

J.M. Val Sánchez de León, J. Vaquerizo Madrid, J. Sánchez Alarcón\*, J. Remón Alvarez-Arenas\*\*, V. Ruiz García\*\*, J.J. Cardesa García

An Esp Pediatr 1997;46:71-72.

Introducción

La cistationina es un producto intermediario en el metabolismo de la metionina. Proveniente de la unión de homocisteína con serina, la acción de la gammacistationasa sobre ella da lugar a cisteína y homoserina. Esta última se convertirá posteriormente en ácido alfa-cetobutírico. La gammacistationasa es una enzima que necesita como cofactor la vitamina B<sub>6</sub> (Fig. 1).

El déficit de actividad de la gammacistationasa produce un aumento de cistationina y de sus metabolitos tanto en sangre como en orina, aunque debido al gran aclaramiento renal de esta sustancia, es en orina donde mayores concentraciones se detectan. Este déficit es el causante de la cistationinuria primaria<sup>(1)</sup>.

En el screening de errores congénitos del metabolismo (ECM) que se realiza sistemáticamente a todos los recién nacidos en nuestra región mediante recogida de orina y sangre en muestra seca (técnica de cromatografía de capa fina en capas de celulosa de 10 x 20 cm. de Merck) y posterior cuantificación con el autoanализador de aminoácidos Beckman system 6300 por cromatografía de intercambio iónico, se han recogido algunos casos de cistationinuria. Se presentan a continuación dos familias con más de un miembro afecto de cistationinuria y a los que se ha procedido a un seguimiento a largo plazo.

**Familia 1:** Niña de 2 años de edad en la que el screening de ECM mostró una moderada cistationinuria al nacimiento, confirmada en controles posteriores. Tanto en el padre como en un hermano la determinación de aminoácidos resultó normal, pero no así en la madre, donde se constató una cistationinuria persistente (Fig. 2). Durante todo el seguimiento clínico y bioquímico a los que fueron sometidas madre e hija, ambas han permanecido asintomáticas salvo un episodio de cólico renal que sufrió la madre. La evolución somatométrica de la niña ha sido normal. A ésta se le administró vitamina B<sub>6</sub> a dosis de 150 mg/24 horas vía oral tras la primera determinación de cistationina, mostrando una eliminación de aminoácidos en orina completamente normal en diversos controles posteriores al tratamiento. Tras suprimir la administración

Cistationinuria: Seguimiento clínico y bioquímico de dos familias

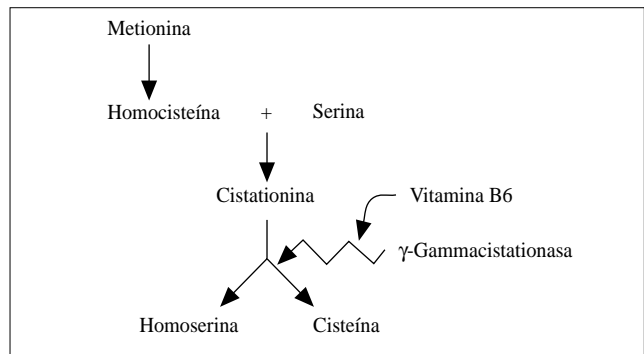


Figura 1. Metabolismo de la metionina.

de piridoxina, presentó una cistationinuria de nuevo elevada (31,63 mg/dl) a los 8 meses de la supresión, a pesar de su bienestar clínico. La madre ha tenido valores entre 3,83 y 6,67 mg/dl en las diversas determinaciones que se le realizaron, presentando en una ocasión un valor normal de cistationina en orina (<1,2 mg/dl en adultos, según el rango de referencia de nuestro laboratorio).

**Familia 2:** Se trata de dos hermanos, una mujer y un varón de 9 y 3 años respectivamente, con cistationinuria persistente, cuyos padres han presentado siempre una eliminación de aminoácidos normal. El niño no ha tenido clínica relacionada con su trastorno metabólico en ningún momento, padeciendo la niña una epilepsia actualmente en tratamiento y controlada con ácido valproico y vigabatrina. Además presenta un moderado retraso mental y trastornos del habla (tartamudeo). Está en tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> (150 mg/día v.o.) desde pocos días después de nacer. En los diversos controles bioquímicos realizados a ambos hermanos (Fig. 3), el niño presentó una importante cistationinuria en la primera determinación, de 63,1 mg/dl, habiéndose estabilizado ésta posteriormente en valores alrededor de 10 mg/dl. La hermana ha presentado cifras entre 5 y 10 mg/dl desde su nacimiento.

Discusión

Existen diversas situaciones en las que podemos encontrar con una significativa excreción de cistationina en orina. En el hígado del feto y en algunos recién nacidos sanos la actividad de la cistationasa es mínima o nula, y por ello se puede detectar una cistationinuria discreta y transitoria en niños, principalmente prematuros, que puede durar hasta los 3 meses de vida<sup>(1)</sup>. También puede existir una cistationinuria significativa en déficits de vitamina B<sub>6</sub>,

Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. \*Servicio de Laboratorio. Unidad de Enfermedades Metabólicas. \*\*Unidad de Prevención de Minusvalías. Consejería de Bienestar Social. Junta de Extremadura. Hospital Materno-Infantil Universitario Infanta Cristina. Badajoz.  
Correspondencia: Julián Vaquerizo Madrid. Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. C./ Damián Téllez Lafuente s/n. 06010-Badajoz  
Recibido: Febrero 1996  
Aceptado: Agosto 1996

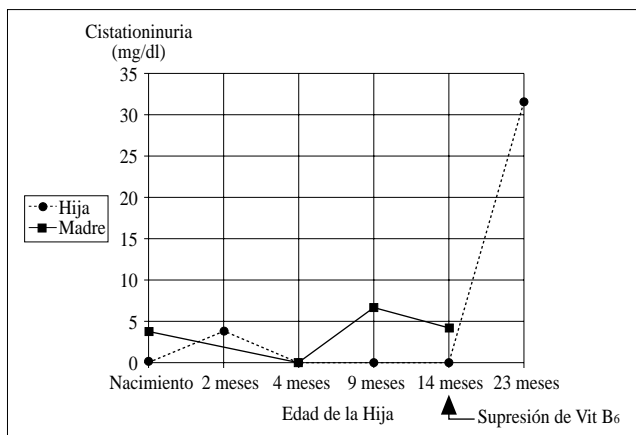


Figura 2. Familia 1: Seguimiento bioquímico.

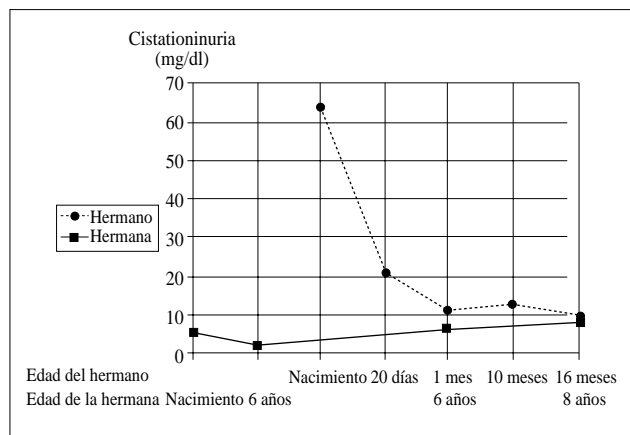


Figura 3. Familia 2: Seguimiento bioquímico.

en la tirotoxicosis, en algunas hepatopatías, ocasionalmente en defectos cromosómicos como la trisomía 21 y como marcador de tumores como el neuroblastoma, hepatoblastoma, y ganglioblastoma<sup>(1-3)</sup>.

La cistationinuria primaria está producida por el déficit de gammacistationasa, que se hereda con carácter autosómico recesivo. Esta enfermedad tiene una incidencia que varía mucho según los distintos autores, oscilando alrededor de 1:70.000 - 1:333.000<sup>(1)</sup>. No existe un cuadro clínico constante en esta patología, habiéndose descrito en personas asintomáticas, lo que sugeriría que el déficit no tiene significación clínica. También se han descrito como cuadros asociados a esta patología la encefalopatía metabólica (con sintomatología de convulsiones, retraso mental, ...), litiasis renal y otros.

En personas sanas no se detecta cistationina en sangre, pues se elimina rápidamente por la orina. En este déficit metabólico suele existir una cistationinemia ligera a moderada con una marcada cistationinuria. En orina pueden estar presentes además metabolitos de la cistationina, principalmente la N-acetilcisteína<sup>(4)</sup>. En casos dudosos se puede recurrir para el diagnóstico a la prueba de sobrecarga con L-metionina (0,1 g/Kg.), que produce un aumento de cistationina tanto en sangre como en orina, más marcado en homocigotos<sup>(5)</sup>. El diagnóstico puede ser confirmado mediante la cuantificación de la actividad de la gammacistationasa en una muestra de hígado o en cultivos de linfocitos o fibroblastos.

Normalmente, y aunque su efecto beneficioso no está totalmente demostrado, existe una buena respuesta a la administración de vitamina B<sub>6</sub>, a dosis que oscilan entre 100 y 400 mg/día, la cual disminuye la concentración de cistationina en orina y en algunos casos puede llegar a controlar las convulsiones y mejorar el retraso psicomotor<sup>(1,5)</sup>. En una de nuestras observaciones (familia 1) se demostró claramente que el tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> consiguió normalizar la excreción urinaria de cistationina, volviendo a aumentar ésta notablemente al suprimir el tratamiento. En otro de los pacientes (familia 2), se mantuvo la eliminación de cistationina en concentraciones muy bajas.

Tres de los cuatro casos con cistationinuria que se describen han sido hallazgos casuales al realizar pruebas de despistaje. Esos

mismos tres casos no han tenido ninguna alteración achacable al trastorno metabólico, por lo que podría pensarse que la asociación de la epilepsia y el retraso mental que presenta uno de nuestros pacientes y su alteración metabólica podría ser fortuita. Por otra parte, si suponemos la sintomatología como secundaria al proceso metabólico, tal repercusión clínica no dependería de la concentración del aminoácido eliminado por orina.

Esta casuística, pequeña pero significativa, representa una muestra del conjunto de casos de cistationinuria que controlamos en nuestro centro y, como con otras patologías, nos incita a algunas reflexiones. Por un lado la necesidad de promover el screening de aminoacidopatías en muestra seca de orina a todos los recién nacidos para detectar precozmente los portadores, iniciar el tratamiento lo antes posible en los casos que lo requieran y poder realizar un seguimiento a largo plazo de todos los niños con este tipo de alteraciones metabólicas. Por otro, debemos plantearnos que estamos ante fenotipos bioquímicos de escasa o nula expresividad clínica cuyo seguimiento desvelará algunas incógnitas del metabolismo. Por último, no podemos olvidar que aunque la cistationinuria puede ser un hallazgo casual y sin trascendencia clínica, siempre hay que descartar un proceso maligno como el neuroblastoma, ya que se trata de un marcador frecuente y altamente específico de este tumor<sup>(3)</sup>.

## Bibliografía

- Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th. ed. New York : McGraw-Hill, 1995; págs. 1279-1327.
- Hestnes A, Borud O, Lunde H, Gjessing L. Cystathioninuria in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1989;**33**:261-265
- Klein CE, Roberts B, Holcenberg J, Glode LM. Cystathionine metabolism in neuroblastoma. *Cancer* 1988;**62**:291-298
- Okada T, Takechi T, Wakiguchi H, Kurashige T, Sugahara k, Kodama H. Identification of new cystathionine mono-oxo acids, S-(3-oxo-3-carboxy-n-propyl) cysteine and S-(2-oxo-2-carboxyethyl) homocysteine, in the urine of a patient with cystathioninuria. *Arch Biochem Biophys* 1993;**305**:385-391.
- Bravo M, Escribano MD, Alonso A, Alonso JR. Cistationinuria congénita B<sub>6</sub> dependiente. *An Esp Pediatr* 1993;**39**:260-264