

Introducción	2
Hechos sobre la cistinosis	2
¿Qué es la cistinosis?	2
¿Qué es la cistina?	2
¿Cuál es la causa de la cistinosis?	2
¿Cómo ha adquirido mi hijo este problema?	3
¿Cómo se produce?	4
¿Cuáles son los síntomas?	5
¿Cuál es el tratamiento para la cistinosis?	5
Cumplimiento del Tratamiento	9
Problemas especiales durante la adolescencia	11
¿Se dispone de detección prenatal?	13
¿Cuáles son los posibles avances futuros?	13
Glosario de términos	13
Direcciones útiles	15

Introducción

La información contenida en este folleto está diseñada para ayudar a los pacientes con cistinosis, a sus familias y a los profesionales sanitarios a conocer mejor este problema y su tratamiento

Podrá leer a su ritmo y luego escribir cualquier pregunta importante que desee hacer a un médico especialista o a un dietista.

Hechos sobre la cistinosis

¿Qué es la cistinosis?

La cistinosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una acumulación anormal del aminoácido cistina en diversos órganos del cuerpo, como los riñones, los ojos, los músculos, el páncreas y el cerebro. Hay diferentes órganos afectados en las diferentes edades.

¿Qué es la cistina?

La cistina es un aminoácido. Los aminoácidos son sustancias orgánicas que cuando se juntan, forman proteínas, que son esenciales para la vida. Las proteínas tienen que metabolizarse o degradarse en estructuras especiales dentro de los cuerpos celulares, denominadas lisosomas. Los diferentes aminoácidos consecuencia de la degradación de las proteínas pueden usarse de nuevo en el organismo, pero deben transportarse fuera de los lisosomas.

¿Cuál es la causa de la cistinosis?

La cistinosis se produce cuando su sistema de transporte no puede llevarse la cistina, dejando así que se acumule dentro de los lisosomas. La cistina que se va acumulando forma cristales que impiden a las

células funcionar normalmente. El contenido de cistina en las células cistinóticas es un promedio de 50-100 veces el valor normal.

¿Cómo ha adquirido mi hijo este problema?

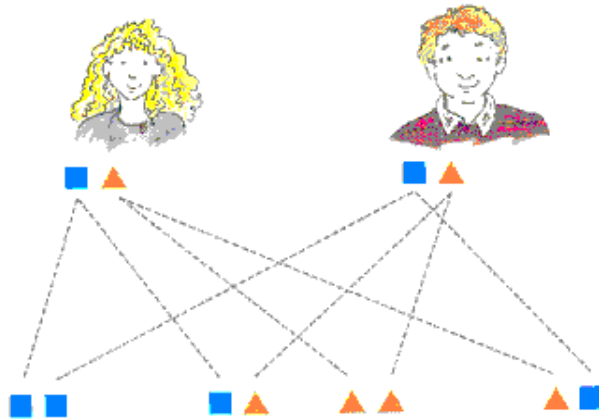
La cistinosis es un trastorno genético recesivo. Esto significa que no se produce por nada que pueda haber ocurrido durante el embarazo, ni es una enfermedad infecciosa ni contagiosa. Los trastornos genéticos son hereditarios y ahora se describirá la manera en la que su hijo puede haber desarrollado el trastorno.

Si el gen se hereda tanto de la madre como del padre, se denomina autosómico recesivo.

Cada persona tiene más de 30.000 genes, entre los cuales se estima que hay un defecto en aproximadamente siete de ellos. Si por accidente usted y su pareja tienen ambos el mismo defecto genético (en este caso, para la cistinosis), cada vez que se quede embarazada, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que su hijo nazca con cistinosis. El riesgo de verse afectado es el mismo para niñas y niños. La frecuencia de esta enfermedad es muy baja: 1 de cada 160.000 a 200.000 nacimientos.

¿Cómo se produce?

El diagrama le muestra cómo sucede:



En este diagrama, tanto la madre como el padre son portadores del mismo defecto genético (triángulo naranja). Cada vez que la madre se queda embarazada, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que el niño herede el defecto genético tanto de la madre como del padre y el niño nacerá con cistinosis.

- ■ = Niño no afectado y no portador del error genético
- ▲ = Niño no afectado. Portador del error genético
- ▲ ▲ = Niño que tiene la enfermedad
- ▲ ■ = Niño no afectado. Portador del error genético

Cuando se concibe un niño, no hay forma de predecir qué espermatozoide y qué óvulo se unirán para generar el niño. En el momento de la concepción, un óvulo de la madre y un espermatozoide del padre se juntan para desarrollar el feto.

Dentro del núcleo de cada célula del óvulo y el espermatozoide, la información registrada en el ADN se almacena en filamentos denominados cromosomas. Esta información es la responsable (predice) del color de los ojos y el pelo del niño, etc. y también transportará el defecto (cualquier información) relacionado con las enfermedades genéticas.

¿Cuáles son los síntomas?

Hay tres formas clínicas de cistinosis. La cistinosis infantil (o nefropática); la cistinosis de inicio tardío y la cistinosis benigna. La última forma no produce daño renal. La cistinosis infantil y la de aparición tardía difieren en la edad de aparición de los primeros síntomas y en la rapidez de la evolución clínica. La cistinosis infantil suele diagnosticarse entre los 6 y los 18 meses de edad, con síntomas de sed y sudoración excesivas, falta de medro, raquitismo y episodios de deshidratación. Estos hallazgos se producen por un trastorno denominado tubulopatía renal o síndrome de Fanconi. Como consecuencia importante, se pierden nutrientes y minerales en la orina. Los niños con cistinosis también tienen cristales en los ojos (después de un año de edad), que pueden producir fotosensibilidad. También tienen un nivel elevado de cistina en sus leucocitos sin que esto produzca ningún efecto adverso, pero que permite comprobar el diagnóstico. Sin tratamiento específico, los niños con cistinosis desarrollan insuficiencia renal terminal, esto es, pierden su función renal, habitualmente entre los 6 y los 12 años.

Si los pacientes con cistinosis reciben un trasplante renal y alcanzan la edad adulta, su nuevo riñón no se verá afectado por la enfermedad. Sin embargo, sin tratamiento con cisteamina (véase la sección sobre tratamiento específico), pueden desarrollar complicaciones en otros órganos debido a la acumulación continuada de cistina en el cuerpo. Entre estas complicaciones pueden estar pérdida de masa muscular, dificultades para tragar, diabetes e hipotiroidismo. Sin embargo, no todos los pacientes desarrollan estos problemas.

¿Cuál es el tratamiento para la cistinosis?

A menudo, son necesarios períodos de estancia hospitalaria al inicio del tratamiento, para equilibrar correctamente los distintos fármacos.

Posteriormente, las estancias hospitalarias rara vez son necesarias, la vigilancia se asegura con las visitas de los pacientes, primero cada 1 ó 2 meses y luego de 3 a 4 veces al año.

Los niños deben llevar una vida normal, con los inconvenientes de tomar los medicamentos varias veces al día.

Tratamiento sintomático

Los riñones de los niños con cistinosis no son capaces de concentrar la orina y permiten que se excreten en la orina cantidades importantes de sodio, potasio, fósforo, bicarbonato y sustancias como la carnitina. El tratamiento de los síntomas compensa estas pérdidas urinarias.

No todos los niños son iguales y pueden presentar o no los siguientes síntomas. Su médico adaptará en consecuencia el tratamiento sintomático.

- Los niños necesitan beber grandes cantidades de agua, porque se pierden de 2 a 3 litros de agua en la orina cada día. Esto explica por qué los niños tienen sed día y noche. Cuando un niño es demasiado pequeño para beber por sí mismo, debe darse agua cada hora durante el día y cada 2-3 horas por la noche. En cuanto el niño alcanza los 8-10 meses, se acostumbra a beber solo, incluso por la noche. Sólo hay que asegurarse de que tiene siempre una botella de agua disponible o en el colegio, un termo que pueda rellenar un adulto periódicamente. Hay que dejar al niño que beba tanto como desee.
- Hay que compensar la pérdida de electrolitos urinarios (sodio, potasio, bicarbonato, fósforo). Como hay una pérdida de sal en la orina, la comida normalmente debería ser salada. A menudo es necesario añadir un suplemento de sal en forma de cloruro sódico. Los niños también pierden bicarbonato y potasio en la orina, lo que puede compensarse administrando bicarbonato sódico y bicarbonato potásico. Si el niño pierde poco bicarbonato, pero mucho sodio y potasio, debe administrarse un suplemento en forma de cloruro sódico o cloruro potásico. Para niños menores de 4-5 años, deben abrirse las cápsulas y debe mezclarse el contenido con agua u otra bebida. Los niños más mayores

se tragan las cápsulas. Estos suplementos se dividen en 3-4 tomas diarias. Pero la mayoría de los niños deben tomar al menos 10-15 cápsulas al día, a veces, más. Si el niño tiene insuficiencia renal, la pérdida urinaria de electrolitos se reduce y el médico debe ajustar de forma correspondiente las dosis de suplementos.

- El niño debe comer correctamente. Los niños con cistinosis a menudo tienen poco apetito, especialmente cuando son pequeños. También algunos vomitan regularmente. Mientras tanto, necesitan recibir una ingesta calórica suficiente para favorecer el crecimiento. Esto explica por qué a veces es necesario, especialmente antes de los 1-2 años, dar alguna comida o medicinas por una sonda nasogástrica o por gastrostomía. La mayor parte de las veces, esta forma de alimentación es temporal.
- La indometacina (Indocid® o Endol®) es un antiinflamatorio empleado para tratar la artritis reumatoide y la lumbalgia, pero puede usarse para reducir la pérdida urinaria de agua y electrolitos. En niños con cistinosis, la indometacina reduce el volumen urinario y por tanto, el consumo de líquido en aproximadamente un 30%, a veces a la mitad. En la mayoría de los casos esto se asocia a mejoría del apetito, en una medida suficiente para hacer innecesaria la alimentación por sonda gástrica. También, el niño se despierta menos durante la noche por necesidad de beber u orinar. Generalmente, se sigue el tratamiento con indometacina durante varios años. Este fármaco puede tener algunos efectos adversos principalmente sobre el tubo digestivo.
- Debe prevenirse o corregirse el raquitismo. Debe administrarse una dosis adecuada de derivados de la vitamina D sistemáticamente. La pérdida urinaria de fósforo conlleva raquitismo y puede ser necesario administrar un suplemento de fósforo.
- La carnitina se pierde en la orina y los niveles sanguíneos son bajos. La carnitina permite a los músculos usar la grasa para conseguir energía. La carnitina puede administrarse de forma líquida una vez por la mañana y de nuevo por la noche.

- A veces son necesarios suplementos de hormonas. A veces, la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas tiroideas. Estos suplementos se administran como tiroxina (gotas o comprimidos). A veces es necesario el tratamiento con insulina si aparece diabetes. Esto puede ocurrir en los primeros meses después de un injerto, a veces transitoriamente, cuando el páncreas no produce suficiente insulina. Estos tratamientos ya rara vez son necesarios en niños tratados con cisteamina, porque el tratamiento protege a la tiroides y al páncreas. Algunos niños adolescentes precisan un tratamiento con testosterona si la pubertad es tardía. El tratamiento con hormona de crecimiento puede estar indicado si el crecimiento no es suficiente a pesar de un buen equilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento se compone de una inyección subcutánea de hormona de crecimiento cada día (7 veces por semana) o 6 veces por semana.

Tratamiento específico

El objetivo del tratamiento específico para la cistinosis es reducir la acumulación de cistina dentro de las células. El objetivo se alcanza mediante el tratamiento con cisteamina, que ha demostrado ser eficaz para retrasar o impedir la insuficiencia renal. La cisteamina también mejora el crecimiento de los niños con cistinosis. Su médico podrá aconsejarle acerca de los procedimientos para obtener este tratamiento.

La particularidad del fármaco cisteamina es que sólo es activa un período muy corto de tiempo, que no supera las 5-6 horas, lo que explica la necesidad de administrar cápsulas de Cystagon 4 veces al día, es decir, cada 6 horas. Este tratamiento es también eficaz sólo si se continúa día tras día, indefinidamente, para controlar la enfermedad. Es muy importante comprobar a intervalos la eficacia de la dosis mediante valoración de la cistina en los leucocitos, lo que permite ajustar la dosis y valorar el cumplimiento.

Desgraciadamente, la cisteamina puede tener efectos secundarios. Son frecuentes los síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, etc., pero parece posible aliviar estos síntomas con omeprazol (Mopral®). El aliento supone un problema, especialmente en adolescentes, pero puede aliviarse de diferentes maneras.

Los trasplantes renales han demostrado ser muy útiles en pacientes con cistinosis y debe mantenerse el tratamiento con cisteamina para intentar prevenir las complicaciones tardías de la enfermedad

Tanto para los niños pequeños con cistinosis como para los pacientes más mayores con un trasplante renal, puede haber colirios de cisteamina para eliminar los cristales corneales de cistina. Los colirios de cisteamina deben aplicarse periódicamente, día tras día, indefinidamente, para revertir la acumulación de cristales en la córnea (cualquier lesión ocular) y prevenir problemas futuros. Para los colirios de cisteamina todavía no se ha obtenido una autorización de comercialización. Su médico podrá aconsejarle acerca de la administración y de cómo obtener este producto.

Cumplimiento del Tratamiento

Es difícil para los niños con cistinosis, puesto que están obligados a tomar muchos medicamentos, como la cisteamina, que debe tomarse cada 6 horas. Pero sabemos que con el tratamiento correcto, el niño estará bien y se retrasará la insuficiencia renal. Mientras que un tratamiento insuficiente significa que habrá complicaciones durante la infancia o la edad adulta. Al igual que esto, si el niño tiene un trasplante renal, debe tomarse tratamiento antirrechazo y debe continuarse la cisteamina para proteger otros órganos.

A veces, el niño o adolescente se siente tentado de no tomar la cisteamina.

La expresión “buen cumplimiento” describe el hecho de que se respeta la prescripción médica, sea un tratamiento médico, tomado a dosis correctas y periódicamente u otras prescripciones como una dieta o respetar una cita con el médico. Por el contrario, “mal cumplimiento” describe prescripciones médicas que no se respetan y tratamiento médico que no se toma periódicamente.

Los niños con cistinosis pueden tener períodos de mal cumplimiento, como en todas las enfermedades crónicas. Esto es excepcional en niños pequeños, que sorprendentemente aceptan fácilmente todos los fármacos. Las dificultades de cumplimiento son más frecuentes durante la adolescencia.

¿Cómo se previenen los problemas de cumplimiento y cómo se restablece un régimen normal después de un período en el que los fármacos no se han tomado periódicamente?

- La información dada a los padres cuando el niño todavía es pequeño es esencial: información sobre la enfermedad y sus consecuencias, el papel de cada fármaco, las complicaciones cuando no se toma el fármaco. Es responsabilidad de los padres asegurarse de que el niño se toma todos los fármacos. Se necesita mucho valor, disponibilidad y fuerza de voluntad. Para tomar los fármacos, el niño necesita sentir la autoridad de los padres. Debe de ser tentador para los padres relajarse en esta tarea, pero esto no debe hacerse.
- Debe aportarse toda la información posible, especialmente porque ha habido mucho progreso durante los últimos años en la cistinosis y habrá más. Se sabe que el tratamiento correcto retrasa las consecuencias de la enfermedad. Ya no se ven las complicaciones que se observaban hace 20 años (deterioro de la glándula tiroidea, del páncreas y del hígado) gracias al tratamiento con cisteamina. También se piensa que las

complicaciones musculares y neurológicas más tardías pueden retrasarse con el tratamiento.

- Sigue siendo necesario ayudar a los padres y al niño por medios que pueden parecer secundarios, pero que son fundamentales. No es tan fácil tragar por la mañana, en la comida y por la noche una docena de fármacos diferentes. Lo siguiente puede ayudar a un buen cumplimiento:
 - El uso de cajas de pastillas semanales, preparadas el domingo.
 - Una caja de pastillas con alarma.
 - Productos que corrigen o mejoran el olor de aliento y corporal.

Problemas especiales durante la adolescencia

- En la adolescencia, los padres y el equipo pediátrico deben reducir progresivamente su protección y ayudar al niño a asumir su propia responsabilidad. Son útiles los siguientes principios:
 - a. El adolescente debe considerarse como un colaborador activo: con derecho a comentar, negociar, argumentar y también a equivocarse.
 - b. Debe darse información sobre la enfermedad, el papel de los diferentes fármacos, los resultados esperados y los posibles efectos secundarios.
 - c. No utilice amenazas ni induzca temor, que aumentan la ansiedad.
 - d. Se plantean dudas sobre el cumplimiento del tratamiento mediante la vigilancia sistemática de la cistina de los leucocitos. Pero es importante usar estos datos después de hablar cuidadosamente con el adolescente.
 - e. No culpe a un adolescente que no cumpla el tratamiento. En lugar de ello, escuche: un adolescente que no se toma el tratamiento es un adolescente que necesita ayuda de todas las formas posibles.

- A pesar de toda la voluntad de los padres, los médicos y el equipo sanitario, siguen apareciendo dificultades reales: es como si el adolescente, bien informado, no tuviera el valor de cuidar de sí mismo. Comienzan períodos de oposición completa a los padres o a los médicos y la comunicación se dificulta. Todo el mundo se siente culpable, superado por el acontecimiento. Estos problemas de cumplimiento nunca son una simple falta de educación sobre la enfermedad o el tratamiento, sino que pueden ser la expresión de la adolescencia en la que períodos rebeldes se expresan por un mal cumplimiento del tratamiento. Otros adolescentes sin cistinosis encuentran otras formas de expresarse que a veces son igual de peligrosas.

Estos períodos difíciles se producen en un clima de profunda inseguridad mezclada con angustia, sentimientos de injusticia, rebeldía, negación, culpa, aislamiento, preocupación relacionada con la imagen corporal o la sexualidad, depresión. Es necesaria la ayuda de un psicólogo o psiquiatra para interpretar el significado real del mal cumplimiento y ayudar al adolescente y a la familia a superar la situación. Estos problemas nunca son “culpa” del paciente ni de alguno de los padres y es importante que no se sientan culpables. Estas situaciones nunca son desesperadas si el adolescente y la familia aceptan ayuda.

En la práctica, el adolescente, los padres, la familia, el entorno escolar y el equipo médico avanzan todos juntos. Cada uno coopera con los demás. Por supuesto, hay altibajos, pero la mayor parte del tiempo, el adolescente se convierte, como cualquier otro y a pesar de la enfermedad, en un joven o una joven que mira al futuro, es decir, un adulto que controla su vida.

¿Se dispone de detección prenatal?

Cada vez que un varón y una mujer que son portadores los dos del defecto genético deciden tener un niño, hay una probabilidad de uno entre cuatro de que herede el defecto genético y nazca con cistinosis (véase la sección sobre “¿cómo ha cogido esta enfermedad mi hijo?”).

Se dispone de diagnóstico prenatal para aquellas familias conocidas por tener un riesgo de tener un niño con cistinosis. Se realiza muestreo de las vellosidades coriónicas a las 8-9 semanas de gestación; puede realizarse amniocentesis a las 14-16 semanas de gestación. Es importante comentar cuidadosamente este tema con un médico especialista que será capaz de aconsejarle de acuerdo con su situación.

¿Cuáles son los posibles avances futuros?

Hay mucho que aprender sobre la cistinosis. Los investigadores han identificado el gen (anormal) y las mutaciones que producen esta enfermedad y han creado un modelo en ratón de la enfermedad. Otros investigadores están tratando de conocer los mecanismos de la disfunción celular y de determinar los mejores tratamientos para cada complicación. Algunas de las dudas que permanecen son:

- ¿Evitarán los niños con cisteamina desde la infancia todas las complicaciones posteriores de la cistinosis?
- ¿Evitarán por completo la necesidad de trasplante renal?
- ¿En qué medida beneficiará la cisteamina a los pacientes que comienzan el tratamiento después de recibir un trasplante renal?

Glosario de términos

Amniocentesis	Recogida de una muestra de líquido amniótico (el líquido que rodea al feto en el útero). Este líquido contiene células del feto que pueden examinarse en busca de anomalías.
Muestreo de las vellosidades coriónicas	Una técnica en la que puede obtenerse una muestra de vellosidad coriónica (la membrana externa que rodea a un feto) entre la 8ª y la 12ª semanas de embarazo. Pueden examinarse las células de esta muestra en busca de anomalías.
L-Carnitina	El cuerpo usa la L-carnitina para transportar ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias de las células, donde se queman para producir energía. Como esta quema de grasas es una fuente tan importante de energía muscular, los déficits de carnitina se manifiestan como niveles bajos de energía y debilidad muscular.
Electrolito	Sustancia que produce iones (átomos o grupos de átomos que pueden conducir la electricidad), p. ej., sodio, potasio, cloruro, bicarbonato.
Enzima	Proteína que activa un proceso químico sin cambiar durante ese proceso. Las enzimas son relativamente específicas, por lo que hay grandes cantidades de ellas que participan en reacciones muy diferentes dentro del organismo.
Sonda de gastrostomía	Tubo flexible colocado durante una intervención quirúrgica directamente a través de la piel del abdomen hasta el estómago. Puede permanecer en su sitio durante un período largo de tiempo y puede usarse para la administración de líquidos, medicamentos y comida.
Hormona	Sustancia producida en una parte del cuerpo que pasa al torrente sanguíneo y se transporta a otras partes del cuerpo, donde actúa para cambiar su estructura o función.
Lisosoma	Partícula del citoplasma (sustancia parecida a gelatina) dentro de las células, que está rodeada por una membrana única. Contiene enzimas que son responsables de degradar sustancias dentro de la célula.
Fosfato (fósforo)	Elemento no metálico que es un constituyente importante de los tejidos de los seres humanos, especialmente los huesos.
Raquitismo	Una enfermedad en la que los huesos no se endurecen debido a un déficit de vitamina D. Como son blandos, se doblan y esto puede verse especialmente en los huesos largos o en la parte frontal de la caja torácica.
Trasplante	Implantación de un órgano de un cuerpo a otro.

Direcciones útiles

❖ **Cystinosis foundation**

EEUU
604 Vernon Street
Oakland, CA 94610
www.cystinosisfoundation.org

La Cystinosis Foundation es una organización sin ánimo de lucro, compuesta sólo por voluntarios, dedicada a proporcionar servicios a aquellos que sufren de cistinosis.

Australia,
<http://australia.cystinosis.com/contacts.htm>

Alemania
<http://www.cystinose-selbsthilfe.de/>

México
<http://www.cystinosisfoundationmexico.cjb.net/>
Mar de China 44 #1 Altos. Col. Popotla
México, D.F., C.P. 11400, Tel. (01 55) 53 41 96 64

Países Bajos
<http://stofwisselingsziekten.nl/cystinose/cystinose@wanadoo.nl>

Reino Unido
Charity No.1074885.
Fundador: Jonathan Terry
jonathan@cystinosis.org.uk
www.cystinosis.org.uk

❖ **Orphan Europe**
60, avenue du Général de Gaulle
92046 Paris La Défense – Francia
www.orphan-europe.com

Si tiene preguntas sobre su tratamiento o cualquier otro aspecto de la cistinosis, por favor, póngase en contacto con su médico.

Este folleto fue producido con la ayuda inestimable del Profesor Chantal Loirat, Profesor Michel Broyer, Profesor Turgay Coskun, Jonathan Terry y la Cystinosis Foundation.