

## Cistinuria

Ferran Roussaud<sup>a</sup>, M Lopez de Heredia<sup>b</sup>, Sílvia García<sup>a</sup>, V Nunes<sup>b</sup>, Oriol Angerri<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio Urología. Fundacio Puigvert, Barcelona

<sup>b</sup> Grupo de Genética Molecular Humana, Programa de Genes, Enfermedad y Terapia, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) ¿ CB06/07/0069 ¿ Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Fecha actualización: 07/02/2020

### TEXTO COMPLETO

#### Introducción

La cistinuria es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo (OMIM 220100) y parcialmente dominante (OMIM 600918). Se caracteriza por un defecto en la reabsorción de cistina y aminoácidos dibásicos (lisina, arginina y ornitina) a nivel del borde en cepillo de la porción proximal del túbulo renal y en las células epiteliales del tracto gastrointestinal. El exceso de cistina urinaria y debido a su gran insolubilidad a pH ácido genera la formación de litiasis urinaria de cistina [1].

#### Epidemiología

La cistinuria tiene una prevalencia promedio en neonatos de 1/7.000 nacidos vivos, pero con una gran variabilidad geográfica, así los valores oscilan de 1/2.500 en neonatos judíos-libios a 1/100.000 en Suecia. La litiasis urinaria de cistina es uno de los tipos de enfermedad litiásica renal más infrecuentes, con una prevalencia entre el 1 y 3% del total de las litiasis urinarias [2][3].

Base genética de la cistinuria. Estado actual.

El defecto molecular radica en el fallo en un transportador de los aminoácidos mencionados, tanto en las células del borde en cepillo del epitelio del túbulo contorneado proximal renal como en las células epiteliales del intestino delgado. El transportador, formado por dos subunidades proteicas

denominadas rBAT y b0,+AT, es el responsable del sistema de transporte denominado b0,+ . Ambas subunidades forman un heterodímero en el cual rBAT (clonado en 1992 mediante ensayos de expresión funcional en oocitos de *Xenopus laevis* [4]) es la cadena pesada y b0,+AT (identificado en 1999 [5]) es la cadena ligera. Ambas están unidas por un puente disulfuro. Este transportador forma parte de la familia de transportadores conocidos como HATs (*Heteromeric Amino acid Transporters*) y todos sus miembros son intercambiadores obligatorios de aminoácidos [6]. La subunidad ligera es la responsable de la actividad de transporte específica de aminoácido, mientras que la cadena pesada es necesaria para el tráfico del heterodímero a la membrana plasmática.

Nuestro grupo contribuyó al descubrimiento y caracterización de los genes responsables de la síntesis de ambas cadenas. Inicialmente identificamos (mediante clonaje posicional), el gen que codifica para rBAT, denominado *SLC3A1* [7]. Posteriormente, una vez comprobado que no todas las familias ligaban con el primer gen y mediante una búsqueda por todo el genoma con las familias recombinantes, caracterizamos el gen responsable de la síntesis de b0,+AT, denominado *SLC7A9* [8]. *SLC3A1* se localiza en el brazo corto del cromosoma 2, banda 21 (2p21), mientras que *SLC7A9* se localiza en el brazo largo del cromosoma 19, banda 13.1 (19q13.1) [9].

Estructuralmente *SLC3A1* ocupa 45Kb de DNA genómico y tiene 10 exones con tamaños entre 120 y 438 pares de bases. Los intrones tienen entre 500 y 13.000 pares de bases de longitud. Todos los lugares de splicing cumplen la regla GT/AG. El gen *SLC7A9* abarca unos 32,33 Kb de DNA genómico y presenta 13 exones y se transcribe en un cDNA de 1,8 Kb [10].

Hasta la fecha en la Human Gen Mutation Data Base (HGMD) se han descrito más de 240 mutaciones en *SLC3A1* y más de 150 en *SLC7A9* [11], si bien existe aproximadamente, un 5% de los pacientes en los que falta uno o dos alelos por caracterizar [12].

### Clasificación

En 1966 Rosenberg y cols [40], clasifican la cistinuria en tres tipos (tipo I, II y III) en relación a la excreción de cistina en heterocigotos, en la respuesta plasmática a la sobrecarga oral de cistina y en la actividad de transporte intestinal de cistina, lisina y arginina. Así los heterocigotos de tipo I presentan un patrón de excreción de aminoácidos normal, los de tipo II presentan cistín-lisinuria (en muchos casos están elevados los cuatro aminoácidos) y en el tipo III la elevación de aminoácidos está presente pero es cuantitativamente menor que los de tipo II.

En 2002 propusimos una nueva clasificación basada en datos genéticos, así definimos cistinuria de

tipo A, aquella debida a mutaciones en *SLC3A1* (genotipo AA) y de tipo B en el caso de cistinuria debida a mutaciones en *SLC7A9* (genotipo BB), si bien se ha ido encontrando un pequeño porcentaje de mutaciones que no cuadran con esta clasificación [13]. Algo menos de un 2% de los pacientes presentan una mutación en cada uno de los genes de cistinuria pero únicamente se dan cálculos si dos copias de uno de los genes están mutadas (AAB o BBA) [14], lo que nos hizo afirmar que no existía digenia en la cistinuria humana, al contrario de lo que ocurre en la cistinuria murina [15].

La correlación genotipo/fenotipo, es decir las alteraciones clínicas asociadas a una mutación en concreto, no está claramente establecida. No se han estudiado funcionalmente todas las mutaciones descritas, por lo tanto, es imposible predecir el curso clínico de la enfermedad en la mayoría de los casos. Si parece bastante claro que la presencia de al menos una mutación de tipo cambio de sentido en *SLC3A1* se asocia a niveles bajos de lisina, arginina y ornitina, pero no para cistina, al compararlas a valores resultantes de otro tipo de combinación de mutaciones [16]. La mejor manera de averiguar si una mutación (cambio) es responsable del fenotipo es disponer de las proteínas cristalizadas y conocer perfectamente su estructura. Hasta que no se disponga de ellas se están aplicando métodos computacionales a partir de estructuras modeladas de esos transportadores. En este sentido el modelado de b<sub>0</sub>,+AT (codificado por *SLC7A9*) postula que mutaciones tales como p.Arg171Trp y p.Arg333Trp se localizarían al final del canal y podrían afectar a su estabilidad [17].

En 2016, conjuntamente con los grupos del Dr Palacín y el Dr Yakamori, describimos un nuevo transportador de cistina localizado en el segmento S3 del túbulo proximal renal AGT1(*SLC7A13*), que se une a rBAT como subunidad ligera. Este compuesto rBAT/AGT1 es el responsable de la reabsorción del 10% de cistina que queda después de la actuación de b<sub>0</sub>,+AT/rBAT [18], abriendo la puerta a que pudiese ser un nuevo gen de cistinuria. El análisis de dicho gen (*SLC7A13*) en 17 pacientes cistinúricos con alelos por caracterizar, parece descartar que así sea, de acuerdo con los datos publicados recientemente [19]. De todos modos, nuestro grupo ha analizado 8 familias con individuos que tenían dos o un alelo por caracterizar y hemos encontrado en 5 de ellas una misma mutación en heterocigosis en AGT1 (*SLC7A13*) que según los programas de predicción sería maligna (Mayayo C y cols., datos no publicados). Por lo tanto, se necesitan investigaciones funcionales de dicho cambio, para acabar de confirmar si se trata de un nuevo gen responsable de cistinuria o será, uno de tantos genes, moduladores del fenotipo litiásico.

#### Modelos animales

Hasta la fecha se han descrito 5 modelos de ratón que mimetizan los fenotipos en los pacientes

cistinúricos, tres para la cistinuria de Tipo A y dos para la de tipo B (Tabla 1). Así, cualquiera de los modelos de ratón con dos alelos mutantes para *SLC3A1* hiperexcretan significativamente cantidades elevadas de cistina, ornitina, lisina y arginina siendo la excreción de estos aminoácidos en los ratones heterocigotos indistinguible de los wild type [20]. Tan solo se han publicado datos de excreción de aminoácidos para uno de los modelos de ratón para *SLC7A9* [21]. En él también se observa una hiperexcreción significativamente muy elevada de los aminoácidos cistina, ornitina, lisina y arginina en aquellos animales con ambas copias mutadas. De manera similar a los humanos, los heterocigotos para *SLC7A9* muestran una moderada, pero significativa hiperexcreción de estos aminoácidos [21].

También se ha generado el modelo de ratón para el tipo de cistinuria AB cruzando ratones de ambos tipos, observándose la formación de piedras de cistina en un 4% de los animales doble heterocigotos [14]. Esto sugiere la existencia de digenia en los ratones aunque los casos publicados hasta la fecha con cistinuria de tipo AB han resultado tener dos copias mutadas para uno de los genes y una copia mutada para el otro (genotipos ABB o AAB) [22][15][13].

Con respecto al fenotipo litiásico, animales de todos los modelos descritos hasta la fecha producen cálculos de cistina en el sistema urinario, mayoritariamente en la vejiga, aunque también se dan casos de cálculos localizados en la uretra y en los riñones [23], con diferentes porcentajes de animales litiásicos dependiendo del gen afectado, del fondo genético y el sexo.

#### Diferencias asociadas al sexo

Los hombres suelen tener el primer episodio litiásico a menor edad y un mayor número de episodios litiásicos que las mujeres [24]. En este sentido, los modelos animales presentan algunas diferencias con respecto a lo observado en los pacientes. Así en los modelos de cistinuria de tipo A se ha descrito un retraso en la formación de los cálculos en las hembras con respecto a los machos en el modelo *Slc3a1*<sup>D140G</sup> [19], en el modelo *Slc3a1*<sup>E383K</sup> solo se observan cálculos en los machos [25] y en el modelo *Slc3a1*<sup>-/-</sup> solo se observan litiasis de cistina en unas pocas hembras con más de 18 meses de edad. Curiosamente, el modelo *Slc3a1*<sup>D140G</sup> en un fondo genético distinto (*C57BL/6J*) no muestra diferencias en la proporción de machos y hembras con litiasis (López de Heredia y Nunes, observación no publicada). En el modelo de cistinuria de tipo B *Slc7a9*<sup>-/-</sup> no se han descrito diferencias entre sexos [21]. Sin embargo, este mismo modelo en un fondo genético distinto (*C57BL/6J*) muestra una mayor proporción de hembras que de machos con litiasis, así como diferencias en el tipo de cálculos de cistina que se desarrollan, ya que aproximadamente 2/3 de los machos presentan litiasis vesical múltiple y aproximadamente 1/3 en hembras (López de Heredia y

Nunes, observación no publicada). Estos resultados indican la existencia de factores moduladores de la litiasis relacionados con el sexo y con el fondo genético.

### Factores genéticos y ambientales

Se da una alta variabilidad en la presentación de la cistinuria entre pacientes, incluso en hermanos con la misma mutación [13]. Esto sugiere la existencia de factores genéticos y ambientales capaces de influir en el fenotipo litiásico. Esta variabilidad también se manifiesta en los modelos murinos estudiados hasta la fecha, aunque es difícil evaluar el posible efecto de la dieta al no haberse descrito en muchos casos la dieta suministrada. Así, el 60% de los machos forman cálculos a las 16 semanas y solo unas pocas hembras a los 18 meses en el modelo *Slc3a1*<sup>-/-</sup> con una dieta de Teklad Global 2014 (Envigo) [12]. En cambio, en el modelo *Slc3a1E383K* el 80% de los machos presentaban cálculos a las 16 semanas alimentados con dieta VRF1-P (Special Diet Services) [25]. En el modelo *Slc3a1D140G* el 100% de los machos y el 23% de las hembras desarrollaban cálculos durante el primer año de vida [20]. En el modelo *Slc7a9*<sup>-/-</sup> el 82% de los ratones desarrollaron cálculos de cistina [21]. Es más, este mismo modelo, *Slc7a9*<sup>-/-</sup>, en un fondo genético distinto (C57BL/6J) y alimentados con dieta Envigo, presenta un 20% de machos y un 30% de hembras con litiasis a los 6 meses de edad (López de Heredia y cols., sometido a publicación).

No hay estudios clínicos que evalúen sistemáticamente el efecto de la dieta en la presentación fenotípica de la cistinuria. Estudios limitados a un número reducido de pacientes cistinúricos han mostrado que se reduce la excreción de cistina con una dieta en la que se sustituya la mayor parte de la proteína animal por la vegetal [26], reduciendo la ingesta de sodio [27][28] o suministrando glutamina en una dieta rica en sodio [27]. La contribución de la dieta al fenotipo litiásico tampoco ha sido estudiada en detalle en los modelos animales y las diferencias en la dieta publicados para los distintos modelos no permiten una comparación exhaustiva. Tan solo se han publicado resultados con el modelo *Slc3a1*<sup>-/-</sup> en el que se observan que, en una dieta con mayor proporción de cistina, sodio y materia grasa con menor proporción de proteínas, el 100% de los machos presentan un fenotipo litiásico a las 28 semanas frente al 42% en la dieta estándar [29].

En ambos modelos, *Slc7a9*<sup>-/-</sup> y *Slc3a1*<sup>D140G</sup>, se desarrollan ambos tipos de litiasis, apreciándose diferencias en la proporción de cada tipo de cálculo según el sexo, siendo mayoritaria la de tipo Va en hembras y la Vb (cistinuria asociada a alcalinización urinaria excesiva) en machos. Así mismo, encontramos en aproximadamente un 3% de los ratones un tipo mixto en la que se desarrolla una piedra de cistina de tipo Va de tamaño considerable y unas de tipo Vb mucho más pequeñas (López

de Heredia y cols., observaciones no publicadas). Daudon y colaboradores sugieren que el tipo morfológico de piedra de cistina desarrollado por los pacientes depende de factores ambientales como la dieta o un deficiente manejo de la enfermedad [30], aunque los datos anteriores sugieren que el tipo de piedra podría estar afectado por factores genéticos o fisiológicos relacionados con el sexo.

En conjunto, todos estos datos sugieren la existencia de genes y/o compuestos moduladores del fenotipo litiásico, aunque todavía no se ha descrito ninguno. Resultados preliminares del grupo sugieren que AGT1 podría estar modulando la litiasis de cistina.

### Nuevas terapias

Los modelos animales anteriormente descritos son muy útiles para evaluar posibles tratamientos, lo que se ha demostrado para el modelo *Slc7a9*<sup>-/-</sup> [31]. Actualmente se están probando dos líneas de actuación para nuevos tratamientos en cistinuria. Por un lado, se están utilizando nuevos compuestos para inhibir el crecimiento de los cristales de cistina en el modelo *Slc3a1*<sup>-/-</sup> [32]. Por otro, se están investigando compuestos antioxidantes como el ácido  $\gamma$ -lipoico del que se ha descrito que es capaz de inhibir el crecimiento del cálculo de cistina en el modelo *Slc3a1*<sup>-/-</sup> [33] y el ácido salvianólico que reduce el riesgo de la formación de cristales de cistina en el modelo *Slc7a9*<sup>-/-</sup> [34]. Nuestro grupo ha encontrado otro antioxidante, la L-ergotioneína capaz de retrasar la aparición y disminuir la proporción de ratones litiásicos en el modelo *Slc7a9*<sup>-/-</sup> (López de Heredia y cols enviado a publicación).

Actualmente, se está realizando un ensayo clínico encaminado a validar el tratamiento con ácido  $\alpha$ -lipoico [35]. Un estudio piloto para ver si el tratamiento con Tolvaptán (un antagonista de la vasopresina) es capaz de reducir la litiasis de cistina [36]. Así como nuevos estudios con tiopronina [37] y bucilamina [38], este último en fase 2.

También hay trabajos encaminados a corregir el gen *Slc7a9* en ratones KO aunque las dificultades para sortear el tamaño del vector y la inmunidad innata frente a los vectores están dificultando su avance [23].

### Direcciones futuras

El desarrollo de cálculos renales es el fenotipo clínico que más problemas causa a los pacientes cistinúricos. Esta presentación fenotípica de la cistinuria puede llegar a ser muy variable, sobre todo en lo referente a la edad de aparición del primer cálculo, así como en la recurrencia de la litiasis. De

hecho se ha observado que, a pesar de excretar más cistina que los varones, las mujeres presentan una menor recurrencia en la formación de piedras [25], probablemente debido a la mayor solubilidad de la misma [39].

Dado que la severidad del fenotipo clínico no puede ser explicado solo por la cantidad de cistina excretada, se hace necesaria la búsqueda de esos factores implicados en la modulación de este fenotipo, tanto genéticos como ambientales. Además, la formación de cálculos de cistina se puede separar en dos procesos, la nucleación y el crecimiento de los cristales y su agregación para formar el cálculo. Es por tanto necesario delimitar y caracterizar los factores específicos involucrados en cada una de las etapas de la formación de las piedras de cistina. Sin duda alguna, la utilización de abordajes ómicos a partir de muestras obtenidas tanto de los modelos animales anteriormente citados como de pacientes y la integración de estos resultados con una clasificación fenotípica detallada de los pacientes cistinúricos puede permitir la identificación de estos factores. La posterior caracterización de estos factores moduladores puede permitir el desarrollo de nuevas terapias y/o biomarcadores.

## Clínica

La manifestación clínica más conocida de la cistinuria es el desarrollo de litiasis urinaria de cistina. Litiasis urinaria de cistina puede ser causa de dolor lumbar y/o cólico nerítico, infección urinaria, hematuria, obstrucción vía urinaria, pielonefritis aguda o insuficiencia renal [41][42].

Se ha descrito otra manifestación clínica infrecuente que es el síndrome de hipotonía-cistinuria. Es un síndrome de delección génica contigua homocigótica que elimina parte o la totalidad de los genes *SLC3A1* y *PREPL*, asociado con cistinuria de tipo A. Se caracteriza por hipotonía, dismorfia facial menor y déficit de la hormona del crecimiento [43][44][45].

Por otra parte, la detección de un colon hiperecoico en el examen rutinario ecográfico antes de las 36 semanas de gestación es sugestivo de cistinuria con un elevado valor predictivo [46][47][48].

## Diagnóstico

Muchos pacientes son diagnosticados de cistinuria a partir de la presencia de cistina en el estudio cristalográfico del cálculo urinario expulsado espontáneamente o extraído mediante cirugía. El diagnóstico cristalográfico se realiza mediante la observación microscópica del cálculo (tipo Va: color amarillo-marrón, superficie granular y estructura radial). Esta morfología puede variar si el paciente está sometido a tratamiento alcalinizante, en este caso la superficie del cálculo es lisa o

finamente rugosa debido a la incorporación en su periferia de cierta cantidad de fosfato cálcico y puede observarse una reducción del tamaño de los cristales de cistina (tipo Vb). Para un correcto análisis o determinación de la composición del cálculo se utiliza la espectrofotometría infrarroja [49][50][51].

La presencia de cristaluria cistínica (cristal de forma hexagonal) en el examen microscópico de la primera orina de la mañana, se considera patognomónica de la enfermedad [52].

El diagnóstico de cistinuria puede ser confirmado con la detección de niveles elevados de cistina y aminoácidos básicos en orina de 24 horas mediante cromatografía de intercambio iónico y/o espectrometría de masas [53][54].

El test de cianida nitroprusiato ampliamente utilizado años atrás para el diagnóstico de cistinuria se considera actualmente obsoleto debido a su baja reproducibilidad y sensibilidad y por precisar el uso de reactivos peligrosos e inestables [55].

#### Diagnostico por la imagen

La litiasis de cistina suelen ser muy radiotransparente por lo que la radiología simple de abdomen es de escasa utilidad. El Urotac sin contraste ofrece alta sensibilidad y especificidad [56]. Actualmente la dosis de radiación suele ser baja aunque depende del índice de masa corporal del paciente [57]. El uso de las unidades Hounsfield referido al cálculo de cistina es de escaso beneficio, muestran un rango aproximado a las 800 unidades Hounsfield a pesar de que se consideran cálculos de gran dureza[58]. La ecografía también es útil y no irradia [59]. La urografía endovenosa (UIV) se puede utilizar para valorar la funcionalidad renal, grado de obstrucción y como mapeo radiológico de cara a una intervención, aunque su uso está restringido en pacientes con insuficiencia renal [60].

El estudio genético no es necesario para el diagnóstico de la enfermedad pero se utiliza como consejo genético en los pacientes que lo solicitan (cuando un paciente cistinúrico quiere tener descendencia) y en situaciones de incerteza clínica. También es útil para casos con el diagnóstico prenatal de colon hiperecogénico ya que en estos casos la excreción urinaria de aminoácidos es bastante difícil de interpretar en los primeros meses de vida debido a la inmadurez tubular.

#### Tratamiento Tratamiento intervencionista

De modo similar a cualquier tipo de litiasis urinaria, las opciones intervencionistas son la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), la ureteroscopia con lasertripsia (URS) y la



nefrolitotomía percutánea (NLP). Estas medidas se aplicarán a los pacientes cistinúricos con recidiva litiásica frecuente, aquellos en los que se observa un rápido crecimiento de los cálculos o en casos de litiasis ureteral obstructiva [61][62].

Debido a la elevada tasa de recidiva litiásica que presentan los pacientes cistinúricos es importante que, ante cualquier tratamiento intervencionista, no queden restos litiásicos para evitar el rápido crecimiento de los mismos [63]. Por este motivo es preferible la URS con ureteroscopia flexible versus la nefrolitotomía percutánea por ser la primera técnica menos agresiva y evitar en lo posible la lesión urotelial.

A tener en cuenta que la LEOC suele ser poco efectiva debido a la gran dureza de los cálculos de cistina, a pesar de ello puede utilizarse en cálculos de reciente aparición o en aquellos pacientes que no deseen tratamientos invasivos [64][65][66].

La URS es el tratamiento de elección en los cálculos calicilares y ureterales menores a 20mm tanto en pacientes pediátricos como en adultos [67][68]. La NLP está indicada para los cálculos calicilares mayores de 20mm [69][70][71]. En casos de obstrucción de la vía urinaria por cálculo se derivará la misma mediante la colocación de catéter doble J o sonda de nefrostomía. El tiempo de permanencia de este tipo de catéteres ha de ser corto por el riesgo de calcificación de los mismos (no más de dos semanas)[67].

Tratamiento médico Hidratación oral.

La ingesta de líquido ha de ser la suficiente como para mantener la concentración de cistina por debajo de 250mg/L durante 24 horas y con un pH urinario entre 7 - 7.5. En adultos la cantidad de agua a ingerir suele ser de unos 3 litros para conseguir una excreción de cistina de 1-1.5 gramos/día [72][73][74][75]. En pacientes pediátricos el objetivo es conseguir un volumen urinario de algo más de 2 litros/1.73 m<sup>2</sup>. Se aconseja a beber agua durante la noche para minimizar el pico de concentración urinaria nocturna de cistina.

Dieta.

El paciente cistinúrico debe reducir el consumo de sal. Una dieta baja en sodio disminuye la excreción urinaria de cistina. Es recomendable reducir la ingesta sódica a 1-1.5 mEq/Kg (en adultos corresponde a 100mEq/día ó 6 gr/día de ClNa) [76][77][78].

La cistina proviene del aminoácido esencia metionina. La disminución de la ingesta de metionina

disminuye la producción de cistina, esta reducción no puede sobrepasar los requerimientos fisiológicos diarios de metionina (1200-1400 mg/día en adultos). Restricción ingesta proteica por debajo 1 g/Kg/día (no aconsejable en niños por afectar al crecimiento)[79].

Alcalinización urinaria.

Es fundamental mantener el pH urinario entre 7.0-7.5. La solubilidad de la cistina en orina aumenta conforme lo hace el pH. El agente alcalinizante de elección es el citrato potásico a dosis de 60-80mEq/día (60-80 mEq/1.73 m<sup>2</sup> en niños). Se debe evitar el uso de bicarbonato sódico por el efecto negativo de la ingesta de sodio [80][81].

Se ha de monitorizar de manera individual la dosis de alcalinizante para no sobrepasar el pH límite de 7.5 y evitar así la aparición de cristaluria fosfocálcica [82][83].

También se ha ensayado el uso de acetazolamida como terapia alcalinizante adicional aunque no suele ser bien tolerada y no se ha demostrado que sea mejor alcalinizante que el citrato potásico [84].

Dada la importancia del control de pH en estos pacientes el uso de un medidor de pH (Lit-ControlRpH Meter) ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto a mantener la adherencia del tratamiento alcalinizante crónico en estos pacientes [85].

Agentes quelantes de la cistina

Cuando la hidratación oral, las medidas dietéticas y la alcalinización urinaria no son suficientes para disminuir la concentración urinaria de cistina o aumentar su solubilidad se pueden emplear agentes quelantes de la cistina como la D-Penicilamina o la tiopronina. Estos compuestos escinden la cistina en dos fragmentos de cisteína para formar un compuesto disulfuro mixto. Los complejos cisteína-D-penicilamina o cisteína-tiopronina aumentan hasta 50 veces la solubilidad de la cistina en orina [3][13][86][87][88].

El inconveniente del uso de estos fármacos es la elevada tasa de efectos secundarios como disgeusia, lesiones cutáneas, proteinuria por glomerulonefritis membranosa y/o síndrome nefrótico, reacciones hematológicas (neutropenia y trombocitopenia) e insuficiencia renal [89][90][91][92][93]. Las dosis recomendada para la tiopronina son de 15-40 mg/Kg/día en niños, 800-1500 mg/día adultos y de penicilamina 20-30 mg/Kg/día en niños y 1.2 g/día en adultos [73][82][87].

Debido a que el tratamiento con D-penicilamina disminuye la actividad de la vitamina B6, se recomienda prescribir suplementos de la misma [94].

Si el paciente cistinúrico es además hipertenso puede tratarse con captopril, conocido inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. El captopril se une a la cistina formando un complejo que es más soluble que la propia cistina aunque su efectividad como anticistinúrico disminuye con el tiempo [95][96].

Actualmente se están ensayando nuevas vías terapéuticas con selenio y las diamidas de L-cistina se han propuesto como inhibidores de la cristalización de L-cistina; en ambos casos no se ha demostrado efectividad en la práctica clínica [97][98][99][100].

Debido al carácter crónico de la enfermedad y a que muchos de los pacientes sufren recidivas litiásicas frecuentes se requiere un seguimiento clínico con una frecuencia variable, que va de los 3 meses al año. Para un correcto control se precisa realizar ecografía renovesical y/o Urotac sin contraste [68][75]. La determinación de cristaluria en orina fresca matutina es una buena herramienta para calibrar la actividad litiásica del paciente [52][101][102]. El control (auto control) del pH urinario sirve para monitorizar el grado de alcalinización urinaria y por ende reforzar la adherencia al tratamiento alcalinizante [85]. Actualmente la determinación de cistina urinaria no se utiliza como seguimiento clínico de estos pacientes. En el estudio metabólico en orina de 24 horas el nivel de sodio urinario será reflejo del consumo de sal en la dieta, el nivel de urea refleja la ingesta proteica, la presencia de cilindruria y/o proteinuria el grado de afectación parenquimatosa y el nivel de potasio y citrato en orina como ayuda para calibrar la adherencia al tratamiento con citrato potásico. Así una densidad urinaria menor a 1010 nos indica una orina óptimamente diluida.

### Complicaciones

El paciente litiásico en general tiene un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal e hipertensión arterial que la población no litiásica, este riesgo es aún mayor en los pacientes cistinúricos [103][104].

El paciente cistinúrico suele tener menor calidad de vida que la población general. Al tratarse de una enfermedad crónica muchos pacientes abandonan el tratamiento por considerarlo poco efectivo o mal tolerado [105][106].

### Agradecimientos

Parte de este trabajo ha sido financiado por PI13/00121-R-FEDER y PI16/00267-R-FEDER del programa FIS del Instituto de Salud Carlos III a VN, SGR2017-191 de la Generalitat de Catalunya a VN. VN agradece el apoyo del programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

## TABLAS

Tipo de cistinuria	Modelo	Gen afectado	Proteína	Mutación	Fondo genético	Referencias
A	<i>Slc3a1</i> D140G (Pebles)	<i>Slc3a1</i>	rBAT	c.464A>G (D140G)	C3HeB/FeJ	Peters 2003 [20]
A	<i>Slc3a1</i> E383K	<i>Slc3a1</i>	rBAT	c.1232G>A (E383K)	12952/SvPasCrl	Livrozet 2014 [25]
A	<i>Slc3a1</i> -/-	<i>Slc3a1</i>	rBAT	Delección del exón 1	C57BL6-129/Svj	Zee 2017 [33]
B	<i>Slc7a9</i> -/- (Stones)	<i>Slc7a9</i>	b0,+AT	Delección de los exones 3-9	C57BL/6J-129P2/OlaHsd	Feliubadaló 2003 [21]
B	<i>Slc7a9</i> -/-	<i>Slc7a9</i>	b0,+AT	no detallado (KO mediante CRISPR/Cas9)	no detallado	Bal 2019 [23]
AB	<i>Slc3a1</i> D140G + <i>Slc7a9</i> , <i>Slc3a1</i> + <i>Slc7a9</i>	<i>Slc3a1</i> + <i>Slc7a9</i>	b0,+	c.464A>G (D140G)/Delección de los exones 3-9	C57BL/6J/C3HeB	Espino 2015 [15]

Tabla 1. Modelos de ratón para el estudio de cistinuria. Modificado a partir de Sahota 2019 [12].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rousaud F, Palacín M, Nunes V. Cistinuria. *Nefrología* 2003; 23(1), Supl 1: 52-59.
2. Rousaud F, Gracia S, Millán F, Rousaud A. Litogénesis de los cálculos de cistina. *Act Fund Puigvert* 2001; 20: 192-200.
3. Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, et al. Pathophysiology and treatment of cistinuria. *Nature reviews Nephrology* 2010; 6(7): 424-434. [PubMed]
4. Bertran J, Magagnin S, Werner A, Markovich D, Biber J, Testar X, Zorzano A, Kuhn LC, Palacin M, Murer H. Stimulation of system y(+)-like amino acid transport by the heavy chain of human 4F2 surface antigen in *Xenopus laevis* oocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992; 89(12): 5606-5610. [PubMed]
5. Chairoungdua A, Segawa H, Kim JY, Miyamoto K, Haga H, Fukui Y, Mizoguchi K, Ito H, Takeda E, Endou H, Kanai Y. Identification of an amino acid transporter associated with the cistinuria-related type II membrane glycoprotein. *J. Biol. Chem* 1999; 274 (41): 28845-28854. [PubMed]
6. Bröer S, Palacín M. The role of amino acid transporters in inherited and acquired diseases. *Biochem. J* 2011; 436(2):193-211. [PubMed]
7. Calonge MJ, Gasparini P, Chillarón J, Chillón M, Gallucci M, Rousaud F, Zelante L, Testar X, Dallapiccola B, Di Silverio F, Barceló P, Estivill X, Zorzano A, Nunes V, Palacín M. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat. Genet* 1994; 6 (4): 420-425. [PubMed]
8. Feliubadaló L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al (International Cystinuria Consortium). Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat. Genet* 1999; 23 (1): 52-57. [PubMed]
9. Feliubadaló L, Bisceglia L, Font M, Dello Strologo L, Beccia E, Arslan-Kirchner M, Steinmann B, Zelante L, Estivill X, Zorzano A, Palacin M, Gasparini P, Nunes V. Recombinant Families Locate the Gene for Non-Type I Cystinuria between Markers C13 and D19S587 on Chromosome 19q13.1. *Genomics* 1999; 60 (3): 362-365. [PubMed]

10. Purroy J, Bisceglia L, Calonge MJ, Zelante L, Testar X, Zorzano A, Estivill X, Palaci'n M, Nunes V, Gasparini P. Genomic Structure and Organization of the Human rBAT Gene (SLC3A1). *Genomics* 1996; 37 (2): 249-252.
11. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, Hussain M, Phillips AD, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum. Genet* 2017; 136 (6): 665-677. [Pubmed]
12. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. *Urolithiasis* 2019; 47 (1): 57-66. [Pubmed]
13. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, Ponzzone A, Gallucci M, Bisceglia L, Zelante L, Jimenez-Vidal M, Font M, Zorzano A, Rousaud F, Nunes V, Gasparini P, Palaci'n M, Rizzoni G. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J. Am. Soc. Nephrol* 2002; 13 (10): 2547-2553. [Pubmed]
14. Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Bisceglia L, di Perna M, de Sanctis L, F. Rousaud, Zelante L, Palaci'n M, Nunes V. New insights into cystinuria: 40 New mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J. Med. Genet* 2005; 42 (1): 58-68. [Pubmed]
15. Espino M, Font-Llitjós M, Vilches C, Salido E, Prat E, López de Heredia M, Palaci'n M, Nunes V. Digenic Inheritance in Cystinuria Mouse Model. *PLoS One* 2015; 10 (9): 0137277. [Pubmed]
16. Wong KA, Mein R, Wass M, Flinter F, Pardy C, Bultitude M, Thomas K. The genetic diversity of cystinuria in a UK population of patients. *BJU Int* 2015; 116 (1): 109-116. [Pubmed]
17. Martell HJ, Wong KA, Martin JF, Kassam Z, Thomas K, Wass MN. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine. *BMC Genomics* 2017; 18 (Suppl 5): 550. [Pubmed]
18. Nagamori S, Wiriyasermkul P, Guarch ME, Okuyama H, Nakagomi S, Tadagaki K, Nishinaka Y, Bodoy S, Takafuji K, Okuda S, Kurokawa J, Ohgaki R, Nunes V, Palaci'n M, Kanai Y. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2016; 113 (3): 775-780. [Pubmed]
19. Olschok K, Vester U, Lahme S, Kurth I, Eggermann T. No evidence for point mutations in the novel renal cystine transporter AGT1/SLC7A13 contributing to the etiology of cystinuria. *BMC Nephrol* 2018; 19 (1): 278. [Pubmed]
20. Peters T, Thaete C, Wolf S, Popp A, Sedlmeier R, Grosse J, Nehls MC, Russ A, Schlueter V. A mouse model for cystinuria type I. *Hum. Mol. Genet* 2003; 12 (17): 2109-2120. [Pubmed]
21. Feliubadaló L, Arbonés ML, Mañas S, Chillarón J, Visa J, Rodés M, Rousaud F, Zorzano A, Palaci'n M, Nunes V. Slc7a9-deficient mice develop cystinuria non-I and cystine urolithiasis. *Hum. Mol. Genet* 2003; 12 (17): 2097-2108. [Pubmed]
22. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens* 2013; 22 (4): 427-431. [Pubmed]
23. Bai Y, Tang Y, Han P, Wang J. Gene therapy for cystinuria. *Urolithiasis* 2019; 47 (3): 309-310. [Pubmed]
24. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J. Rare Dis* 2012; 7 (19). [Pubmed]

25. Livrozet M, Vandermeersch S, Mesnard L, Thioulouse E, Jaubert J, Boffa JJ, Haymann JP, Baud L, Bazin D, Daudon M, Letavernier E. An Animal Model of Type A Cystinuria Due to Spontaneous Mutation in 129S2/SvPasCrl Mice. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102700. [PubMed]
26. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin. Nephrol* 1984; 22 (6): 273-278. [PubMed]
27. Peces R, Sanchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 1991;57(4):421-423. [PubMed]
28. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Their SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N. Engl. J. Med* 1986; 315 (18): 1120-1123. [PubMed]
29. Woodard LE, Welch RC, Veach RA, Beckermann TM, Sha F, Weinman EJ, Ikizler TA, Tischfield JA, Sahota A, Wilson MH. Metabolic consequences of cystinuria. *BMC Nephrol* 2019; 20 (1): 1-9. [PubMed]
30. Daudon M, Dessombz A, Frochot V, Letavernier E, Haymann JP, Jungers P, Bazin D. Comprehensive morpho-constitutional analysis of urinary stones improves etiological diagnosis and therapeutic strategy of nephrolithiasis. *Comptes Rendus Chim* 2016; 19 (11-12): 1470-1491.
31. Font-Llitjós M, Feliubadaló L, Espino M, Clèries R, Mañas S, Frey IM, Puertas S, Colell G, Palomo S, Aranda J, Visa J, Palacín M, Nunes V. Slc7a9 knockout mouse is a good cystinuria model for antilithiasic pharmacological studies. *Am. J. Physiol. Physiol* 2007; 293 (3): F732-F740. [PubMed]
32. Sahota A, Parihar JS, Capaccione KM, Yang M, Noll K, Gordon D, Reimer D, Yang I, Buckley BT, Polunas M, Reuhl KR, Lewis MR, Ward MD, Goldfarb DS, Tischfield JA. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model. *Urology* 2014; 84 (5): 1249.e9-15. [PubMed]
33. Zee T, Bose N, Zee J, Beck JN, Yang S, Parihar J, Yang M, Damodar S, Hall D, O'Leary MN, Ramanathan A, Gerona RR, Killilea DW, Chi T, Tischfield J, Sahota A, Kahn A, Stoller ML, Kapahi P. a-Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. *Nat. Med* 2017; 23 (3): 288-290. [PubMed]
34. Yifan Z, Luwei X, Kai L, Liuhua Z, Yuzheng G, Ruipeng J. Protective effect of salvianolic acid B against oxidative injury associated with cystine stone formation. *Urolithiasis* 2019; 0 (0): 0. 2019 Feb 18. doi: 10.1007/s00240-019-01114-4. [PubMed]
35. ¿The Effect of Lipoic Acid Natural Supplement on Cystine Stone Formation.¿ Online.. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910531>. [PubMed]
36. ¿Use of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, to Increase Urine Dilution and Reduce Cystine Urolithiasis Among Patients With Homozygous Cystinuria: a Pilot Investigation.¿ Online.. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02538016>. [PubMed]
37. ¿Effect of Increasing Doses of Tiopronin on Cystine Capacity in Patients With Cystinuria.¿ Online.. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03663855>. [PubMed]
38. ¿Phase 2 Multi-Center, Dose Escalation Trial To Assess The Safety And Effectiveness Of Bucillamine On Urinary Cystine Excretion And Cystine Capacity In Patients With Cystinuria.¿ Online.. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942420>. [PubMed]
39. Masotti A, Laurenzi C, Boenzi S, Pastore A, Taranta A, Bellomo F, Muraca M, Dionisi-Vici C, Bertucci P, Dello Strologo L, Emma F. Gender-related effects on urine l-cystine metastability. *Amino Acids* 2014; 46 (2): 415-427. [PubMed]

40. Rosemberg LE, Downing S, Durant, JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence of three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; 46:365-369.
41. Rousaud F, Gràcia S, Palacín M, Nunes V, Millán F, Oliver A, Rousaud A. Cistinuria y litiasis renal de cistina. Estudio y enfoque terapéutico. *Arch Esp Urol* 2001; 54:989-996. [Pubmed]
42. Rousaud F, Palacín M, Nunes V. Cistinuria. *Nefrología* 2003; 23(supl 1):52-59. [Pubmed]
43. Chabrol B, Martens K, Meulemans S, Cano A, Jaeken J, Matthijs G, et al. Deletion of C2orf34, PREPL and SLC3A1 causes atypical hypotonia-cystinuria syndrome. *J Med Genet* 2008; 45(5): 314-318. [Pubmed]
44. Jaeken J, Martens K, Francois I, Eyskens F, Lecointre C, Derua R, et al. Deletion of PREPL a gene encoding a putative serine oligopeptidase in patients with hypotonia-cystinuria síndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 78(1): 38-51. [Pubmed]
45. Martens K, Heulens I, Meulemans S, Zaffanello M, Tilstra D, Hes FJ, et al. Global distribution of the most prevalent deletions causing hypotonia-cystinuria syndrome. *EJHG* 2007; 15(10):1029-1033. [Pubmed]
46. Amat S, Czerkiewicz I, Benoist JF, Eurin D, Fontanges M, Muller F. Isolated hyperechoic fetal colon before 36 weeks' gestation reveals cystinuria. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(5):543-547. [Pubmed]
47. Brasseur-Daudruy M, garel C, Brossard V, Broux F, Heckettswailer B, Eurin D. Hyper-echogenic colon: a prenatal sign of cystinuria? *Prenat Diagn* 2006; 26(13):1254-1255. [Pubmed]
48. Cobo Costa A, Luis yanes MI, Padilla Pérez AI, Alvarez de la Rosa M, García Nieto VM, Troyano Luque JM. Foetal hyper-echogenic colon as an early sign of cystinuria. *Nefrologia* 2011; 31(1):123-124. [Pubmed]
49. Hesse A, Kruse R, Geilenkeuser WJ, Schmidt M. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(3):298-303. [Pubmed]
50. Siener R, Buchholz N, Daudon M, Hess B, Knoll T, Osther PJ, et al. Quality Assessment of Urinary Stone Analysis: Results of a Multicenter Study of Laboratories in Europe. *PLoS One* 2016; 11(6):e0156606. [Pubmed]
51. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993; 7(3):1081-1104. [Pubmed]
52. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(Suppl 2):1479-1487. [Pubmed]
53. Tsay MY, Marshall JG, Josephson MW. Free amino acid analysis of untimed and 24-h urine samples compared. *Clin Chem* 1980; 26(13): 1804-1808. [Pubmed]
54. Venta R. Year-long validation study and reference values for urinary amino acids using a reversed-phase HPLC method. *Clin Chem* 2001;47(3): 575-583. [Pubmed]
55. Finocchiaro R, D'Eufemia P, Celli M, Zaccagnini M, Viozzi L, Troiani P y col. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incompleter recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. *Urological Research* 1998; 26(6). 401-405. [Pubmed]
56. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002;40(3):280-286. [Pubmed]

57. Poletti PA, P Laton A, Rutschmann OT, Schmidlin FR, Iselin CE, Becker CD. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinical suspected renal colic. *Am J Roentgenol* 2007;188(4):927-933. [Pubmed]
58. Torricelli FC, Marchini GS, De S, Yamacake KG, Monga M. Predicting urinary Stone composition based on single-energy noncontrast computed tomography: the challenge of cystine. *Urology* 2014;83(6):1258-1263. [Pubmed]
59. Smith-Bindman R. Ultrasonography vs CT for suspected nephrolithiasis. *The New England Journal of medicine* 2014;371(26):2531. [Pubmed]
60. Thiruchelvam N, Mostafid H, Ubhayakar G. Planning percutaneous nephrolithotomy using multidetector computed tomography urography, multiplanar reconstruction and three-dimensional reformatting. *BJU Int* 2005;95(9):1280-1284. [Pubmed]
61. Saravakos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology* 2014;83(4):693-699. [Pubmed]
62. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. How should patients with cystine Stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? *Urolithiasis* 2016;44(1):65-76.
63. Moore SL, Somani BK, Cook P. Journey of a cystinuric patient with a long-term follow-up from a medical stone clinic: necessity to be a SaFER (stone and fragments entirely removed). *Urolithiasis* 2019;47(2):165-170. [Pubmed]
64. Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC Jr. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urological Research* 2007; 35(6):319-324. [Pubmed]
65. William JC Jr, Saw KC, Paterson RF, Hatt EK, McAteer JA, Lingeman JE. Variability of renal Stone fragility in shock wave lithotripsy. *Urology* 2003; 61(6):1092-1096. [Pubmed]
66. Ringden I, Tiselius HG. Composition and clinically determined hardness of urinary tract stones. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41(4):316-323. [Pubmed]
67. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, Kural AR, de la Rosette JJ. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol* 2010;24(6):923-930. [Pubmed]
68. Thomas K, Wong K, Withington J, Bultitude M, Doherty A. Cystinuria- a urologist's perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11(5):270-277. [Pubmed]
69. Varda BK, Johnson EK, Johnson KL, Rosoklija I, Baum MA, Nelson CP. Imaging and surgical utilization for pediatric cystinuria patients: A single-institution cohort study. *J Pediatr Urol* 2016;12(2):106-107.
70. Cohen J, Cohen S, Grasso M. Ureteropyeloscopic treatment of large, complex intrarenal and proximal ureteral calculi. *BJU Int* 2013;111(3 Pt B):E 127-131. [Pubmed]
71. Granpule AP, Bhattu AS, Desai M. PCNL in the twenty-first century: role of Microperc, Miniperc and Ultraminiperc. *World J Urol* 2015;33(2):235-240. [Pubmed]
72. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 2010;20(2):169-173. [Pubmed]
73. Bouzidi H, Daudon M. Cystinuria: from diagnosis to follow-up. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(5):473-481. [Pubmed]
74. van Hoeve K, Vermeersch P, Regal L, Levtchenko E. Necessity of fractioned urine collection for



- monitoring patients with cystinuria. *Clin Chem* 2011;57(5):780-781. [Pubmed]
75. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long term results. *J Urol* 2000;163(5):1419-1423. [Pubmed]
76. Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; 315(18): 1120-1123. [Pubmed]
77. Norman RW, Manette WA. Dietary restriction of sodium as a means of reducing urinary cystine. *J Urol* 1990;143(6): 1193-1195. [Pubmed]
78. Rodriguez LM, Santos F, Malaga S, Martinez V. Effect of a low sodium diet on urinary elimination of cystine in cystinuric children. *Nephron* 1995;71(4):416-418. [Pubmed]
79. Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984;22(6):273-278. [Pubmed]
80. Fjellsted E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of the urine in homozygous cystinuria. *Urological research* 2001;29(5):295-302. [Pubmed]
81. Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pack CY. Contrasting affects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of Stone-forming salts. *Kidney Int* 1983;24(3):348-352. [Pubmed]
82. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michels MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):19-24. [Pubmed]
83. Prot-Bertoye C, Lebbah S, daudon M, Tostivint I, Jais JP, Lillo-Le Louet A et al. Adverse effects of currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: Results from a French series of 442 patients. *BJU Int* 2019. "\*\*\*\*\*"
84. Sterrett SP, Penniston KL, Wolf JS jr, Nakada SY. Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. *Urology* 2008;72(2):278-281. [Pubmed]
85. Angerri O, Rousaud F, Gràcia S, Emiliani E, Kanashiro A, Sanchez-Martín F, Millán F, Palou J, Cuñé J. Entering to 2.0 cystinuric management: Medical digital solution to monitor and control urinary pH. P-159. EULIS. Milan. 2019. [Pubmed]
86. Crawhall JC, Scowen EF, Watts RW. Effect of penicillamine on cystinuria. *Br Med J* 1963;1(5330):588-590. [Pubmed]
87. Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and Young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatric Nephrology* 2007;22(11):1869-1873. [Pubmed]
88. DeBerardinis RJ, Coughlin CR, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008;180(6):2620-2623. [Pubmed]
89. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 1986;136(5):1003-1008. [Pubmed]
90. Tasic V, Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, Sahpazova E, Gucev Z. Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria. *Eur J Pediatr* 2011;170(2):247-249. [Pubmed]
91. Lindell A, Denneberg T, Enestrom S, Fich C, Skogh T. Membranous glomerulonephritis induced by 2-

- mercaptopropionylglycine (2-MPG). *Clin Nephrol* 1990;34(3):108-115. [Pubmed]
92. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic síndrome. *Eur J Intern* 2006;17(5):343-348. [Pubmed]
93. Jaffe IA. Adverse effects profile of sulfhydryl compounds in man. *Am J Med* 1986;80(3):471-476. [Pubmed]
94. Rumsby PC, Shewpherd DM. The effect of penicillamine on vitamin B6 function in man. *Biochem Pharmacol* 1981;30(22):3051-3053.
95. Sloan JA, Izzo JL. Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 1987;147:1409-1412. [Pubmed]
96. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995;154:164-166. [Pubmed]
97. Mohammadi M, Shohani A, Khorami H, Nouri Mahdavi K, IzadPahani MH, Alizadeh F y cols. The effect of selenium supplementation on cystine cristal volumen in patients with cystinuria. *Biomedicine(Taipei)* 2018;8(4):26. [Pubmed]
98. Rimer JD, An Z, Zhu Z, Lee MH, Goldfarb DS, Wesson JA y cols. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science* 2010;330(6002):337-341. [Pubmed]
99. Hu L, Yang Y, Aloysius H, Albanyan H, Yang M, Liang JJ y cols. I-Cystine diamides as I-Cystine crystallization inhibitors for cystinuria. *J Med Chem* 2016;59(15):7293-7298. [Pubmed]
100. Yang Y, Albanyan H, Lee S, Aloysius H, Liang JJ, Kholodovych V y cols. Design, synthesis and evaluation of I-cystine crystallization inhibitors for cystinuria. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28(8):1303-1308. [Pubmed]
101. Wong KA, Pardy C, Pillay S, Athanasiou T, Rottenberg G, Bultitude M y cols. Can the presence of crystalluria predict stone formation in patients with cystinuria?. *J Endourol* 2016;30(5):609-614. [Pubmed]
102. Daudon M, Cohen-Solal F, Barbey F, Gagnadoux MF, Knebelmann B, Jungers P. Cystine crystal volume determination: a useful tool in the management of cystinuric patients. *Urol Res* 2003;31(3):207-211. [Pubmed]
103. Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *CJASN* 2009;4(4):804-811. [Pubmed]
104. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int* 2006;97(6):1285-1290. [Pubmed]
105. Parr JM, Desai D, Winkle D. Natural history and quality of life in patients with cystine urolithiasis: a single centre study. *BJU Int* 2015;116 (suppl 3):31-35. [Pubmed]
106. Modersitzki F, Pizzi L, Grasso M, Goldfarb DS. Health-related quality of life (HRQoL) in cystine compared with non-cystine stone formers. *Urolithiasis* 2014;42(1):53-60. [Pubmed]
-