno de los tipos de enfermedad litiásica renal más infrecuente.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LA ENFERMEDAD

La primera referencia conocida de la enfermedad es de 1810 a raíz de las observaciones de Wollaston (2), el cual describe la existencia y propiedades fisicoquímicas de un nuevo tipo de cálculo vesical que denomina "óxido cístico".

Mas tarde, Berzelius le da el nombre de "cistina" adoptando erróneamente del griego la raíz *kystis* (vejiga) (3). En 1824, Stromeyer describe la cristaluria cistínica (4). En 1889 y 1909. von Udranszky y Garrod respectivamente encuentran cadaverina y putrescina (productos de la decarboxilación de lisina y arginina) en orina y heces de pacientes cistinúricos, indicando una excesiva excreción de éstos aminoácidos (3, 5).

Yeh y cols (6), utilizando técnicas de ensayo microbiológico, demuestran una hiperexcreción urinaria de cistina, lisina y arginina; Stein, mediante cromatografía, confirma lo anterior añadiendo ornitina a la lista de aminoácidos afectados (7).

En 1961, Milne y cols (8), demuestran un defecto en la absorción intestinal de aminoácidos básicos y cistina. Thier y cols (9, 10), confirman este hallazgo mediante estudios de transporte intestinal *in vitro* con tejido biópsico de intestino delgado.

En 1817, ocho años después de la primera referencia de Wollaston, Marcet observa la incidencia familiar de la enfermedad (11). Garrod también aprecia este detalle así como la naturaleza crónica de la misma (3). Pero no es hasta 1955 en que Harris y cols (12-14), analizando las familias de los pacientes afectos y sobre la base de la excreción urinaria de los aminoácidos concluyen que la cistinuria es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva, clasificándola en dos tipos fenotípicos, el tipo recesivo y el incompletamente recesivo.

Posteriormente, Rosemberg y cols (15), clasifican la enfermedad en tres tipos fenotípicos (tipos I, II y III), basándose en el patrón de excreción de aminoácidos en heterocigotos obligados, en la respuesta plasmática a la sobrecarga oral de cistina y en la actividad de transporte intestinal *in vitro* de cistina, lisina y arginina.

Mas recientemente se han descrito casos de pacientes que se diagnostican como cistinúricos (excreción de aminoácidos compatible y litiasis renal de cistina), pero que geno-fenotípicamente no son homocigotos, se trata de dobles heterocigotos o heterocigotos compuestos (tipos I/II, I/III, y II/III); éste tipo de pacientes se comportan desde un punto de vista clínico como verdaderos homocigotos, aunque su patrón de excreción urinaria de aminoácidos es cuantitativamente menor que el presentado por los homocigotos y mayor que el de los heterocigotos tipo II y III (16-18).

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CISTINURIA

Hasta 1993 la cistinuria se consideraba como una enfermedad monogénica, fenotípicamente se clasificaba en tres grupos, siguiendo los criterios de Rosemberg de 1966 y no se conocía en gen causante ni su ubicación en el genoma.

En 1993 la Unidad de Litiasis de la Fundació Puigvert inició una colaboración científica con el grupo de investigación de M. Palacín y V. Nunes.

La hipótesis de trabajo inicial fue el hallazgo y caracterización funcional de rBAT (related $b^{o,+}$ aminoacid transporter) una proteína transportadora específica de cistina y aminoácidos básicos que dio pié a la sospecha de rBAT como gen responsable de la enfermedad (19-27).

En 1994 describimos y caracterizamos a rBAT como gen causante de cistinuria de tipo I (28).

Posteriormente desarrollamos la estructura genómica del gen, su localización cromosómica y la descripción de un número determinado de mutaciones (delecciones, inserciones, codons de parada de transcripción y sustituciones de residuos de aminoácidos) (29-33).

En 1995 demostramos la heterogeneidad genética de la cistinuria, sobre la base de que el gen rBAT era el responsable de la cistinuria de tipo I pero no la de los tipos II y III (29, 34).

Desde un punto de vista fenotípico introducimos un nuevo concepto clasificatorio al observar que no existian diferencias clínicas entre los tres grupos des-

critos por Rosemberg pero si genotípicas, por lo que a los cistinúricos de tipo II y III los englobamos en un mismo tipo denominado cistinuria de tipo no I.

Finalmente en 1999 describimos y caracterizamos el gen responsable de la cistinuria de tipo no I (35-38).

Actualmente estamos preparando un modelo animal para el knock out, lo que puede sentar las bases para una futura experimentación farmacológica.

De forma paralela a lo descrito anteriormente creamos el denominado I.C.C. (International Cystinuria Consortium) (35) formado por cinco grupos de investigación de distintos países con el propósito de trabajar conjuntamente y consensuar criterios clínico-genéticos así como la creación de un banco de datos sobre la enfermedad.

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO, ESTUDIO FAMILIAR Y CONSEJO GENÉTICO

Desde que nuestra Unidad de Litiasis ha incidido especialmente en el estudio del paciente cistinúrico hemos implantado de forma progresiva el estudio familiar del paciente afecto.

El manejo clínico del paciente cistinúrico ha de ir mas allá que el mero tratamiento sintomático. La eliminación de un cálculo ha de enfocarse desde un punto de vista tradicional teniendo en cuenta algún aspecto específico propio de esta enfermedad. El enfoque terapéutico seguirá una pauta sensiblemente distinta atendiendo a las características etiológicas y patogénicas específicas de la cistinuria.

Pero para el conocimiento profundo de la misma va a ser preciso el estudio de la familia, fundamentalmente de los progenitores del paciente y los familiares de su misma línea generacional (hermanos/as).

Iniciamos el estudio con un historial clínico completo del paciente con sospecha de cistinuria (cristaluria cistínica, cálculos de cistina demostrados, test de Brand positivo etc..). El interrogatorio será el habitual ante un paciente litiásico pero incidiendo en los siguientes aspectos: *a*) historia familiar de litiasis, exaustiva y amplia, *b*) antecedentes patológicos de cualquier tipo, *c*) historia litiásica personal teniendo

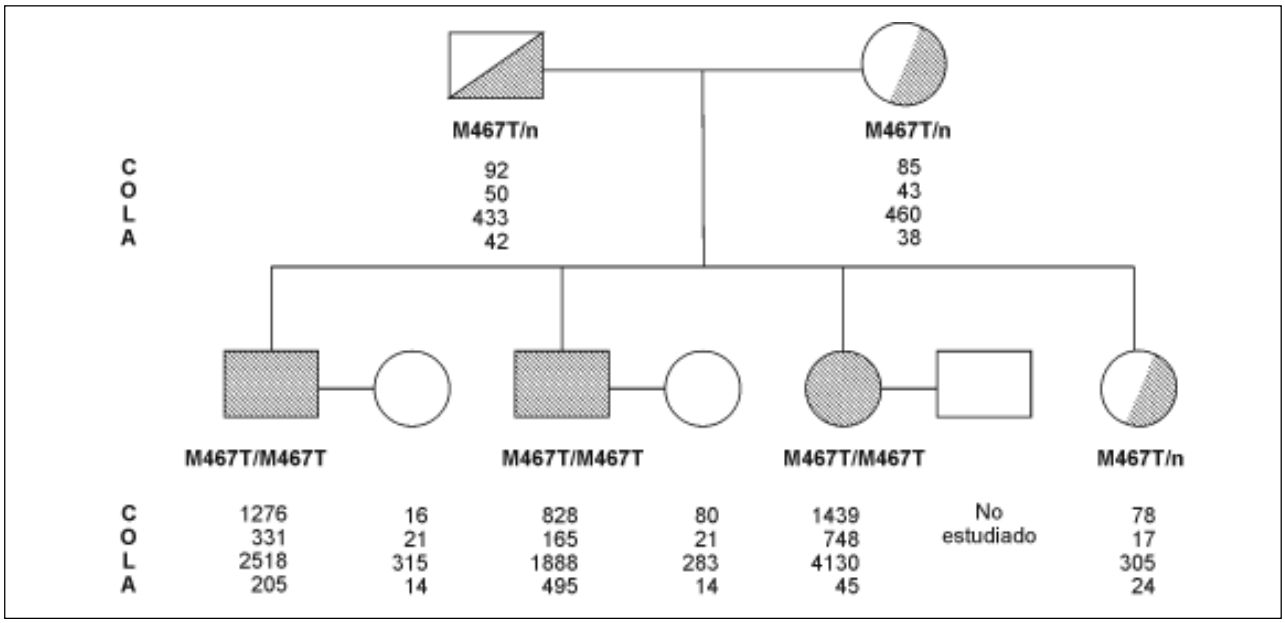


Fig. 1: Ejemplo de Familia afecta de cistinuria de tipo I.
C: cistina, O: ornitina, L: lisina, A: arginina. Todos los valores numéricos expresados en umol/gramo de creatinina.
Varores normales: Cistina 18-176; Ornitina < 60;
Lisina 234-586; Arginina 10-60. Figuras en negrita corresponde a pacientes homocigotos para la enfermedad. Figuras en blanco pacientes no cistinúricos. Resto de figuras corresponde a heterocigotos (portadores de la enfermedad).
M467T mutación específica de cistinuria de tipo I, el aminoácido metionina es sustituído por treonina en la posición 467.
M467T / M467T: pacientes homocigotos para esta mutación.
M467T / n: pacientes heterocigotos para esta mutación.

en cuenta el inicio de la enfermedad litiásica, frecuencia de cólicos nefríticos y expulsivos espontáneos, índice de recidiva litiásica, procedimiento urológicos previos, presencia o no de infecciones urinarias recidivantes, tratamientos médicos empleados, *d*) hábito personal, incluyendo aspectos dietéticos (sobre todo ingesta proteica diaria), hábito de hidratación, tasa de sudoración, actividad laboral, caracterología...

Como pruebas complementarias básicas solicitamos radiología simple de abdomen, ecografía renal y estudio metabólico amplio incluyendo obviamente la determinación de cistina y aminoácidos básicos en orina de 24 horas y expresados en milígramos por gramo de creatinina y de cristaluria si existe.

La presencia de aminoaciduria patológica (elevación de los niveles de cistina, lisina, arginina y ornitina) con ó sin cristaluria cistínica confirma el diagnóstico.

En el caso de confirmarse la enfermedad procedemos a informar al paciente de las características de la misma y solicitamos la colaboración de la familia para completar el estudio. Es de gran ayuda dibujar el árbol genealógico de la familia marcando en cada sujeto edad, sexo sobretodo en aquellos que presentan antecedentes litiásicos.

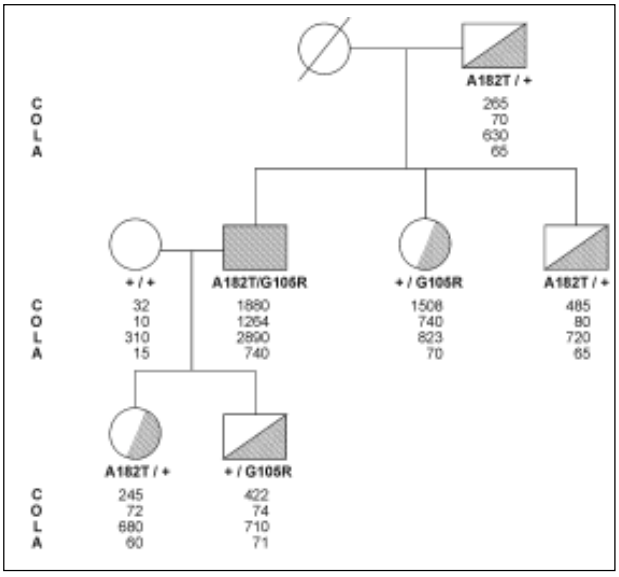


Fig. 2: Ejemplo de familia afecta de cistinuria de tipo no I.

C: cistina, O: ornitina, L: lisina, A: arginina. Todos los valores numéricos expresados en umol/gramo de creatinina.

Valores normales: Cistina 18-176; Ornitina < 60; Lisina 234-586; Arginina 10-60. Figuras en negrita corresponde a pacientes homocigotos para la enfermedad. Figuras en blanco pacientes no cistinúricos. Resto de figuras corresponde a heterocigotos (portadores de la enfermedad). A182T y G105R mutaciones específicas para cistinuria de tipo no I.

A los padres y hermanos/as del paciente (si viven o quieren) se les determina aminoácidos en orina y extración de 10 ml de sangre periférica en tubos de EDTA conservados a 4 grados para el estudio genético.

Con la determinación de aminoácidos a la familia podremos clasificar al paciente afecto, de cistinúrico de tipo I o no I, esto es de gran importancia desde un punto de vista genético (Figs. 1 y 2).

En los de tipo I, los padres del probando tendrán una aminoaciduria normal; los hermanos podrán tener unos aminoácidos normales o patológicos, en el primer caso podrán tratarse de heterocigotos tipo I o bién que no han heredado la enfermedad. El estudio de la transmisión alélica esclarecerá este aspecto.

En los de tipo no I, el padre, la madre o ambos presentarán una aminoaciduria patológica.

Puede darse el caso de que uno de los progenitores sea un heterocigoto tipo I y el otro un heterocigoto tipo no I; en éste caso el probando será un doble heterocigoto o heterocigoto compuesto.

En algunos casos el estudio familiar muestra una aminoaciduria en los progenitores muy ajustada a la normalidad; en estos casos el mapa alélico clarificará la condición feno-genotípica de la enfermedad en la familia.

MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CISTINÚRICO

1.- Terapéutica intervencionista.

Como hemos comentado anteriormente, la litiasis renal de cistina es la única manifestación clínica conocida que presenta el paciente afecto de cistinuria.

Desde un punto de vista general el manejo terapéutico intervencionista no difiere de los aplicados a otros tipos de enfermedad litiásica salvo en algunos aspectos relacionados con la efectividad de la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). Las técnicas quirúrgicas clásicas o las maniobras endourológicas conocidas se pueden aplicar sin problemas según criterio e indicación médica; otro tema es la efectividad de la LEOC en el tratamiento de la litiasis de cistina. Existen diversos trabajos que han evaluado la efectividad de esta técnica (39, 40), la impresión general es que el cálculo de cistina es de

TABLA I

RELACIÓN DE LAS DIVERSAS OPCIONES TERAPÉUTICAS, ASPECTOS DIETÉTICOS O NORMAS DE ACTUACIÓN EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CISTINÚRICO CON O SIN LITIASIS RENAL.

Dieta hipoproteica (pobre en metionina)[46,47]
Hidratación oral abundante[48,49]
Alcalinización urinaria[50,51]
D-penicilamina[52-64]
Alfa-mercaptopropionilglicina[65-67]
Captopril[68,69]
N-acetil-cisteína[41,70]
L-glutamina[71,72]
Dismunición de la ingesta sódica[73,74]
Vitamina C[75,76]

Relación de las diversas opciones terapéuticas, aspectos dietéticos o normas de actuación empleadas en el tratamiento del paciente cistinúrico con o sin litiasis renal.

Dieta hipoproteica (pobre en metionina) *para que sea efectiva debe reducirse la ingesta de metionina a 1 gr/día, lo que implica limitar la ingesta proteica animal a 0.5 mg/kg/día; este tipo de dieta es mal tolerada por los pacientes y no recomendada en niños por su efecto negativo sobre el crecimiento.*

Hidratación oral abundante *el objetivo es lograr un flujo urinario promedio de 2 ml/min. Aconsejamos una ingesta hidrica de 3-5 litros al dia, repartidos a lo largo de las 24 horas, de cara a evitar picos de hiperconcentración urinaria de cistina nocturnos. Es aconsejable el mantenimiento de cifras de densidad urinaria por debajo de 1010.*

Alcalinización urinaria *el punto de máxima solubilidad de cistina se encuentra a ph entre 7.5-8.0. Aconsejamos el uso de citrato potásico. La alcalinización conbicarbonato sódico implica una excesiva sobrecarga de sal, que interfiere negativamente por otra via la acción beneficiosa de la alcalinización. Es importante inculcar el autocontrol del ph urinario (tiras reactivas) para no sobrepasar la cifra de 8.0 y provocar la precipitación de sales cálcicas.*

D-penicilamina *compuesto sulfidrilo que aumenta la solubilidad de la cistina en orina por la formación de un puente disulfuro penicilamina-cisteína, el cual es 50 veces mas soluble que la cistina. Presenta una tasa de efectos secundarios importantes que desaconseja un uso extendido y por largo tiempo. En caso de prescribirse se aconseja realizar al paciente controles clínico-analíticos frecuentes.*

Alfa-mercaptopropionilglicina *mercaptano con un 30% más de capacidad disolutoria in vitro que la D-penicilamina. Su mecanismo de acción está basado en un intercambio tiol-disulfuro similar a la D-penicilamina pero con una tasa de efectos secundarios menor.*

Captopril *inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, posee en su molécula un grupo sulfidrilo libre similar a la D-penicilamina. Se ha sugerido que también actúa como intercambiador de la cistina a nivel tubular o por alteración del metabolismo de la metionina o cistina.*

N-acetil-cisteína *actúa rompiendo los puentes disulfuro convirtiendo el dímero cistina en monómero de cisteína mucho más soluble. El uso más extendido de esta sustancia ha sido como disolutorio de cálculos por irrigación in situ a través de sondas de nefrostomía.*

L-glutamina *parece actuar sobre la reabsorción tubular de aminoácidos, aunque el mecanismo íntimo no está dilucidado. Tiene un efecto alcalinizante paralelo que participa positivamente en la solubilización de la cistina.*

Dieta asódica *su mecanismo de acción se basa en la fisiopatología de la reabsorción de aminoácidos a nivel tubular. Una dieta hiposódica comporta una hipovolemia extracelular que a su vez ocasiona un aumento en la reabsorción tubular proximal de sodio y un transporte tubular acoplado de cistina y otros aminoácidos.*

Vitamina C la cistina proviene de la cisteína por acción del ácido dehidroascórbico. Como resultado se produce un incremento de la solubilidad de la cistina; paralelamente parece poseer un efecto alcalinizante y diurético.

TABLA II

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS DIVERSAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS O DIETÉTICAS

Disminución de la concentración urinaria de cistina

* Incremento del débito urinario
  Hidratación oral abundante
* Disminución de la excreción renal de cistina
  Dieta hipoproteica (pobre en metionina)

Aumento de la solubilidad urinaria de cistina

* Alcalinización urinaria
  Citrato potásico, bicarbonato sódico, vitamina C, L-glutamina
* Promoviendo enlaces covalentes entre radicales sulfurados de la cistina y otros fármacos
  D-penicilamina, alfa-mercaptopropionilglicina, captopril

Aumento de la reabsorción tubular proximal de cistina

* Dieta asódica
* L-glutamina

Mecanismos de acción de las diversas modalidades terapéuticas o dietéticas. Existe poca experiencia con el uso de la vitamina C, el captopril y la L-glutamina. La actuación simultánea sobre más de uno de éstos mecanismos pareces ser más efectiva.

dificil fragmentación, requiriendo de varias sesiones de LEOC sin garantizar unos óptimos resultados. Nosotros hemos obtenido buenos resultados con la LEOC en este tipo de pacientes, cuando el cálculo es de tamaño mediano-pequeño, de reciente aparición (cálculo joven) y cuando se acompaña con una intensa y efectiva alcalinización. Por el contrario cuando hemos intentado la LEOC en casos de cálculos de cistina mas grandes y de mayor tiempo de evolución o bien no logramos fragmentación o si esta se ha producido los fragmentos obtenidos ocasionan a menudo problemas de obstrucción que obligan a la actuación en un segundo término de maniobras endolurológicas o cirugía.

Nosotros realizamos los controles ambulatorios con periodicidad trimestral lo cual nos permite detectar la presencia de nuevos cálculos de forma más rápida, de este modo la efectividad de la LEOC suele ser mayor.

Mención aparte merece el paciente cistinúrico en edad pediátrica; al disponer nuestro centro de Unidad de Urología Pediátrica hemos tenido la oportunidad de tratar varios pacientes en edades comprendidas entre 1 y 10 años de edad siendo el tratamiento mas comúnmente aplicado la LEOC obteniendo buenos resultados.

Otra variante terapéutica intervencionista ensayada con resultados variables es la disolución de los cálculos de cistina mediante la instilación de sustancias disolutorias como la acetilcisteína o la trometamina a través de sondas de nefrostomía (41-43).

2.- Tratamiento médico y medidas generales

En 1995 nuestro grupo publicó un artículo de revisión planteando unas normas de actuación y tratamiento médico del paciente cistinúrico con litiasis renal (44), recientemente Barbey y cols (45) analizan el efecto de un plan de tratamiento a largo plazo en un grupo de pacientes cistinúricos planteando un protocolo de tratamiento médico muy similar a propuesto por nosotros.

A nuestro entender los objetivos de la terapéutica médica en éste tipo de pacientes son:

a.- en presencia de litiasis, prevenir su crecimiento y/o intentar su disolución.

b.- en ausencia de cálculos, prevenir o retrasar al máximo la formación de los mismos.

La formación de un cálculo de cistina es debida a la presencia de una concentración elevada de cistina en orina y a su gran insolubilidad sobre todo en orinas ácidas.

Durante éstos años se han ensayado diversas modalidades terapéuticas y normas de actuación que se reflejan en la Tabla I, que actuaran con mayor o menor efectividad sobre los distintos mecanismos fisiopatológicos, Tabla II.

AGRADECIMIENTOS

A todos los componentes del I.C.C. (International Cystinuria Consortium).

Parte de los resultados de esta revisión han sido financiados por la Fundació La Marató-TV3 proyecto nº 981930.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. SEGAL, S.; THIER, S.: "Cystinuria." En: Scriver CR, Beandet AZ, Sly W, eds. The metabolic basis of inherited disease, 6ª ed. New York: McGraw-Hill, pp. 2479, 1989.
2. WOLLASTON, W.H.: "New species of stone." Trans. Roy. Soc. (London), 100: 223, 1810.
3. GARROD, A.E.: "Inborn errors of metabolism." Lancet, 2: 1, 1909.
4. NOEHDEN, G.H.: "Scientific notes." Chemistry. 1. Cystic oxide. Communicated in a letter from Dr. Noehden to Mr. Children. Annals of Philosophy, 7: 146, 1824.
5. VON UDRANSZKY, L.; BAUMANN, E.: "Ueber das vorkommen von diaminen, soganannten ptomainen, bei cystinuria." Z. Physiol. Chem., 13: 562, 1899.
6. YEH, H.L.; FRANKL, W.; DUNN, M.S. y cols.: "The urinary excretion of amino acids by a cystinuric subject." Am. J. Med. Sci., 214: 507, 1974.
7. STEIN, W.H.: "Excretion of amino acids in cystinuria." Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78: 705, 1951.
8. MILNE, M.D.; ASATOOR, A.M.; EDWARDS, K.G.D. y cols.: "The intestinal absorption defect in cystinuria." Gut., 2: 323, 1961.
9. THIER, S.O.; FOX, M.; SEGAL, S. y cols.: "Cystinuria: in vitro demonstration of an intestinal transport defect." Science, 143: 482, 1964.
10. THIER, S.O.; SEGAL, S.; FOX, M. y cols.: "Cystinuria: defective intestinal transport of dibasic amino acids and cystine." J. Clin. Invest., 44: 482, 1965.
11. MARCET, A.: "An essay on the chemical history and medical treatment of calculus disorders." London, 1817.
12. HARRIS, H.; WARREN, F.L.: "Quantitative studies on the urinary cystine in patients with cystine stone and their relatives." Annals Eugenics, 18: 125, 1955.
13. HARRIS, H.; MITTWOCH, U.; ROBSON, E.B. y cols.: "Pattern of amino acid excretion in cystinuria." Ann Hum Genet; 19: 195, 1955a.
14. HARRIS, H.; MITTWOCH, U.; ROBSON, E.B. y cols.: "Phenotypes and genotypes in cystinuria." Ann. Hum. Genet., 20: 57, 1955b.
15. ROSEMBERG, L.E.; DOWNING, S.; DURANT, L. y cols.: "Cystinuria: biochemical evidence of three genetically distinct diseases." J. Clin. Invest., 46: 365, 1966.
16. MORIN, C.L.; THOMPSON, M.W.; JACKSON, S.H. y cols.: "Biochemical and genetic studies in cystinuria: observations on double heterozygotes of genotype I/II." J. Clin. Invest., 50: 1961, 1971.
17. KELLY, S.: "Cystinuria genotypes predicted from excretion patterns." Am. J. Med. Genet., 2: 175, 1978.
18. GOODYER, P.; CLOW, C.; READE, T. y cols.: "Prospective analysis and classification of patients with cystinuria identified in a newborn screening program." J. Pediatrics., 122: 568, 1993.
19. BERTRÁN, J.; TESTAR, X.; ZORZANO, A. y cols.: "A new age for mammalian plasma membrane amino acid transporters." Cell Physiol. Biochem., 4: 217, 1994.
20. BERTRÁN, J.; WERNER, A.; STANGE, G. y cols.: "Expression of Na^+-independent amino acid transport in Xenopus Laevis oocytes by injection of rabbit kidney cortex mRNA." Biochem. J., 281: 717, 1992a.
21. LEE, W.S.; WELLS, R.G.; SABBAG, R.V. y cols.: "Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic and neutral amino acid transport." J. Clin. Invest., 91: 1959, 1993.
22. WELLS, R.G.; HEDIGER, M.A.: "Cloning of a rat kidney cDNA that stimulates dibasic and neutral amino acid transport and has sequence similarity to glucosidases." Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 5596, 1992.
23. KANAI, Y.; STELZNER, M.G.; LEE, W.S. y cols.: "Expression of mRNA (D2) encoding a protein involved in amino acid transport in S3 proximal tubule." Am. J. Physiol., 263: F1087, 1992.
24. FURRIOLS, M.; CHILLARÓN, J.; MORA, C. y cols.: "rBAT, related to L-cystine transport is localized to the microvilli of proximal straight tubules and its expression is regulated in kidney by development." J. Biol. Chem., 268: 27060, 1993.
25. PICKEL, V.M.; NIREMBERG, M.J.; MOSCKOVITZ, R. y cols.: "Ultrastructural localization of a neutral and basic amino acid transporter in rat kidney and intestine." Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 90: 7779, 1993.
26. BUSCH, A.; HERZER, T.; WALDEGGER, S. y cols.: "Opposite directed currents induced by the transport of dibasic and neutral amino acids in Xenopus oocytes expressing the protein rBAT." J. Biol. Chem., 269: 25581, 1994.
27. BERTRÁN, J.; WERNER, A.; CHILLARÓN, J. y cols.: "Expression cloning of human renal cDNA that induces high affinity transport of L-cystine shared with dibasic amino acids in Xenopus oocytes." J. Biol. Chem., 268: 14842, 1993.

**28. CALONGE, M.J.; GASPARINI, P.; CHILLARÓN, J. y cols.: "Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine." Nature Genetics, 6: 420, 1994.

*29. GASPARINI, P.; CALONGE, M.J.; BISCEGLIA, L. y cols.: "Molecular genetics of cystinuria: identification of 4 new mutations and 7 polymorphismes and evidence for genetic heterogeneity." Am. J. Hum. Genet., 57: 781, 1995.

30. PRAS, E.; RABEN, N.; GOLOMB, E. y cols.: "Mutations in the SLC3A1 transporter gene in cystinuria." Am. J. Hum. Genet., 56: 1297, 1995.
31. CALONGE, M.J.; NADAL, M.; CALVANO, S. y cols.: "Assignment of the gene responsible for cystinuria (rBAT) and of markers D2S119 and D2S177 to 2p16 by fluorescence in situ hybridization." Human. Genet., 95: 633, 1995a.
32. PRAS, E.; ARBER, N.; AKSENTIJEVICH, Y. y cols.: "Localization of a gene causing cystinuria to a chromosome 2p." Nature Genetics, 6: 415, 1994.
33. YAN, N.; MOSCOVITZ, R.; GERBER, I.D. y cols.: "Characterization of the promoter region of the gene for the rat neutral and basic amino acid transporter and chromosomal localization of the human gene." Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 7548, 1994.

**34. CALONGE, M.J.; VOLPINI, V.; BISCEGLIA, L. y cols.: "Genetic heterogeneity in cystinuria: the rBAT gene is linked to type I but not to type III cystinuria." Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 9667, 1995.

**35. FELIUBADALÓ, L.; FONT, M.; PURROY, y cols (International Cystinuria Consortium): "Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit ($bo,^+AT$) of rBAT." Nature Genetics, 23: 52, 1999.

36. FELIUBADALÓ, L.; BISCEGLIA, L.; FONT, M. y cols.: "Recombinant families locate the gene for non-type I cystinuria between markers C13 and D19S587 on chromosome 19q13.1." Genomics, 60: 362, 1999.
37. PRAS, E.; KREIS, Y.; FRISHBERG, Y. y cols.: "Refined mapping of the CSNU3 gene to a 1.8-Mb region on chromosome 19q13.1 using historical recombinants in Libyan Jewish cystinuria patients." Genomics, 60: 248, 1999.
38. STOLLER, M.L.; BRUCE, J.E.; BRUCE, C.A. y cols.: "Linkage of type II and III cystinuria to 19q13.1: codominant inheritance of two cystinuric alleles at 19q13.1 produces an extreme stone-forming phenotype." An. J. Med. Genet., 86: 134, 1999.
39. HERNADEZ-GRAULAU, J.M.; CASTANEDA-ZUNIGA, W.; HUNTEr, D.: "Management of cystine nephrolithiasis by endourologic methods and shock-wave lithotripsy." Urology, 34: 139, 1989.
40. SCHMELLER, N.T.: "Combination of chemolysis and shock-wave lithotripsy in the treatment of cystine renal calculi." J. Urol., 131: 434, 1984.
41. SMITH, A.D.; LANGE, P.H.; MILLER, R.P. y cols.: "Dissolution of cystine calculi by irrigation with acetylcysteine through percutaneous nephrostomy." Urology, 13: 422, 1979.
42. CRISSEY, M.M.; GITTES, R.F.: "Dissolution of cystine ureteral calculus by irrigation with tromethamine." J. Urol., 121: 811, 1979.
43. TSENG, C.H.: "Dissolution of cystine calculi by pelviocaliceal irrigation with tromethamine-E." J. Urol., 128: 1281, 1982.
**44. ROUSAUD, F.; BARCELÓ, P.; ROUSAUD, A.: "Opciones terapéuticas en el tratamiento de la litiasis cistínica." Act. Fund. Puigvert, 14: 234, 1995.
45. BARBEY, F.; JOLY, D.; RIEU, P. y cols.: "Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results." J. Urol., 163: 1419, 2000.
46. DENT, C.E.; SENIOR, B.: "Studies on the treatment of cystinuria." Br. J. Urol., 23: 317, 1955.
47. KOLB, F.O.; EARLL, J.M.; HARPER, H.A.: ""Disappearance" of cystinuria in a patient treated with prolonged low methionine diet." Metabolism, 16: 378, 1967.
48. LEWIS, H.B.: "Cystinuria: A review of some recent investigations." Yale J. Biol. Med., 4: 437, 1952.
49. PATCH, F.S.: "Cystinuria and cystine lithiasis." Can. Med. Assoc. J., 31: 250, 1934.
50. SMITH, L.H.: "Medical evaluation of urolithiasis: ethiologic aspects and diagnostic evaluation." Urol. Clin. North Am., 1: 241, 1974.
51. FREED, S.Z.: "The alternating use of an alkalizing salt and acetazolamide in the management of cystine and uric acid stones." J. Urol., 113: 96, 1975.
52. CRAWAHALL, J.C.; SCOWEN, E.F,; WATTS, R.W.: "Effect of penicillamine on cystinuria." Br. Med. J., 1: 588, 1963.
53. BOYCE, W.H.; SMITH, M.J.V.; KING, J.S. JR.: "Some observations on the use of D-penicillamine in cystinuria." Urol. Digest., 19: 23, 1968.
54. CRAWAHALL, J.C.; SCOWEN, E.F.; WATTS, R.W.: "Further observations on use of D-penicillamine in cystinuria." Br. Med. J., 1: 1411, 1964.
55. KING, J.S. JR.; BOYCE, W.H.: "Effect of penicillamine on cystinuria." Invest. Urol., 2: 595, 1965.
56. LOTZ, M.; BARTTER, F.C.: "Stone dissolution with D-penicillamine in cystinuria." Br. Med. J., 2: 1408, 1965.
57. McDONALD, J.E.; FELLERS, F.X.: "Penicillamine in the treatment of patients with cystinuria." JAMA, 197: 396, 1966.
58. DAHLBERG, P.J.; VAN DER BERG, C.J.; KURTZ, S.B. y cols.: "Clinical features and management of cystinuria." Mayo Clin. Proc., 52: 533, 1977.
59. HALPERIN, E.C.; THIER, S.O.; ROSEMBERG, L.E.: "The use of D-penicillamine in cystinuria. Efficacy on untoward reactions." Yale Biol. Med., 54: 439, 1978.
60. AHMED, F.; SUMALNAP, V.; SPAIN, D.M. y cols.: "Thrombohemolytic thrombocytopenic purpura during penicillamine therapy." Arch. Intern. Med., 138: 1292, 1978.
61. FELLERS, F.X.; SHAHIDI, N.T.: "The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy." Am. J. Dis. Child., 98: 669, 1959.
62. LUKE, R.G.; DOUGLAS, B.; GORDON, S. y cols.: "Proteinuria associated with D-penicillamine therapy of cystinuria." J. Urol., 99: 207, 1965.
63. ROSEMBERG, L.E.; HAYSLETT, J.P.: "Nephrotoxic effects of penicillamine in cystinuria." JAMA, 201: 698, 1967.
64. APPELBOOM, T.; DE MAUBEUGE, J.; UNGER, J. y cols.: "Cutaneous lupus induced by penicillamine." Scan. J. Rheumatol., 7: 64, 1975.
65. KING, J.S. JR.: "Treatment of cystinuria with alpha-mercaptopropionylglycine: a preliminary report with some notes on column chromatography of mercaptans." Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129: 927, 1968.
66. HARBAR, J.A.; CUSWORTH, D.C.; LAWES, L.C. y cols.: "Comparison of 2-mercaptopropionylglycine and D-penicillamine in the treatment of cystinuria." J. Urol., 136: 146, 1986.
67. PACK, C.Y.C.; FULLER, C.; SAKHAEE, K. y cols.: "Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine." J. Urol., 136: 1003, 1986.
68. SLOAND, J.A.; IZZO, J.L. JR.: "Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria." Arch. Intern. Med., 147: 1409, 1987.
69. STREEM, S.B.; HALL, P.: "Effect of captopril on urinary cystine excretion in homozygous cystinuria." J. Urol., 142: 1522, 1989.
70. MULVANEY, W.P.; QUILTER, T.; MORTERA, A.: "Experience with acetylcysteine in cystinuric patients." J. Urol., 114: 107, 1975.
71. MIYAGI, K.; NAKADA, F.; OHSHIRO, S.: "Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria." N. Engl. J. Med., 301: 196, 1979.
72. VAN DER BERG, C.; JONES, J.D.; WILSON, D.M. y cols.: "Glutamine therapy of cystinuria." Invest. Urol., 18: 155, 1980.
73. NORMAN, R.W.; MANETTE, W.A.: "Dietary restriction of sodium as means of reducing urinary cystine." J. Urol., 143: 1193, 1990.
74. PECES, R.; SANCHEZ, L.; GOROSTIDI, M. y cols.: "Effects of variation in sodium intake on cystinuria." Nephron, 57: 421, 1991.
75. ROUSAUD, F.: "Otras opciones terapéuticas de la vitamina C." Med. Clin. (Barc), 102: 715, 1994.
76. LUX, B.; MAY, P.: "Long-term observations of young cystinuric patients under ascorbic therapy." Urol. Int., 38: 91, 1983.