

## EDITORIAL

# Cistinuria humana. Perspectivas actuales sobre una vieja enfermedad

**F. Rousaud**

Fundación Puigvert, Barcelona.

La cistinuria humana es una tubulopatía hereditaria, en la que está afectado el transporte de ciertos aminoácidos y que involucra simultáneamente al epitelio intestinal. De hecho es la enfermedad hereditaria más frecuente de las que afecta al transporte de aminoácidos; siendo su única manifestación clínica, la litiasis renal de cistina, la más infrecuente de las litiasis.

El enfoque médico de la enfermedad ha seguido históricamente caminos divergentes y progresivos y ha obligado a urólogos, nefrólogos y más recientemente a genetistas y biólogos moleculares a unir sus esfuerzos para una causa común, desgraciadamente aún no resulta, que es en definitiva el logro de una terapéutica médica realmente eficaz, sin efectos secundarios y en última instancia la terapia génica.

Las características fenotípicas de la cistinuria humana hacen de ésta una enfermedad esquiva. No todos los cistinúricos manifestarán clínicamente la enfermedad (litiasis renal); si lo hacen no en todas las ocasiones va a existir la posibilidad de analizar la composición del cálculo expulsado espontáneamente o extraído por cirugía, de la misma manera que en ningún centro nefro-urológico determinan sistemáticamente a todo paciente litiasico estándar un test de Brandt o una cistina urinaria; si se realiza el análisis cristalográfico del cálculo, no siempre su composición será de cistina; y por último, y como ya he comentado, la litiasis cistínica es de largo, la más infrecuente de las litiasis.

Todo ello hace que la cistinuria humana se comporte como un iceberg, lo que se objetiva es sólo una mínima parte de una latente realidad; hay muchos cistinúricos o portadores de la enfermedad no

diagnosticados que desconocen su condición de homocigosis o heterocigosis de una patología genética transmisible.

En 1993 aún no se conocía el gen causante ni la ubicación del locus de la enfermedad en el genoma humano.

En 1994, después de varios años de investigación, nuestro grupo de estudio de la cistinuria de Barcelona en colaboración con un grupo de Foglia (Italia), describe y caracteriza por primera vez el gen rBAT (related b<sup>0+</sup> amino acid transport) como causante de cistinuria humana; posteriormente y de forma concomitante con otro grupo de investigación ubicamos el locus de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma 2, concretamente en la banda 2p16.3<sup>2,3</sup>; y más recientemente hemos demostrado, en contra de lo que se creía, que la cistinuria no es una enfermedad monogénica sino que presenta heterogeneidad genética<sup>4,5</sup>.

Pero aún después de haber dado éste paso de gigante el la evolutividad histórico-genética de la enfermedad, siguen existiendo grandes dudas sobre que factor o factores aún desconocidos influyen sobre la evolución clínica de los pacientes afectados<sup>6</sup>.

Vamos a ser prácticos, lo que al nefrólogo clínico o urólogo le urge ante un paciente cistinúrico es por una parte prevenir la formación de litiasis y por otra resolver las complicaciones clínicas derivadas de la presencia de cálculos en el riñón o vía urinaria. La actitud urológica es pues habitualmente «transversal» y va a servir para solucionar un problema puntual utilizando métodos intervencionistas como la cirugía abierta, la cirugía endoscópica, la litotricia extracorpórea por ondas de choque y en algunos casos la instilación «*in situ*» de sustancias litolíticas como la N-acetil-cisteína. La actitud nefrológica es distinta y seguirá una orientación «longitudinal», en éste sentido el objetivo final será lograr la disminución y el mantenimiento de unos niveles bajos de cistina en orina ya sea incrementando el volumen urinario, disminuyendo la excreción renal de cistina, aumentando la solubilidad urinaria de la misma o

Correspondencia:

Dr. Ferran Rousaud. Servicio Nefrología.  
IUNA. Fundación Puigvert  
C/ Cartagena, 340-350  
08025-BARCELONA

promoviendo la reabsorción tubular proximal del aminoácido. Para ello disponemos de un pequeño arsenal terapéutico rico en problemas de manejo y con poca adherencia por parte del paciente como la hidratación oral importante y mantenida a lo largo de las 24 horas; con efectos secundarios como la D-penicilamina y alfa-mercaptopropionilglicina y poco utilizados o ensayados como la L-glutamina, vitamina C, el captopril y la dieta asódica<sup>7</sup>.

Aún a pesar de conseguir los objetivos terapéuticos expuestos, la realidad es desesperanzadora y plantea diversos interrogantes:

1) pacientes cistinúricos con niveles urinarios de cistina poco elevados presentan una actividad litiásica importante y mantenida en el tiempo;

2) pacientes con un índice de excreción urinaria de cistina muy por encima de los valores normales permanecen asintomáticos o con un índice de actividad litiásica escasa y estabilizada;

3) la disminución terapéutica de los niveles de cistina en orina no frena en muchos casos la actividad litiásica del paciente;

4) la fenotipación de familias de cistinúricos nos ha demostrado en muchas ocasiones la presencia de hermanos del probando con cistinuria bioquímica pero clínicamente silentes;

5) los mismos estudios familiares han mostrado la presencia en la generación posterior al probando (hijos o sobrinos) de sujetos con alteración bioquímica parcial del tipo lisinuria aislada o bien lisin-orniturias sin clínica alguna, sugeridor quizá de una transmisión parcial del defecto de transporte.

Todas éstas observaciones nos conducen a pensar en que uno o varios factores aún no catalogados influyen en la evolutividad fenotípica del probando y su familia. Pero la realidad nos hace replantear otras cuestiones tan básicas como la propia definición de la enfermedad. La mayoría de autores han conceptualizado fenotípicamente la enfermedad utilizando los parámetros de hiperexcreción urinaria de aminoácidos básicos y cistina, defecto en el transporte de membrana y presencia de litiasis renal; pero tal como hemos comentado, no todos los pacientes cistinúricos desarrollarán cálculos renales, por lo tanto, si ésta es la única manifestación clínica demostrada hasta el momento cabría plantearse si la cistinuria bioquímica, es decir aquella que sólo presenta como dato objetivable una hiperaminoaciduria de aminoácidos básicos y de cistina, es realmente una enfermedad, o como dice Scriver no es al menos una enfermedad del tracto urinario<sup>8</sup>.

Toda ésta reflexión nos conduce a otros interrogantes aún más preocupantes: ¿es lícito tratar, de forma preventiva al paciente cistinúrico sin litiasis?, ¿existe algún parámetro que nos indique si ese paciente cistinúrico desarrollará en algún momento li-

tiasis renal?, todas éstas cuestiones restán aún por resolver, aunque probablemente un cuidadoso análisis del fenotipo-genotipo de muchas familias afectas y con la tecnología de que disponemos podrá, darnos alguna luz sobre las cuestiones planteadas.

Sabemos ya que el gen rBAT presenta ligamiento homogéneo con el fenotipo I de Rosemberg pero no con los tipos II y III; que en el tipo I está involucrado un transporte de alta afinidad que afecta al riñón e intestino y creemos que al menos en el tipo III podría estar involucrado un transporte de baja afinidad en el que participaría exclusivamente el riñón. Posiblemente ésta presumible diversidad genética nos de la explicación a nuestras dudas; aún que no debemos olvidar otros factores de tipo metabólico, origen geográfico, hábitos alimenticios etc...

A mi entender existen varios métodos para lograr ampliar al máximo el estudio de ésta enfermedad en nuestro país. En primer lugar programas de screening neonatal utilizando métodos sencillos como el test de Brandt, lo cual permitiría la detección de futuros homocigotos, el estudio en retrospectiva de su familia para la catalogación de los portadores, su fenotipación y por supuesto el seguimiento evolutivo. Con el conocimiento del lugar originario de nacimiento del probando y sus progenitores se lograría crear un mapa geográfico de las regiones con mayor prevalencia de la enfermedad así como un mapeo de las fugas mutacionales. Otro método sería a través de un grupo de estudio sobre la cistinuria humana que, como el nuestro, centralice los datos fenotípicos del paciente y su familia y realice simultáneamente el estudio genotípico ya sea a través de muestras de sangre de los sujetos a estudio o bien con líneas celulares inmortalizadas (líneas linfoblásticas) de los mismos. Es evidente que para lograr éste objetivo es necesario estudiar y catalogar un número elevado de pacientes.

Que razón tenía Scriver, cuando afirmaba que incluso con el conocimiento exacto del sistema de transporte afectado en la cistinuria, con el clonaje del gen y la localización cromosómica del locus de la enfermedad en el genoma e incluso con la detección, con la tecnología del DNA recombinante, de mutaciones específicas, no sería suficiente para explicar todas las variables que pueden llegar a influir en la evolución clínica de la enfermedad.

### Agradecimientos

Esta línea de investigación ha sido posible llevarla a cabo gracias a un esfuerzo multidisciplinar en el que han participado de forma directa los siguientes investigadores:

M.J. Calonge, J. Purroy, M. Chillón, V. Volpini, V. Nunes y X. Estivill, del Departament de Genética

Molecular (IRO). Hospital Duran i Reynals. L Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

M.J Calonge, J Chillarón, X. Testar, A. Zorzano y M. Palacín, del Departament de Bioquímica i Fisiologia. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

P. Barceló y A. Rousaud, del Servicio de Nefrología y Urología. IUNA. Fundación Puigvert. Barcelona.

L. Bisceglia, L. Zelante, B. Dallapiccola y P. Gasparin, del Servizio di Genetica Medica, IRCCS-Ospedale «CSS», San Giovanni Rotondo. Foglia. Italia.

M. Gallucci y F. di Silverio, del Dipartimento di Urologia, Universita «La Sapienza». Roma. Italia.

L. de Sanctis y A. Ponzzone del Istituto di Clinica Pediatrica. Universita degli Studi di Torino. Italia.

E. Beccia. Division di Urologia. IRCCS-Ospedale «CSS». San Giovanni Rotondo. Foglia. Italia.

#### Bibliografía

1. 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. *Nature Genet* 6:420-426, 1994.
2. Calonge MJ, Nadal M, Calvano S, Testar X, Zelante L, Zorzano A, Estivill X, Gasparini P, Palacín M, Nunes V: Assignment of the gene responsible for cystinuria (rBAT) and of markers d2s119 and d2s177 to 2p16 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 95:633-636, 1995.
3. Pras E, Arber N, Aksentijevich I, Katz G, Shapiro J, Prosen L, Gruber L y cols.: Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nature Genet* 6:415-419, 1994.
4. Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, Rousaud F, de Sanctis L, Beccia E, Zelante L, Testar X, Zorzano A, Estivill X, Gasparini P, Nunes V, Palacín M: Genetic heterogeneity in cystinuria: the rBAT gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 (en prensa).
5. Gasparini P, Calonge MT, Bisceglia L, Purroy J, de Sanctis L, Notarangelo A, Rousaud F, Gallucci M, Testar X, Ponzzone A, Estivill X, Zorzano A, Palacín M, Nunes V, Zelante L: Molecular genetics of cystinuria: identification of 4 new mutations and of 7 new polymorphisms. Evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995 (en prensa).
6. Rousaud F, Nunes V, Barceló P, Palacín M: Implicaciones clínico-diagnósticas y avances sobre la genética y biología molecular de la cistinuria humana. *Sedyt* 16:1-7, 1995
7. Rousaud F, Rousaud A, Barceló P: Manejo médico del paciente cistinúrico. *Rev Port Nefrol Hipert* 8:289-299, 1994.
8. Scriver CR: Cystinuria. *N Engl J Med* 315:1155-1157, 1986.