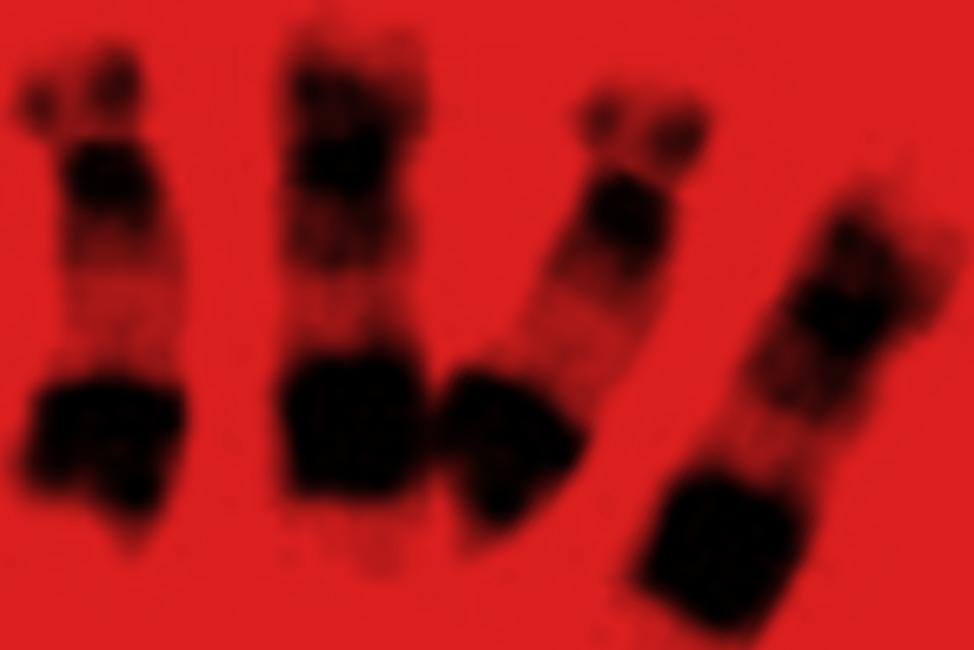


Cistinosis

un libro para los pacientes y los familiares



Algunas referencias de este libro pertenecen a la reglamentación sobre la legislación francesa para los pacientes tratados no residentes en Francia, las modificaciones serán aportadas por los médicos que los llevan.

Ud. Puede adquirir este libro en la siguiente dirección:

**Asociación para la información y la investigación
de las enfermedades renales genéticas**

AIRG

C/ Cartagena 340-350

08025 Barcelona

Tel.: 690-30-28-72

E-mail: info@airg-e.org

<http://www.airg-e.org/>

www.grupocistinosis.org

La publicación de este libro ha sido posible gracias a:

AIRG-France

AIRG-España

Traducido por: Sr. Javier Muñoz

Corregido por: Dr. Ramon Vilalta Casas
Hospital Materno Infantil Vall Hebrón Barcelona

Este libro ha sido concebido como una ayuda a los familiares de niños afectados de cistinosis, y a los mismos niños cuando sean mayores. Pretende facilitar la comprensión de los mecanismos del origen de la cistinosis y de las consecuencias de la enfermedad sobre los riñones y otros órganos. Estos datos le permitirán comprender la necesidad de un tratamiento específico.

Este libro presenta una vista general de informaciones actuales. El progreso en un futuro ciertamente aportará modificaciones a las ideas expresadas aquí.

La AIRG de Francia que es la originaria de este libro, tiene como misión el promover y difundir la información sobre las enfermedades genéticas renales en la cistinosis. Estas informaciones fiables mejoran el dialogo y la confianza entre las familias, y los médicos y aportan igualmente una esperanza razonable en las familias.

LOS AUTORES

Pr. Corinne Antignac	Unité 574 Inserm Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Dr. Christine Broissand	Service pharmaceutique Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Pr. Michel Broyer	Service de Néphrologie pédiatrique Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Dr. Bernadette Chadefaux Vekemans	Laboratoire de Biochimie médicale Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Pr. Pierre Cochat	Départament de Pédiatrie Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Dr. Helene Crosnier	Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier Intercommunal, St. Germain en Laye
Dr. Pascal Dureau	Service d'Ophtalmologie Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Melle. Christelle Freis	Service pharmaceutique Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris
Dr. Micheline Levy	Unité 535 Inserm. Hôpital Paul Brousse. Villejuif
Pr. Chantal Loirat	Service de Néphrologie pédiatrique Hôpital Robert Debré. Paris
Dr. Aude Servais	Service de Néphrologie. Hôpital Necker-Enfants Malades. Paris

Coordinado por Micheline Levy

INTRODUCCIÓN

EL RIÑÓN NORMAL

¿Cuales son las funciones del riñón?

La primera función del riñón es la de eliminar el agua y las sustancias, en particular los residuos de los que el organismo quiere desprenderse.

El riñón asimismo es un órgano productor de hormonas:

- La eritropoyetina* (EPO), indispensable para estimular la formación de los glóbulos rojos de la sangre.
- La renina que mantiene la tensión arterial.
- La vitamina D, útil para absorber y fijar el calcio

¿Cuál es la estructura del riñón?

Cada riñón contiene un millón de pequeñas unidades de filtración denominadas nefronas*. Estas nefronas están distribuidos en un tejido “de embalaje” o tejido intersticial, surcado por los vasos sanguíneos que transportan la sangre al interior del riñón, para ser depurada del contenido no deseado.

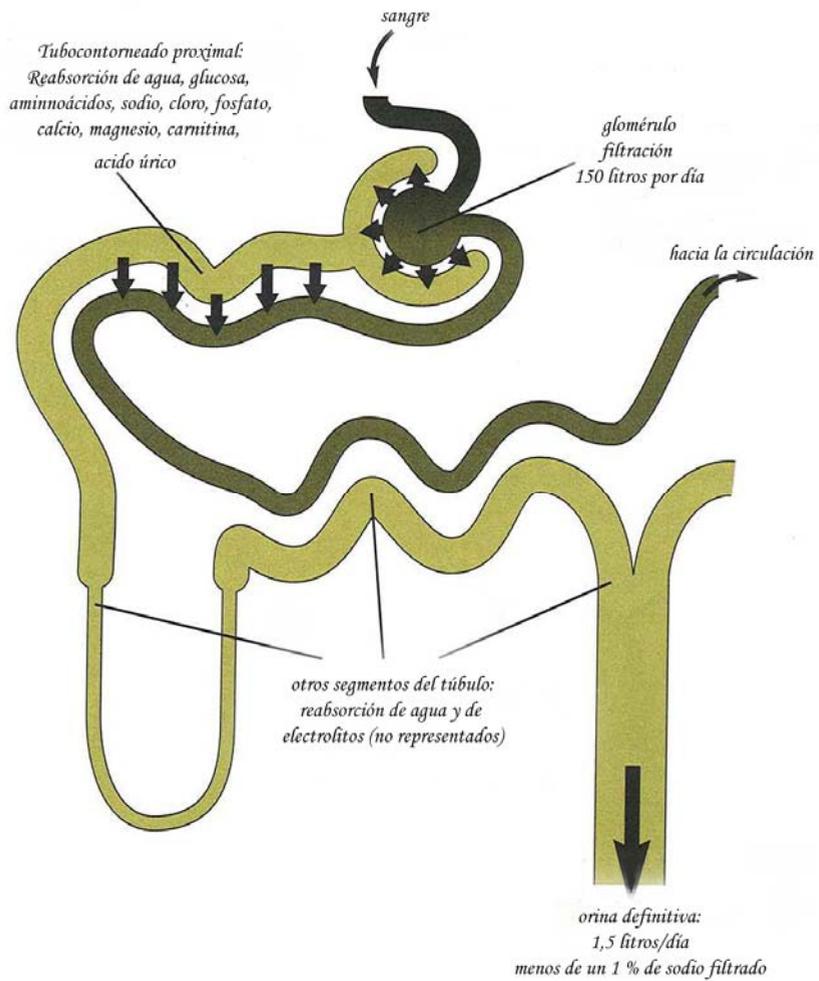
Cada nefrón está formado por un glomérulo y un túbulo, el conjunto está alimentado por los capilares* sanguíneos. Los túbulos se juntan y se abren en las cavidades urinarias (cálices y pelvis). La orina se dirige después al uréter que une el riñón y la vejiga.

¿Cómo funcionan las nefronas normales?

La orina se elabora mediante dos operaciones sucesivas:

- Los glomérulos* filtran el plasma* sanguíneo para transformarlo en orina primitiva, muy diferente a la orina que se elimina cada día.
- Los túbulos* que se encuentran a continuación de los glomérulos modifican considerablemente el volumen y la composición de la orina primitiva.

La filtración realizada por el glomérulo es de 150 litros por día para un adulto y sin embargo el volumen de orina es de 0,5 a 1,5 litros por día. El volumen y la composición de la orina están estrictamente controlados por los túbulos que se encargan de absorber el 99% del agua y casi el mismo porcentaje de electrolitos contenidos en la orina (sodio, cloro, calcio, fósforo, potasio, magnesio, bicarbonatos). Los túbulos absorben además la glucosa, el ácido úrico y ciertas proteínas. Cada segmento del túbulo participa en la reabsorción



¿QUÉ ES LA CISTINOSIS?

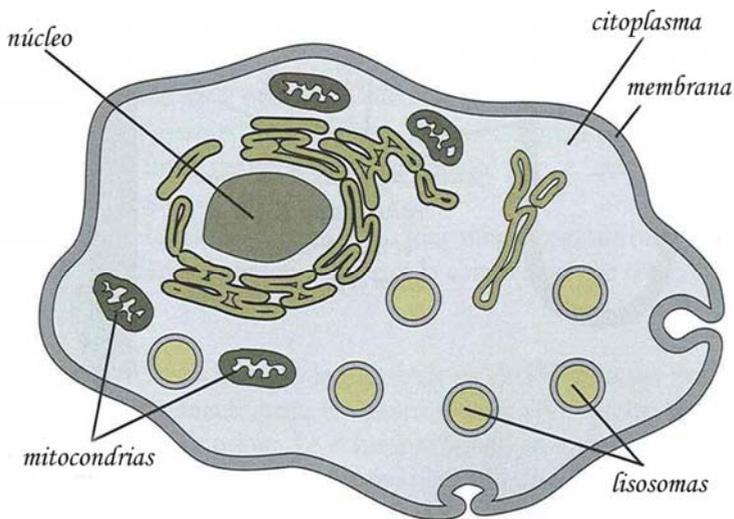
Es una enfermedad, lo suficientemente escasa para ser clasificada entre las enfermedades “raras”, aunque la encontremos en todos los países.

Esta enfermedad se conoce desde principios de siglo, la primera observación en un niño enfermo data de 1903 por un químico alemán Abderhalden.

Posteriormente las observaciones de niños afectados han permitido la descripción de las diferentes manifestaciones de la enfermedad y de comprender lo que era la cistinosis:

- Se caracteriza por una insuficiencia de reabsorción a nivel de la primera porción del túbulo, el denominado túbulo contorneado proximal.
- Se debe a una acumulación de cistina en la casi totalidad de las células del organismo;
- Es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva.

Hasta 1955 no se descubrieron los lisosomas, estructuras que están presentes en todas las células. Este descubrimiento ayudó a comprender los mecanismos de una cincuentena de enfermedades denominadas enfermedades lisosomales entre las que figura la cistinosis.

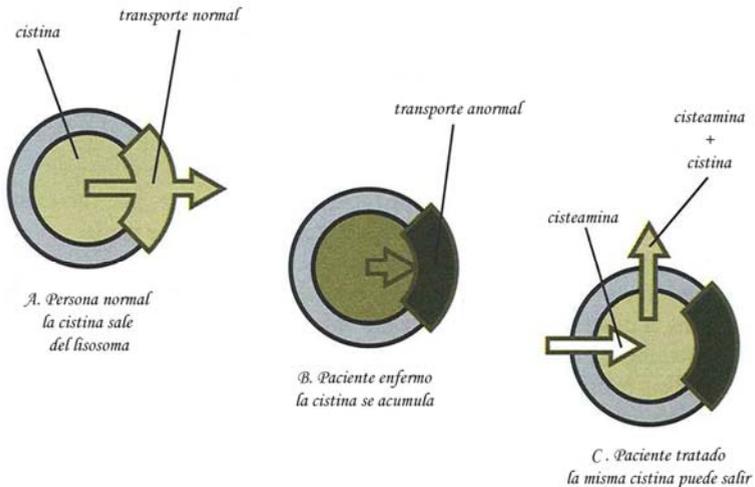


¿Qué es un lisosoma?

El organismo está formado por muchos millones de células. Cada una de ellas (Fig. Pág. 6) está limitada por una membrana que rodea el citoplasma dentro del cual se identifican el núcleo y otras diferentes estructuras, entre las cuales se encuentran los lisosomas, indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

Los lisosomas son unas pequeñas formaciones (un centenar por célula) rodeados ellos a su vez por una membrana. Podríamos decir que son los lugares de limpieza de la célula.

En efecto, es en los lisosomas donde las sustancias que llegan (como las proteínas) son destruidas. Recordemos que esta destrucción forma parte del proceso normal de la vida y que la materia viva está en constante proceso de renovación. Cuando los lisosomas no funcionan bien, esta limpieza de sustancias no se realiza y las moléculas no degradadas se acumulan y perturban el funcionamiento de las células.



¿Qué ocurre en la cistinosis?

La cistina es uno de los componentes esenciales de las proteínas, es decir de la materia viva. Es una molécula derivada de la cisteína que pertenece a la familia de los ácidos amínicos y que contiene azufre.

Normalmente, la cistina proveniente de la destrucción de las proteínas sale del lisosoma a través de su pared con la ayuda de un transportador específico, la cistinosisina situado en la pared del lisosoma.

Se ha demostrado recientemente que es una anomalía en este transportador la que conduce a la acumulación de cistina en la célula, esta acumulación puede llegar a ser de 50 a 100 veces superior a la normal. Esta acumulación puede conllevar la cristalización de la cistina y perturbar considerablemente el funcionamiento de las células afectadas (Fig. B Pág. 7).

Los primeros órganos afectados son los riñones (células de los túbulos renales) y los ojos, además afecta a la tiroides, el páncreas, el hígado, el bazo, los músculos y el sistema nervioso.

¿Existen diferentes tipos de Cistinosis?

Esquemáticamente se diferencian según la edad de la aparición, la intensidad de la enfermedad y la existencia o no de una afección renal:

- La cistinosis infantil es la más frecuente (a pesar de todo es una enfermedad rara, un nacimiento sobre 165.000) y la más severa. Es la que se denomina habitualmente cistinosis. La edad de los primeros signos, con respecto a la afección renal varía entre los 3 y los 18 meses. En ausencia de tratamiento, la insuficiencia renal terminal aparece antes de los 10 años, pero el tratamiento precoz con cisteamina retarda considerablemente esta cifra.
- Las formas tardías son más raras. La enfermedad comienza generalmente en la segunda década en los niños, teniendo hasta entonces un desarrollo normal o entre los adolescentes. La afección renal es también más tardía, pero la evolución hacia la insuficiencia renal terminal se produce igualmente.
- La forma ocular, caracterizada por una afección ocular aislada sin problemas renales, diagnosticada generalmente por el oftalmólogo. Esta forma se produce muy raramente.

¿Qué tratamientos se proponen?

Para reducir la acumulación de cistina en las células, diversos tratamientos se han ensayado durante muchos años. Posteriormente los estudios sobre una molécula, la cisteamina que tiene la propiedad de evacuar la cistina de las células, han demostrado su superioridad sobre otros tratamientos. La cisteamina penetra fácilmente en el lisosoma y forma un complejo con la cistina que ya puede abandonar el lisosoma. (Fig. C Pág. 7).

El tratamiento de la cistinosis se apoya por una parte en un tratamiento específico con el Cistagon® (1) y por otra parte en un tratamiento sintomático que compensa las consecuencias de la enfermedad.

Aun en el estado de insuficiencia renal terminal, ya sufra el paciente un implante o una diálisis, la administración de cisteamina debe continuarse.

¿Es eficaz el tratamiento?

Su eficacia está:

- En razón directa con la precocidad del diagnóstico y su pronta administración.
- En razón directa con el rigor con el cual son seguidas por los padres o la familia las recomendaciones terapéuticas y después por el mismo paciente cuando ya tenga una edad adecuada para su observancia. Una vez comenzado el tratamiento con la cisteamina, debe proseguirse el mismo cada día durante toda la vida

1) Es el único producto registrado como medicamento para el tratamiento específico de la cistinosis, es decir, el único que tiene la Autorización de puesta en el mercado (AMM, del francés Autorisation de Mise sur le Marché).

**CUANDO Y COMO DESCUBRIR LA
CISTINOSIS?**

¿A QUE EDAD APARECEN LOS PRIMEROS SÍNTOMAS?

Aparecen después de un periodo de latencia que está compensado habitualmente entre 3 y 6 meses, es decir, un niño afectado por la enfermedad es aparentemente normal durante los primeros meses de su vida.

Los primeros síntomas son: anorexia* con rechazo o dificultades de alimentación, vómitos frecuentes, estreñimiento y tras algunas semanas una curva anormal del crecimiento* en peso y talla. Es habitual además una sed excesiva. Su significado es a menudo mal comprendido (a veces son falsamente interpretados como problemas psicológicos).

Estos síntomas son comunes de otros problemas, no tienen una característica definida y solamente indican que el niño está afectado por un problema médico serio y que se debe imperiosamente hacer un diagnóstico.

¿CÓMO HACER EL DIAGNOSTICO?

Siendo los síntomas sobre todo de carácter digestivo, los primeros análisis se dirigen al estómago e intestinos siendo los resultados normales:

El médico debe pedir a continuación:

- Un análisis de orina colocando una tira reactiva* en el paquete.
- Un análisis de sangre que comprenda como mínimo un ionograma* sanguíneo.

El descubrimiento simultáneo en la orina de proteínas (proteinuria) y de azúcar (glicosuria) es habitual. El ionograma sanguíneo permite igualmente descubrir, incluso desde un primer examen, un descenso de la tasa de bicarbonatos en sangre (o sea acidosis).

Alrededor de la edad de 1 año a 18 meses, puede aparecer otro síntoma: el raquitismo* que se traduce en una acumulación de grasa de las extremidades óseas y en una deformación del eje de los miembros, aunque el niño reciba la dosis normal y preventiva de vitamina D.

Los niños de origen europeo tienen a menudo un color de cabello (2) inhabitual en la familia.

Resumiendo, se trata de un bebé que en algunas semanas, aunque hasta el momento su desarrollo haya sido correcto, come mal, pierde peso o no lo aumenta, tiene sed permanentemente y que la orientación médica con todos estos datos se dirige hacia una enfermedad renal avalada por el descubrimiento de anomalías urinarias en la tira reactiva, la existencia de una acidosis

2) - Los niños enfermos de origen magrebí o africano tienen los cabellos negros.

A partir del momento en que se sospecha del riñón, el enfermo ha de ser enviado a un servicio especializado en Nefrología Pediátrica, donde los análisis permitirán descubrir la existencia de una cistinosis (3).

- 3) - La cistinosis considerada como "Enfermedad metabólica hereditaria que necesita un tratamiento prolongado especializado, da derecho al reembolso del 100% de las tarifas de la Seguridad Social, aunque esta condición se refiere exclusivamente a los tratamientos relacionados con la enfermedad. (En Francia)

EL CONTROL BIOQUÍMICO

El control bioquímico permite medir la cantidad de cistina acumulada en el interior de los leucocitos* (llamados también glóbulos blancos) o de los polinucleares (componentes de los leucocitos), células en las que la cistina se acumula mayoritariamente.

¿PARA QUE SIRVE EL CONTROL DE LA CISTINA?

Su control permite:

- Realzar su diagnóstico, con objeto de comenzar rápidamente su tratamiento específico.
- Seguir la eficacia del tratamiento ya sea en el bebé, en el adolescente o en el adulto y después del trasplante renal.

MÉTODOS DE CONTROL

La sangre (una extracción igual o inferior de 10 mililitros) se recoge en un tubo que contiene una sustancia que impide su coagulación:

- Bien con heparina, la cual necesita una separación rápida de los leucocitos o de los polinucleares en la hora siguiente a la extracción.
- Bien con una mezcla de ácido-citrato-dextrato (ACD), esta mezcla permite una conservación de las células hasta de 48 horas a temperatura ambiente, evitando al paciente el desplazamiento hasta el punto de control.

En el laboratorio, el control se realiza en dos etapas. En la primera etapa los leucocitos o los polinucleares se aíslan de otros componentes de la sangre lo más rápidamente posible, se lavan concienzudamente con objeto de evitar una contaminación por la cistina contenida en el plasma*. En una segunda etapa se mide la cantidad de cistina. Para realizar esta medida se emplean diferentes métodos según los laboratorios que la realizan. De todas formas con objeto de reinterpretar y homogeneizar los resultados se ha creado un Protocolo de Calidad Europeo.

Las técnicas son las más delicadas y por esta razón, la determinación de la cistina intracelular, cualquiera que sea la técnica utilizada no puede considerarse un control biológico (4).

- 4) Solamente algunos laboratorios especializados están habilitados para realizar estos exámenes y algunos de estos de ellos aceptan que las muestras les sean enviadas.

¿CUÁLES SON LAS TASAS DE CISTINA?

Las tasas de cistina pueden variar según la técnica empleada. Son más bajas si la cistina se mide en los leucocitos. Los resultados se expresan según una norma internacional en nanomoles* de hemisistina por miligramo de proteína.

En Cistina	En los polinucleares	En los leucocitos
Sujeto normal	Inferior a 0,25	Inferior a 0,1
Paciente	Superior a 2	Superior a 1,5
Sujeto heterocigótico	Inferior a 1,3	Inferior a 0,7

Las tasas en los pacientes son netamente superiores a las de los sujetos normales, en los sujetos sanos pero heterocigóticos (los padres y ciertos hermanos y hermanas) se observan tasas algo superiores a las normales.

¿CUÁLES SON LAS DIFICULTADES?

1. Los controles han de efectuarse 3 ó 4 veces al año.
2. Se tiene que estar seguro que la separación de los leucocitos o de los polinucleares de la muestra de sangre sea realizada en el laboratorio por una persona competente.
3. La muestra de sangre debe estar en el laboratorio:
 - Inmediatamente si el control se efectúa en un tubo con heparina (el paciente deberá estar in situ).
 - En 24 horas si el control se efectúa en un tubo ACD (la muestra puede enviarse por vía postal).
4. Con objeto de verificar la eficacia del tratamiento, las tomas de sangre deben realizarse 6 horas después de la toma de cistinamina.
5. No ha de hacerse una toma de sangre en un paciente que presente una infección viral, ya que normalmente hay una disminución del número de leucocitos y pueden falsearse los resultados.

AFECTACIONES RENALES

AFECTACION TUBULAR

El túbulo renal es el primer afectado. La cistinosis es el ejemplo tipo de lo que se denomina tubulopatía, también conocido como “Síndrome de Fanconi” del nombre del pediatra suizo que lo describió.

Del mal funcionamiento del túbulo, se deriva un problema generalizado de la reabsorción tubular con una pérdida en la orina de sodio, potasio, bicarbonatos, fosfatos, ácido úrico y de una excreción anormal urinaria de glucosa, aminoácidos, calcio y de ciertas proteínas, sustancias normalmente absorbidas por el túbulo renal.

MANIFESTACIONES BIOLÓGICAS

Las consecuencias se manifiestan generalmente en la sangre:

- Descenso de la tasa de sodio o hiponatremia.
- Descenso de la tasa de potasio o hipokaliemia.
- Descenso de la tasa de bicarbonatos con aumento de la tasa de cloro o acidosis hiperclorémica.
- Descenso de la tasa de fósforo o hipo fosforemia.
- Descenso de la tasa de ácido úrico o hipouricemia.

Las tasas de azúcar y de ácidos aminados no se modifican.

Existe además un problema de concentración, es decir la incapacidad del riñón de concentrar los orines. Este problema conlleva un aumento de la cantidad de orines o poliuria que el niño combate con el mecanismo de la sed.

Todas estas manifestaciones pueden no estar presentes a la vez en un primer examen, sobre todo si el examen es precoz.

Una vez achacado el problema a una tubulopatía, o bien simplemente de la asociación glicosuria/proteinuria, la primera causa a investigar es la cistinosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones secundarias a estas perturbaciones pueden ser múltiples:

- La pérdida de sodio y de agua pueden:
 - desencadenar una deshidratación crónica, responsable a veces de subidas de fiebre.
 - Aumentar una deshidratación aguda debida a una diarrea por ejemplo y hacerla más grave aún.

- La acidosis es responsable de:
 - Pérdida de apetito.
 - Vómitos.
 - Problema de crecimiento.

- La pérdida de potasio es responsable de:
 - Eventualmente problemas cardíacos.
 - Raramente parálisis.

- La pérdida de fosfatos puede ser responsable de raquitismo. Este raquitismo viene acompañado de deformaciones de los huesos de los miembros, incurvación de los antebrazos en el bebé que anda a gatas e incurvación de glúteos y piernas cuando el bebé comience a andar. El diagnóstico se realiza mediante radiografías a nivel de los huesos largos.

- La pérdida de aminoácidos no parece tener ningún efecto.

- La pérdida de carnitina puede ser responsable de una disminución de la cantidad normal de carnitina en los músculos con la aparición de fatiga.

- La pérdida de glucosa y la pérdida de ácido úrico no tiene efectos clínicos.

¿CÓMO SE EFECTÚA EL SEGUIMIENTO?

Una vez el tratamiento en marcha, ha de vigilarse la buena corrección de las consecuencias de la túbulopatía. Esta vigilancia necesita controles biológicos frecuentes de manera a ajustar la dosis de los suplementos necesarios para compensar las pérdidas urinarias.

Debe vigilarse igualmente la proteinuria*, ya que su aumento puede provocar lesiones glomerulares.

La vigilancia asimismo debe comprender un examen clínico regular del crecimiento en talla y peso, buscar signos clínicos de raquitismo y medir la tensión arterial. Una radiografía de la mano y de la muñeca es muy útil para vigilar la evolución del raquitismo.

¿Y la biopsia* renal?

Hace algunos años se realizaba con todos los pacientes afectados de cistinosis, hoy en día se considera inútil.

Las lesiones observadas conciernen a los túmulos contorneados proximales en los que las células presentan una forma muy irregular, con alternancia de células voluminosas y de células planas. Se observan igualmente lesiones en los glomérulos. Paralelamente a la aparición de insuficiencia renal, se desarrolla una fibrosis* del tejido intersticial e importantes alteraciones de los vasos sanguíneos. Utilizando técnicas especiales pueden observarse los cristales de cistina en el tejido intersticial.

¿CÓMO EVOLUCIONA LA ENFERMEDAD?

El tratamiento con cisteamina no tiene generalmente ninguna acción sobre la tubulopatía, ya que la modifica muy poco. Pero si ha modificado de manera considerable la evolución de la enfermedad, que espontáneamente se agrava hasta una insuficiencia renal severa entre los 6 y 12 años. El estadio de insuficiencia renal terminal en los niños tratados con cisteamina desde su más tierna infancia retarda este proceso de 5 a 10 años y a veces más. Cuanto más precoz es el tratamiento, más es eficaz para impedir el desarrollo de una insuficiencia renal, un tratamiento comenzado antes de la edad de 1 año y mejor en los primeros meses de vida da los mejores resultados.

La evolución hacia la insuficiencia renal se sigue, controlando la tasa de creatinina* en sangre. Las pérdidas en la orina se consideran menos importantes.

Una hipertensión arterial (unida a una secreción excesiva de renina por los riñones enfermos) puede aparecer un estado de insuficiencia renal severa, en general en la fase de diálisis, o incluso después de un trasplante

AFECTACION OCULAR

EL OJO

Sus diversos componentes pueden compararse a un aparato fotográfico:

- Delante, un objetivo formado por la córnea y el cristalino, estructuras transparentes que permiten focalizar la imagen sobre la retina.
- Tapiza el fondo del ojo sobre el cual se forma la imagen.
- La imagen se transmite al cerebro por el nervio óptico.

Los cristales de cistina se acumulan progresivamente en los diferentes tejidos del ojo. La transparencia de estos tejidos permite observarlos directamente. Las dos principales estructuras afectadas son la córnea y la retina. Los problemas oculares aparecen generalmente durante los primeros meses de la vida.

Problemas en la córnea

Los cristales tienen forma de aguja de color dorado. Se depositan primeramente en los bordes y más tarde en el centro. En el centro producen una opacidad de la córnea, algo así como un vidrio sin pulir con la consiguiente disminución de visión.

La presencia de cristales en la cara profunda de la córnea origina hinchazón (edema), dolores, lagrimeo y un rechazo a la luz (fotofobia).

Si la acumulación de cristales en la córnea no se trata con un colirio de cisteamina, la infiltración de la córnea puede llegar a ser importante, esto conlleva una repercusión grave en la visión. Es posible realizarse un trasplante de córnea.

Problemas en la retina

La infiltración de los cristales en la retina comienza generalmente sobre la edad de 3 años en la periferia y puede alcanzar el centro una docena de años más tarde con una alteración muy importante de la visión. De todas formas la velocidad de evolución es variable. Esta alteración es definitiva y la retina no puede regenerarse ni transplantarse. Alteraciones en la capa pigmentaria de la retina pueden aparecer precozmente.

¿QUE EXÁMENES DEBEN PRACTICARSE?

Al ser los problemas en los ojos muy precoces, debe realizarse un examen (5) oftalmológico inmediatamente después de confirmarse el diagnóstico. El examen permite precisar el estado de córnea y retina y comenzar el tratamiento con colirio de cisteamina.

Los exámenes posteriores pueden ser a nuales o con mayor frecuencia si aparecen complicaciones. Los exámenes a realizar son:

- Medida de la agudeza visual*, posible a partir de dos años y medio que permite evaluar el problema ocular y su posible agravamiento.
- Examen con la lámpara de hendidura* para observar la córnea. La fotofobia puede hacer este examen dificultoso, sobre to do con l os niños pequeños.
- Examen del fondo* del ojo para observar la córnea.
- A veces se realiza un electroretinograma* para evaluar el funcionamiento de la retina.

Con niños pequeños a veces puede hacer falta una ligera anestesia general para realizar estos exámenes.

- 5) El oftalmólogo no debe ser oblig atoriamente especialista en pediatría, pero si debe conocer la cistinosis con objeto de detectar la presencia de cristales en la córnea.

CRECIMIENTO Y PUBERTAD

RETRASO EN EL CRECIMIENTO

Es uno de los primeros síntomas de la enfermedad. El bebé deja de engordar (se ve claramente en la curva de pesos que se realiza a partir de la edad de 5 o 6 meses) y de crecer, observándose rápidamente un gran retraso en el crecimiento. Esta alteración tan precoz del crecimiento se debe a la asociación de la anorexia y de los vómitos asociados a la tubulopatía severa que conlleva la enfermedad y que provoca un estado de malnutrición, de falta de agua responsable de la deshidratación, de anomalías de electrolitos, de acidosis y de raquitismo.

Todo esto hace que el niño tenga una talla por debajo de los niveles normales. Una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento va a permitir al niño mejorar su velocidad de crecimiento*, sin que en todos los casos pueda alcanzarse la talla normal.

Durante la infancia

La velocidad de crecimiento puede ser inferior a la normal y el retardo acentuarse. En este caso puede que la velocidad no alcance más de un 50 a un 60% de la velocidad normal, siendo en general menor que la de otros niños que tengan el mismo nivel de insuficiencia renal debido a otra enfermedad.

Las dos grandes razones de este retardo son:

- La existencia de depósitos de cistina a nivel de huesos.
- La agravación progresiva de la insuficiencia renal.

En efecto, en la insuficiencia renal crónica severa, cualesquiera que sea su origen, puede observarse un retardo en el crecimiento a pesar de un tratamiento sintomático bien realizado. El crecimiento longitudinal del hueso depende de la hormona del crecimiento. En la insuficiencia renal crónica, la secreción de esta hormona es normal, pero existe una resistencia del esqueleto a su acción. Estos fenómenos son más acentuados cuando la insuficiencia renal es más severa y este retardo del crecimiento va frecuentemente a agravarse cuando el niño necesita una diálisis.

En el transcurso de la pubertad

Si existe una insuficiencia renal severa, el pico* de crecimiento pubertario es como media, la mitad del de un adolescente sano.

Después de un trasplante renal

El trasplante renal durante la infancia o la pubertad no mejora siempre el retardo en la talla, sobre todo si el injerto no tiene un funcionamiento normal. La talla alcanzada en la edad adulta corresponde de media con la talla en el momento del implante renal.

LA PUBERTAD

Antes del tratamiento con cisteamina, el retardo es constante y a veces muy importante tanto en niños como en niñas.

Después de su utilización, puede existir un retraso pubertario (como en muchos niños con insuficiencia renal severa), aunque generalmente este retardo es menor.

Las chicas

Tienen un desarrollo puberal completo con aparición de la regla.

No se han descrito anomalías hormonales.

El embarazo es posible.

Los chicos

Tienen un desarrollo puberal completo aunque el desarrollo testicular puede ser inferior al normal. Puede aparecer una insuficiencia de funcionamiento de los testículos que necesitará un tratamiento

COMPLICACIONES TARDIAS

Además de los riñones, otros órganos pueden estar afectados debido a los depósitos de cistina y en ausencia de un tratamiento específico aparecen generalmente en el orden mostrado a continuación. El tratamiento con Cystagon® si se comienza precozmente, si es continuo y si está bien administrado reduce el riesgo de aparición de estas complicaciones y retarda su aparición.

Afectaciones tiroideas

Una insuficiencia de tiroideas puede manifestarse hacia los 10-14 años. Normalmente no hay ningún síntoma y su diagnóstico es biológico (control sistemático de hormonas tiroideas), siendo necesario en los tres cuartos de pacientes un tratamiento por hormonas tiroideas antes de la edad de 20 años. La adaptación de la dosis precisa el control regular de la tasa en sangre de hormona tiroidea.

Afectación del páncreas

La acumulación de cistina puede ser el origen de una diabetes por producción insuficiente de insulina. Esta complicación transitoria o permanente, aparece durante los primeros meses después de un trasplante renal a causa de la corticoterapia (que conlleva una mala tolerancia a la glucosa) o de una diálisis peritoneal ya que el líquido de diálisis es rico en glucosa.

Afectación de hígado y de bazo

Aparece de una manera excepcional en el paciente tratado con cisteamina. La acumulación de cistina puede tener el efecto de aumentar su volumen (hepatomegalia y esplenomegalia) y su mal funcionamiento, lo que puede precisar una endoscopia* digestiva o una intervención quirúrgica.

Afectación muscular

Puede aparecer en la edad adulta, afectando sobre todo los músculos de la mano y a veces los de la boca y faringe acarreado problemas de deglución.

Afectación del sistema nervioso central

Este problema siendo tardío es el origen de convulsiones, de anomalía del tono, de dificultades de locución, de problemas de memoria. En el pasado se ha observado un deterioro neurológico eventualmente fatal en ciertos pacientes.

Calcificación en los vasos sanguíneos

Estudios radiológicos sistemáticos han mostrado la presencia de calcificaciones a lo largo de los vasos sanguíneos y en particular a lo largo de las arterias del corazón y del cerebro en los pacientes transplantados.

Seguimiento

Todo hace pensar que el tratamiento con Cystagon® durante toda la vida permite prevenir el problema en estos órganos salvo en el riñón. No obstante, es esencial vigilar regularmente la función tiroidea, buscar una diabetes, controlar el estado muscular y neurológico así como el de las arterias cardíacas y cerebrales.

**EL TRATAMIENTO Y SUS
IMPLICACIONES**

El niño con cistinosis ha de tomar obligatoriamente muchos medicamentos. La vigilancia del tratamiento va a imponer una colaboración muy estrecha entre los padres, el niño y los médicos.

Inicialmente, conviene asociar:

- El tratamiento específico con cisteamina (Cystagon®). Cuanto antes empiece, más se retardarán las manifestaciones de la enfermedad.
- El tratamiento denominado sintomático, compensando las pérdidas de orina. Este tratamiento permite mejorar el estado general, asegurar un estado nutricional satisfactorio y prevenir o tratar el raquitismo.
- El tratamiento de problemas oculares mediante un colirio de cisteamina.

Cuando la insuficiencia renal se desarrolla, el tratamiento sintomático ha de modificarse, pero ni la administración de cisteamina ni de colirio debe suprimirse aún el caso de insuficiencia renal terminal cuando el paciente haya sido transplantado o dializado.

EL CYSTAGON®, TRATAMIENTO ESPECÍFICO

El Cystagon es el único medicamento hoy en día capaz de eliminar la cistina de las células de un niño afectado. Este tratamiento ha modificado profundamente la evolución de la enfermedad. Su efecto preventivo sobre la degradación de la función renal es tanto más eficaz cuanto antes se aplique y prosigue de forma continua durante toda la vida.

Lo ideal sería comenzar el tratamiento antes de la edad de 1 año. De hecho es posible que ciertos pacientes no hayan recibido la cisteamina en su más tierna infancia o que la hayan interrumpido durante algunos años. Hoy en día el mejor consejo que podemos dar es el de reemprender o de comenzar y proseguir indefinidamente la administración del medicamento, aún en el caso de que se haya declarado una insuficiencia renal o de un injerto renal, ya que la cisteamina es el único medicamento disponible que permite limitar la alteración de otros órganos.

¿Cómo se presenta el Cystagon®?

El Cystagon se administra por vía oral. Es distribuido por el laboratorio Orphan Europe en forma de capsulas de gelatina con 50 o 150 miligramos de cisteamina base.

¿Cuáles son las dosis?

Las dosis de mantenimiento varían según la edad del niño y su superficie corporal (6) siendo establecidas y ajustadas por el nefrólogo pediatra.

- Niños menores de 12 años, 1,30 gramos por metro cuadrado de superficie corporal y por día (gr/m²/día).
- Niños de más de 12 años con un peso superior a 50 Kg., 2 gramos por día.
- Una dosis superior a 1,95 gr/m²/día no es recomendable.

La dosis de comienzo debe ser de 1/4 á 1/6 de la dosis de mantenimiento y debe aumentarse progresivamente durante 4 á 6 semanas con el fin de evitar un fenómeno de intolerancia. La dosis no deberá ser aumentada si se observan problemas de intolerancia.

¿Cómo repartir las dosis?

La cisteamina es absorbida rápidamente por el tubo digestivo. Su actividad está determinada por la tasa de cistina en los leucocitos. Tras la toma de l medicamento el efecto es máximo en 1 o 2 horas desapareciendo generalmente en 6 horas.

Por tanto la dosis diaria debe ser administrada en 4 tomas equidistantes de forma a prevenir de la mejor manera posible la acumulación de la cistina en las células.

La puesta en marcha del tratamiento presupone una organización sin fallos, ciertamente molesta para la vida cotidiana de la familia. Pero la correcta repartición de las tomas, es necesaria si se quieren obtener las mayores posibilidades de eficacia. Un ejemplo de distribución de las dosis adoptadas por muchas familias es: a las 6, a 12, a las 18 y a las 24 horas.

6) La superficie corporal de un individuo se calcula según fórmulas o tablas, estando en función del peso y la talla y expresándose en gramos por metro cuadrado (gr/m²).

¿Cómo tomar el Cystagon®?

El medicamento debe suministrarse durante o después de las comidas. El niño pequeño (hasta 6 años), no puede tragar las capsulas de gelatina, por tanto estas deben abrirse y su contenido mezclarse con pequeñas cantidades de alimentos como la leche, las patatas u otros productos a base de almidón. Conviene evitar las bebidas ácidas (zumos de naranja, etc.) con las que los polvos se mezclan mal y pueden precipitar.

En caso de rechazo, se ha de probar con paciencia con otros productos, eventualmente con dosis menores pero aumentándolas progresivamente hasta su cantidad normal.

El niño más mayor puede aprender a ingerir directamente las capsulas de gelatina colocándolas directamente en la punta o en la base de la lengua ayudándose con un sorbo de agua u otra bebida con ayuda de una caña. Igualmente puede ingerirlas con un alimento semilíquido, como yogurt o mermelada. Se puede también untar la capsula con un poco de mantequilla para tener un efecto lubricante.

Con ciertos niños la alimentación es tan difícil, que puede optarse por una alimentación por sonda introducida en el estómago o por una gastrostomía* que hacen más fácil la administración de la cisteamina.

¿Cuál es el objetivo del tratamiento?

Obtener una tasa interleucocitaria inferior a 2 o mejor inferior a 1.

¿Cómo se efectúa el seguimiento)?

Es necesario ajustar la dosis en función de la determinación del contenido de cistina en los leucocitos. Estas cuantificaciones han de hacerse al principio cada 2 ó 3 meses y posteriormente al menos 3 veces al año.

La toma de sangre debe realizarse antes de la toma del medicamento, al menos 6 horas.

¿Cómo se tolera el Cystagon® ?

La cisteamina puede acarrear efectos no deseables (7), esencialmente de orden digestivo (nauseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolores abdominales) o neurológicos (dolor de cabeza), siendo necesario a veces disminuir la dosis que puede ser aumentada progresivamente con posterioridad.

Los dolores abdominales pueden tratarse con Mopral o Inexium, tomados 30 minutos antes de la comida.

La cisteamina origina frecuentemente un olor anormal de la piel y un mal olor del aliento, derivado de los compuestos azufrados al exhalar el aire en la respiración. Este efecto puede minimizarse con la administración de un spray buco-faríngeo refrescante a base de mentol o de la succión de pastillas de menta, pudiéndose encontrar en farmacias (8) además una multitud de productos destinados a eliminar la halitosis.

En algunos niños tratados de forma prolongada con dosis elevadas de Cystagon se han detectado lesiones cutáneas en forma de hinchazones de color violáceo a nivel de los codos. En la mayoría de los casos las lesiones (9) han desaparecido al disminuir la dosis de Cystagón®. En algunos estas lesiones se asocian a estrías, lesiones óseas descubiertas en radiografías (descalcificación, fracturas) y una flexibilidad extrema de las articulaciones. Es por tanto no recomendable sobrepasar las dosis recomendadas y vigilar regularmente el estado de la piel. La aparición de estas anomalías impone la disminución de las dosis de Cystagón®.

*Dificultades en la correcta observación de las prescripciones**

La necesidad de una administración de cisteamina varias veces al día sin excusa y los efectos secundarios a veces molestos sin ser graves explican las dificultades en la correcta observancia de las prescripciones y pueden motivar las diferencias evolutivas de la enfermedad de un paciente al otro.

Cuanto antes se habitúe el niño a tomar regularmente sus medicamentos, mejor funcionaran las tomas en el futuro.

La adolescencia es un periodo que puede resultar difícil debido a una toma irregular del medicamento o su abandono. Las explicaciones regulares sobre el papel que juega cada medicamento ayudarán al adolescente a tomar conciencia, a responsabilizarse y de esta manera ser autónomo.

- 7) Estos efectos no deseables se describen en la dirección de Internet correspondiente a la Agencia europea del medicamento:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cystagon/cystagon.htm>.
- 8) Oropur (comprado por la AIRG- France y distribuida por los nefrólogos pediátricos), Alipuro, Bodyphyl Propolis, Breath assure, etc.
- 9) Lesiones debidas a alteraciones de los vasos de la piel.

¿El tratamiento debe continuarse con la diálisis o el trasplante?

Si.

¿El Cystagon® puede ser administrado durante el embarazo?

No.

¿Dónde se adquiere el medicamento?

El medicamento no se vende en las farmacias. Las cápsulas de gelatina se proporcionan únicamente en las farmacias del hospital mediante receta y en cantidad suficiente para 1 mes.

EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Hay que aportar agua

Los riñones de los niños afectados de cistinosis son incapaces de concentrar las orinas. Este defecto se traduce por una pérdida de agua en las mismas, lo que se traduce por una pérdida de 2 litros o más por día y la sed que sufren los niños. Ha de saberse que un niño que tiene sed es un niño que tiene necesidad de beber, por eso ha de dejarse a los niños que beban libremente día y noche. Las cantidades de agua para un niño de 10 Kg. pueden ser de 2 a 3 litros diarios. No es necesaria que el agua sea agua mineral, en Francia la del grifo es válida.

En tanto que el niño no sepa beber agua él solo, hay que dársela cada hora durante el día y cada 2 o 3 horas por la noche. Rápidamente el niño por un acto reflejo aprende a beber solo y la única precaución a tener en cuenta es dejarle un biberón a mano tanto de día como de noche. Naturalmente los niños de noche beben medio dormidos, pero esto no entraña ningún peligro.

En la guardería y en la escuela debe advertirse a los maestros que los niños tienen necesidad de beber libremente. El niño debe llevar su botella que será rellenada cada vez que haga falta. Idénticamente le será permitido ir a orinar cuando sienta la necesidad de ir.

Hay que aportar electrolitos

Los niños afectados de cistinosis pierden grandes cantidades de electrolitos en la orina: sodio, potasio, bicarbonato, fósforo.

Como los niños pierden sal normalmente su alimentación debe ser salada., aunque a menudo es necesario un suplemento de sal en forma de envases o de capsulas de gelatina que contengan cloruro sódico (sal).

Las pérdidas de bicarbonato y de potasio se compensan con capsulas de gelatina de bicarbonato sódico y bicarbonato potásico fabricadas por el farmacéutico (10). Hay niños que pierden poco bicarbonato, pero mucho sodio y potasio, la solución son suplementos en forma de cloruros de sodio y potasio.

El cloruro de potasio existe en farmacia en jarabe, en comprimidos (BOI-K).

Las dosis de estos suplementos varían de un niño a otro, por eso deberán ser calculadas en función de las necesidades del niño.

¿Cómo deben tomarse los medicamentos?

La mayoría de los niños han de tomar de 10 a 15 capsulas de gelatina de cloruro sódico, de bicarbonato sódico, de bicarbonato potásico y eventualmente cloruro potásico.

A los niños de menos de 4 o 5 años hay que abrirles las capsulas de gelatina y mezclar su contenido con agua u otra bebida. Los niños mayores son capaces de ingerir las capsulas de gelatina.

Estos suplementos han de repartirse a lo largo del día en 2 a 4 tomas.

¿Qué hacer si el niño se niega a comer?

La falta de apetito es un problema frecuente en los niños más pequeños, además algunos de ellos vomitan fácilmente.

Esto explica que a veces seamos partidarios sobre todo antes de la edad de 1 o 2 años de aportar una parte de la alimentación, del agua y de los electrolitos mediante una sonda colocada en el estómago (sonda gástrica (11)) o por gastrostomía. (12).

En la mayoría de los casos esta forma de alimentación es temporal. Durante este periodo ha de continuarse ofreciéndoles durante el día comidas y agua para que no pierdan el reflejo de alimentación normal, reservando la alimentación por sonda para la noche.

- 10) Es posible pedir al farmacéutico local que proporcione las capsulas de gelatina (Indometacina, bicarbonato) en diferentes colores (azul rojo, etc.) para evitar confusiones, con objeto que el niño aprenda a reconocerlas y participe en su propio tratamiento.
- 11) varios meses instalada sin que sea necesario cambiarse. Si se sale, el niño se la arranca o si esta sucia en las simplemente se limpia con agua y se pone en su sitio.
- 12) Mediante una pequeña operación, se coloca una sonda en la pared abdominal que permitirá la infusión directa en el estomago.

¿Por qué hay que tomar la indometacina (INACID®)?

Es un antiinflamatorio (13), muy utilizado en diferentes enfermedades (reumatismo, lumbago), pero tiene también el efecto de disminuir las pérdidas en la orina de agua y electrolitos, reduciendo el volumen de orina y por tanto la necesidad de beber al menos en un 30% y a veces en un 50% o más. Esto se asocia en la mayoría de los casos en una mejora del apetito, a la disminución de vómitos y muy rápidamente a una mejora del estado general y de la actividad. Además también en la mayoría de los casos pueden suprimirse los aportes por sonda gástrica o por gastrostomía, los vómitos desahogados parecen y la frecuencia de orinar y beber agua durante la noche disminuye.

La indometacina se suministra en dos dosis, mañana y tarde en forma de capsulas de gelatina comerciales, o en forma de capsulas de gelatina fabricadas por el farmacéutico con la dosis prescrita por el médico. Si el niño no puede tragarlas, se abren y se vierte su contenido en un líquido. La indometacina debe tomarse durante la comida (desayuno y cena), lo que disminuye el riesgo de gastritis o de úlcera.

Este tratamiento se mantiene durante algunos años y se termina cuando las necesidades de electrolitos son menores, lo que coincide frecuentemente con la instalación de una insuficiencia renal. La edad de eliminación del tratamiento por indometacina es muy variable de unos casos a otros.

Este medicamento puede producir úlcera de estómago o de intestinos aparecen dolores abdominales, a veces es difícil saber si son debidos a la indometacina o a la cisteamina. Si los dolores abdominales vienen acompañados de sangre en los vómitos o en las heces, ha de consultarse urgentemente a un gastroenterólogo para realizar una fibroscopia*.

Si muestra una gastritis o una úlcera ha de prescribirse un tratamiento antiulceroso siendo a veces necesario detener el tratamiento con indometacina. De todas formas este tipo de problemas son muy raros en niños.

13) Debido a sus propiedades antiinflamatorias, la indometacina puede enmascarar el dolor del niño y eventualmente retardar el diagnóstico de unas anginas o de una otitis por ejemplo.

¿Cómo prevenir y tratar el raquitismo?

La pérdida de fósforo en la orina produce raquitismo, que puede ser curado rápidamente mediante un suplemento de fósforo y de vitamina D. Se utilizan derivados activos de la vitamina D denominados Etalfa® o Rocaltrol®. Etalfa® existe en gotas (para poner directamente en la lengua o en trozo de pan o de azúcar, pero no en el biberón ni en un vaso ya que el producto se adhiere a las paredes) o en cápsulas.

El Rocaltrol® existe en forma de cápsulas. El fósforo se administra en forma de solución de fosforo (Joulie) 2 o 3 veces por día.

Una vez curado el raquitismo, puede suprimirse generalmente la toma de fósforo, lo cual es una buena cosa ya que el fósforo tiene mal gusto y puede acarrear náuseas y vómitos.

¿Por qué hay que tomar carnitina?

La carnitina es una sustancia que permite utilizar las grasas en los músculos para proporcionar energía. En los niños con cistinosis hay una pérdida en la orina y las tasas sanguíneas son por tanto bajas. Se normalizan proporcionando un suplemento por vía oral en forma de solución líquida (Carnicor®) que no tiene un gusto desagradable. El Carnicor® se toma 2 veces por día, mañana y tarde.

¿Han de tomarse medicamentos para bajar la proteinuria?

Se sabe que ciertos medicamentos como los inhibidores* de la enzima de conversión, por ejemplo el enalapril (Renitec®), utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, se prescriben en ciertas enfermedades renales para bajar la proteinuria de origen glomerular.

Este efecto antiproteinúrico ha sido constatado en algunos pacientes afectados de cistinosis y con una proteinuria glomerular e tratados con estos medicamentos. Pero no está demostrado que estos tratamientos puedan retrasar la evolución hacia la insuficiencia renal.

¿HA DE MODIFICARSE EL TRATAMIENTO EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL?

Lo que no hay que modificar

Imperativamente el Cystagon® y el colirio con cisteamina.

Lo que hay que modificar

Todas las per didas urinarias disminuyen progresivamente a medi da que la insuficiencia renal se agrava. El nefrólogo reajusta el tratamiento sintomático en función de los resultados de los análisis sanguíneos. En caso de i nsuficiencia renal avanzada los sup lementos de s odio, potasio, b icarbonato, fósforo y carnitina deben disminuirse o anularse.

En los casos de diálisis o transplante los medicamentos serán los apropiados para tratar la insuficiencia renal o el transplante.

La hipertensión arterial se trata con un medicamento del tipo de los inhibidores de la enzima de conversión (Enalapril®, Renitec®, etc.). El med icamento debe ser retirado en caso de emb arazo y reemplazado temporalmente por otro tipo de medicamento antihipertensor.

SUPLEMENTO DE HORMONAS

Si los exámenes demuestran que el func ionamiento de la glándula tiroidea es insuficiente, ha de suministrarse tiroxina en gotas (L-thyroxina®) o en comprimidos (Levothroid®) una vez por día en cualquier momento.

En ciertos adolescentes de más de 14 años que tengan un retraso de pubertad o una insuficiencia de producción de testosterona por los testículos puede ser necesario un tratamiento con testosterona (Androtardyl®).

En caso de diabetes puede ser necesario un tratamiento con insulina. Esto puede acontecer en los primeros meses después de un transplante.

Estos tratamientos hormonales se necesitan raras veces con los niños tratados regularmente con cisteamina.

¿CUALES SON LOS PROBLEMAS QUE PUEDEN APARECER?

Una vez el tratamiento en marcha, la mayoría de los niños se encuentra en buena forma. Cogen el hábito de beber abundantemente y la mayoría aceptan bien tomar sus medicamentos repartidos durante todo el día en 3 o 4 veces.

No obstante hay que recordar que los niños con cistinosis se deshidratan más rápidamente que los demás si no pueden beber suficientemente (prever un suplemento de agua cuando hace calor o si el niño viaja), si vomitan o si tienen diarrea, lo que puede ser producido por infecciones virales banales (rinofaringitis, otitis, gastroenteritis). Lo más prudente sería hospitalizar al niño si no bebe, si vomita o si tiene una fuerte diarrea. Los aportes de agua y electrolitos le serán administrados por vía intravenosa hasta que los problemas gástricos desaparezcan.

¿COMO ORGANIZAR LA VIDA DEL NIÑO?

¿Cómo asegura el médico la vigilancia?

Las hospitalizaciones no son necesarias más que en el caso de desequilibrio (deshidratación, perturbación de análisis sanguíneos).

La puesta en marcha del tratamiento con indometacina se realiza generalmente en el hospital con un internamiento de 4 o 5 días.

Después la vigilancia se hace en la consulta de un nefrólogo pediatra, bien en el hospital, bien por el pediatra del pueblo.

Los controles sanguíneos (14) y urinarios se hacen aprovechando las consultas. Cuando se prevea un ajuste de la cistina ha de asegurarse que la extracción de sangre se realice 6 horas después de la toma de cisteamina.

En los primeros meses tras el diagnóstico y la puesta en marcha del tratamiento, las consultas de hospital deben hacerse cada mes o cada dos meses, después pueden espaciarse a 2 o 3 veces al año.

¿Y si el niño debe operarse?

En el caso de aplicar anestesia general, el anestesista debe ser informado por el nefrólogo pediatra que trata al niño de los diferentes medicamentos (15) que toma y sus necesidades de agua y de electrolitos.

14) Las muestras de sangre se harán tras la aplicación de pomada o de la colocación de un parche EMLA, una hora antes de la toma de sangre, que será indolora.

15) Debe advertirse que se sigue un tratamiento con indometacina porque puede favorecer la aparición de hemorragias.

¿Y sobre las vacunas?

Deben administrarse sin ninguna precaución particular.

¿Cómo se organiza la vida en casa?

Una vez el tratamiento en marcha, los niños se encuentran en buen estado general y llevan una vida normal, aunque sufren la molestia de la toma de medicamentos varias veces al día. Por tanto se necesita que los padres o las personas que se ocupan de ellos controlen la toma regular de los medicamentos prescritos (16).

La enuresis nocturna (pipi en la cama) puede durar en los niños afectados algo más de tiempo que en los demás. En realidad la mayoría se despiertan por la necesidad de beber y aprovechan para orinar al mismo tiempo ya que en general son más limpios que los niños no afectados.

¿Puede salir el niño del medio familiar?

El niño puede ir a una guardería o estar con una cuidadora a partir del momento en que esté bien equilibrado por la aplicación del tratamiento.

La escolarización debe hacerse a la edad habitual (3 años), ya que es necesario para su desarrollo intelectual y para acostumbrarse a la vida social fuera de la familia. Todas las actividades deben ser libres, en particular las actividades deportivas con los niños de más edad. La única precaución será la de que el niño pueda beber cuando tenga sed.

Pueden realizar los viajes que se organicen, aunque un adulto deberá vigilar que tomen los medicamentos, este adulto tendrá asimismo información sobre los problemas del niño por si fuera necesaria la intervención de un médico que no lo conozca.

¿Y las vacaciones?

No debe representar ningún problema, solamente prever la cantidad de medicamentos necesaria y si es posible tener la dirección de un servicio de nefrología pediátrica cercano al lugar.

16) La utilización de un semanario vendido en farmacias, facilita la tarea, los medicamentos de la semana excepto los jarabes y las gotas se apuntan indicando el momento de su administración (mañana, mediodía, después del mediodía y tarde de cada día). Como la cisteamina debe tomarse 4 veces al día, puede aprovecharse para tomar los otros medicamentos al mismo tiempo.

TRATAMIENTO DEL RETRASO EN EL CRECIMIENTO

A parte del tratamiento sintomático que debe ser óptimo y precoz para evitar un retraso de crecimiento excesivo, otros dos tratamientos mejoran este crecimiento: la cisteamina y la hormona del crecimiento.

El Cystagon®

Además del efecto protector sobre la función renal, el tratamiento con cisteamina permite una aceleración de la velocidad de crecimiento y una mejora de la talla.

La talla media de los niños tratados con cisteamina es muy superior a la de los niños sin tratamiento. De todas formas aún con el tratamiento los niños pueden alcanzar una talla inferior a la normal.

El tratamiento con la hormona del crecimiento

El tratamiento con la hormona del crecimiento biosintética (17), fabricada por medios genéticos está actualmente autorizada en Francia con niños:

- De edades de más de 2 años.
- Con una insuficiencia renal crónica fuerte o en diálisis.
- Con una talla por bajo del límite inferior a la normal.
- No habiendo llegado a la pubertad o estando al principio.

Pero cualesquiera que sea su talla, incluso si la función renal está alterada, los niños transplantados no pueden todavía recibir este tratamiento.

¿Qué efecto tiene sobre la talla?

La hormona del crecimiento mejora la talla de los niños a corto y medio plazo, pudiendo alcanzarse la talla normal, aunque pueden pasar varios años tras la puesta en marcha del tratamiento que debe mantenerse hasta el fin del crecimiento o en el momento del trasplante renal.. Con el tratamiento, el pico de crecimiento pubertario de los adolescentes se mejora.

17) Existen varias marcas de hormona del crecimiento: Genotonorm, Norditropine simplexx, Umatrope, Saizen, siendo su eficacia idéntica.

¿Quién hace la petición del tratamiento?

La petición (18) se hace por un pediatra del hospital (nefrólogo o endocrino). Debe ser renovada al menos una vez al año y por el mismo médico. Mientras tanto, cualquier otro médico (médico de cabecera o el pediatra del pueblo si existe), puede renovar la receta. En general es el mismo médico que inicia el tratamiento, el que lo continúa con visitas de 3 o 4 veces al año.

¿En qué consiste el tratamiento?

Consiste en una inyección subcutánea (brazos, muslos, vientre, nalgas) diaria o 6 días sobre 7 (19).

Las dosis deben adaptarse al peso del niño. Cualquiera que sea la talla son aproximadamente de 1 unidad internacional por kilo de peso por semana, aunque pueden aumentarse ligeramente si el crecimiento no es satisfactorio.

¿Cómo se tolera el tratamiento?

No hay efectos secundarios.

¿Cuándo debe interrumpirse el tratamiento?

En caso de transplante renal o si el niño no va a crecer más.

- 18) El tratamiento se hace con una receta denominada "receta especial"
- 19) Las inyecciones pueden aplicarse por el niño o sus padres, normalmente mediante "bolígrafos de inyección" fáciles de utilizar, las agujas son cortas y finas del tipo para insulina. Las enfermeras del hospital enseñan a los padres y al niño (si tiene edad suficiente) a poner las inyecciones con lo que las familias adquieren una total autonomía, aunque en caso de cualquier dificultad una enfermera puede venir a casa. A menudo a los niños no les gusta cambiar los sitios del cuerpo donde se ponen la inyección, no es un problema grave pero no deberían ponerse en el mismo sitio.

LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL PROBLEMA OCULAR

¿Cómo prevenir y tratar la acumulación de cristales en la córnea?

Ni el tratamiento con cisteamina, ni el trasplante renal no tienen ningún efecto sobre los depósitos córneos que evolucionan por su cuenta.

La acumulación de cristales en la córnea se previene y se trata con el colirio de cisteamina (20) que debe ser utilizado lo antes posible y de una forma regular. Cuanto más frecuentemente se administre el colirio mayor será su eficacia.

La repetición regular de las instilaciones a lo largo del día es un punto clave para asegurar su eficacia. Es preferible que las gotas se suministren durante el tiempo que el niño permanezca en la escuela o en la guardería.

En la práctica deben hacerse al menos de 5 a 6 instilaciones por día en los 2 ojos, sin embargo instilaciones regulares y más frecuentes de colirio (10 a 12 veces por día) permiten la disolución de los cristales formados.

¿Quién hace la petición del colirio?

La receta debe ser realizada por un médico del hospital, o por el pediatra de cabecera,

EL colirio se encuentra disponible únicamente en las farmacias de hospital.

- 20) El colirio de cisteamina es una preparación hospitalaria. El colirio no siempre se encuentra en stock en todos los hospitales, por tanto es preferible no esperar a agotar el último frasco para ir a la farmacia del hospital. Asimismo ha de preverse la cantidad de producto necesario durante las vacaciones. El farmacéutico del hospital que suministre habitualmente el colirio puede encontrar la forma para proporcionar la cantidad necesaria aun en el caso que el paciente parta para más de un mes. Después de la reconstitución, es decir, después de añadir el disolvente (cloruro de sodio) en el frasco que contiene el polvo (clorhidrato de cisteamina), el volumen es de 5 mililitros o sea el equivalente a unas 130 gotas. Es posible obtener de una sola vez el número de frascos necesarios para un mes de tratamiento. Para tratar los 2 ojos durante 1 mes se necesitan 4 frascos. Como para la mayor parte de los colirios ha de desecharse el frasco pasados 7 días de su apertura. Los frascos (estén o no en uso) deben guardarse en la nevera o en un contenedor isotérmico a una temperatura comprendida entre + 2° C y + 8° C.

¿Cómo tratar la fotofobia?

Cuando hay un exceso de luz o de reverberación, la fotofobia se mejora con gafas (21) tintadas. Los vidrios deben ser suficientemente oscuros y amplios con una protección adicional por los lados para asegurar su eficacia.

¿Cómo tratar los dolores oculares?

El uso de cicatrizantes corneales mejora el problema.

El número de instilaciones de colirio o de aplicaciones de la pomada es ilimitado hasta que se obtenga un bienestar suficiente.

El trasplante de córnea

Cuando la infiltración de la córnea por los cristales es importante con una repercusión severa en la visión, es posible realizar un trasplante de córnea. La recuperación funcional (calidad de visión) es normalmente muy buena con desaparición de los dolores.

Estando demostrada la eficacia del colirio con cisteamina cuando se aplica con regularidad, el trasplante de córnea se realiza de una forma excepcional.

¿Se puede prevenir la alteración de la retina?

Las complicaciones retinianas parecen estar prevenidas con la toma lo antes posible y regular de Cystagon®.

¿Cómo se realiza el control ocular?

En ausencia de complicaciones es suficiente un control oftalmológico anual.

Puede suceder que en caso de una fotofobia importante sea necesaria una anestesia general. Ciertos centros practican los exámenes en ambulatorio (sin hospitalización).

¿Puede ser urgente consultar un oftalmólogo?

Los signos que deben decidirse por consultar un oftalmólogo son:

La aparición de dolores fuertes (ulceración de córnea) o los ojos rojos.

La disminución rápida de la visión.

21) Las gafas para niños y adolescentes deben fabricarse con cristales orgánicos para evitar el peligro de rotura. Los cristales tintados para evitar la fotofobia pueden estar a cargo de la Seguridad Social (Francia), sin embargo en el caso de las gafas depende de la edad, sin límite anual hasta los 6 años y de 6 a 18 años limitados a un cambio anual.

¿Puede el niño realizar deporte?

No hay ninguna contraindicación en particular relacionada con la natación desde el punto de vista oftalmológico (salvo en el periodo transitorio tras un trasplante de córnea), ya que las gafas de natación ofrecen una buena protección.

Los deportes al aire libre pueden necesitar gafas tintadas.

El descenso de agudeza visual puede producir algún problema en los deportes que demanden precisión.

¿QUE HACER EN CASO DE DIFICULTADES ESCOLARES?

Estos niños, cuya inteligencia es normal pueden tener dificultades desde el inicio de su escolaridad que podrían abocar a una pérdida de confianza o un fracaso escolar debido a dificultades de orientación en el tiempo y en el espacio.

Estos problemas deben detectarse por medio de controles psicomotores regulares. Un tratamiento adecuado les permitirá dominar estas dificultades y tener una escolaridad normal.

Las complicaciones oculares pueden asimismo dificultar la escolaridad.

Es por tanto aconsejable organizar un "Proyecto de atención individual (PAI)" que permita una estrecha colaboración entre el médico especialista, el médico escolar, los maestros y la familia, con el objeto de ayudar de la mejor forma al niño y ofrecerle las mayores posibilidades para su futuro como adulto.

¿HACE FALTA UN APOYO PSICOLÓGICO?

Es normal que los niños no acepten bien su enfermedad y las molestias que ello ocasiona, por tanto no hay que tener ningún inconveniente en consultar un psiquiatra o un psicólogo que ayudarán al niño a expresar sus problemas.

¿COMO AYUDAR A LOS PADRES?

Los padres naturalmente muy afectados en el momento de conocer la enfermedad de sus hijos, deben organizar su vida para plantar cara a los inconvenientes derivados de la misma y contar con los recursos psicológicos y estables para mantener un equilibrio de su vida personal y familiar.

Conservar el núcleo familiar, las relaciones con los amigos, reunirse con otras familias afectadas, saber que no están solos puede ayudar a vivir mejor los momentos difíciles.

A pesar de ello las diferentes situaciones médicas que pueden afectar la vida de sus hijos, la angustia del futuro, pueden acarrear perturbaciones físicas y emocionales manifestándose en una depresión o una ansiedad crónica. En estas circunstancias puede ser necesario un apoyo psicológico adaptado al caso.

EL TRANSPLANTE Y LA DIALISIS

Cuando la insuficiencia renal se declara en un paciente afectado con cistinosis, el paso a una insuficiencia renal terminal puede ser rápido (6 meses a 1 año). La evolución es más lenta (2 a 3 años, o más) en un paciente tratado con Cystagon®.

Por estas razones, se propone el trasplante precozmente desde el estadio de insuficiencia renal. Se propone a la familia dos posibilidades a la familia y al paciente, si está en edad de comprenderlas:

- -El trasplante de un donante difunto (donante en estado de muerte encefálica). Si el paciente es menor de 16 años, en Francia tendrá prioridad lo que permitirá la realización rápida del trasplante.
- - El trasplante de un donante vivo o de un familiar. Hará falta que el estado de salud la persona donante lo permita y que acepte someterse a un seguimiento clínico y biológico riguroso. El permiso de trasplante se concederá tras un profundo estudio efectuado por nefrólogos y especialistas en genética.

Cuando el grado de insuficiencia renal alcance un cierto nivel, la diálisis será necesaria en espera del trasplante.

Los nefrólogos y sus equipos proporcionarán todas las informaciones necesarias para ayudar a las familias y pacientes a tomar las decisiones más adecuadas.

TRANSPLANTE RENAL

El trasplante representa hoy en día el único tratamiento válido para solucionar la insuficiencia renal terminal en el niño, permitiendo una considerable mejora de la calidad de vida de los pacientes.

¿Cuales son las condiciones para un trasplante?

Aunque las modalidades para los dos tipos de trasplante difieren, en los dos (donante difunto, donante vivo), hace falta que:

- El donante y el receptor tengan los grupos sanguíneos compatibles.
- El receptor no haya desarrollado anticuerpos* contra el riñón que le va a ser transplantado.

¿Cómo es la evolución tras el trasplante?

El problema tubular no re aparece sobre el implante. Pero como la cistina continua depositándose sobre los otros órganos se hace necesario continuar la toma regular de Cystagon®.

El funcionamiento de los implantes es similar sino mejor a aquellos efectuados por otra enfermedad renal, con una supervivencia del implante del orden del 90% un año después del implante y de un 60% después de 10 años.

El buen funcionamiento del riñón trasplantado necesita la administración escrupulosa, perfectamente regular de un tratamiento inmunosupresor que tiene por objeto prevenir el rechazo* en la fase inicial del trasplante y mantener el injerto en perfecto estado de funcionamiento. Este tratamiento de mantenimiento no debe ser interrumpido jamás en tanto en cuanto el injerto funcione.

La eficacia del tratamiento como el funcionamiento del riñón deben ser vigilados con mucha regularidad.

¿Ha de proseguir la toma de cisteamina y la instilación del colirio?

Sí, aún en el caso de que el riñón trasplantado funcione bien.

¿Dejamos en su sitio los riñones?

Si existe una hipertensión arterial severa y mal controlada en el estado de insuficiencia renal, se puede eliminar el riñón izquierdo antes del trasplante durante el periodo de diálisis y más tarde el derecho el día del trasplante. Esto puede ser realizado por laparoscopia o por cirugía clásica

DIALISIS

¿Qué tipo de diálisis escoger?

En función del estado clínico del paciente, el médico decide con la familia y el paciente el método de diálisis, hemodiálisis* o diálisis peritoneal* y el escenario (en el hospital, en una unidad de diálisis o a veces en el domicilio).

¿Ha de proseguirse con el Cystagon® y el colirio?

Sí.

¿Cuáles son los otros tratamientos?

Son los tratamientos comunes a todos los pacientes dializados cualesquiera que sea la enfermedad inicial.

La dieta es a veces difícil de seguir pero debe ser observada rigurosamente.

Las bebidas están limitadas en función de la diuresis* residual.

La fragilización del esqueleto (osteodistrofia renal) puede ser prevenida eficazmente con un tratamiento asociado de calcio y vitamina D. El control de potasio es a veces insuficiente solo por la dietética y debe recurrirse a una resina (Resincalcio®).

Generalmente es necesario corregir la anemia con eritropoyetina biosintética y un suplemento de hierro.

La hipertensión arterial que puede aparecer en la diálisis se trata con medicamentos antihipertensores. Puede ser necesaria una nefrectomía.

LAS FORMAS TARDIAS

Además de la cistinosis infantil, existen formas tardías. Son muy raras ya que solamente representan un 5% de los casos de cistinosis.

Dado el escaso número de pacientes, la descripción clínica es incompleta, el diagnóstico difícil, a veces tardío, el seguimiento y la conducta terapéutica todavía dudosos. La edad de inicio del problema ocular, del problema renal y su evolución varían entre los diferentes pacientes y aún entre hermanos y hermanas de la misma familia.

LAS CIRCUNSTANCIAS DE SU DESCUBRIMIENTO

Son variables. La enfermedad puede descubrirse observando los signos oculares, anomalías urinarias detectadas en un análisis de orina o en el transcurso de una encuesta familiar.

La enfermedad se descubre más tardíamente que la forma infantil, pero a una edad variable: en la forma juvenil, en la adolescencia o incluso en la edad adulta hasta los 50 años (de ahí el nombre de forma adulta).

LA AFECTACIÓN OCULAR

Es constante.

Las molestias oculares y la fotofobia revelan a menudo la presencia de cristales de cistina en la córnea. El examen oftalmológico dirá si se puede hacer un diagnóstico de cistinosis. Si un examen de cornea no se realiza el diagnóstico puede retardarse años. El descubrimiento de los cristales de cistina debe asociarse a una investigación de problemas renales.

Ciertos pacientes incluso a la edad adulta no tienen molestias oculares, es entonces cuando un examen sistemático de la córnea puede revelar los cristales de cistina en un paciente mostrando un problema renal aparentemente aislado o en una persona perteneciente a una familia diagnosticada.

LA AFECTACIÓN RENAL

Puede no presentarse mostrando el paciente un problema ocular aislado. No obstante como el problema renal puede aparecer tardíamente, en todo paciente que presente problemas oculares debe investigarse si existen complicaciones renales.

Las características de la enfermedad renal son variables familia:

- Ciertos pacientes presenta una tubulopatía (o síndrome de Fanconi) menos severa que en la forma infantil. Las perturbaciones aisladas, urinarias y sanguíneas generalmente no tienen repercusiones clínicas. Algunos pacientes presentan un retardo de crecimiento.
- Otros pacientes presentan solamente una proteinuria a veces de origen glomerular.

Cualesquiera que sean las características del problema renal, la evolución lleva a una insuficiencia renal que puede aparecer a cualquier edad a veces muy tardíamente.

La insuficiencia renal puede permanecer en un estadio moderado o abocar en una insuficiencia renal terminal. La edad de aparición de esta insuficiencia renal terminal es variable, a veces en la adolescencia, más frecuentemente en la edad adulta y a veces más tarde.

Variabilidad de la afectación renal en la familia

La evolución del problema renal es muy variable incluso dentro de una misma familia en la cual puede haber personas que la presenten en el segundo decenio mientras que otras no la presentarán.

A veces se realiza una biopsia renal permitiendo su diagnóstico, ya que muestra las anomalías típicas de los tubos y las lesiones que afectan los glomérulos (responsables de una proteinuria glomerular). En los dos tercios de casos, puede poner en evidencia la presencia de cristales de cistina.

LA AFECTACIÓN EN LOS OTROS ORGANOS

En general los pacientes no muestran otros síntomas más que problemas oculares y renales, pero deben investigarse otras complicaciones (hipotiroidea, diabetes) como para la forma infantil.

EL DIAGNOSTICO BIOQUIMICO

El control de la cistina en leucocitaria muestra tasas elevadas aunque normalmente inferiores a las de la forma infantil.

LA ENCUESTA FAMILIAR

Es muy importante, ya que permite descubrir los miembros de la familia que solamente presenten unos pocos síntomas y tratarlos convenientemente.

EL TRATAMIENTO

El tratamiento específico se basa como en la forma infantil en la cisteamina: Colirio, administrado regularmente a lo largo del día para luchar contra la infiltración de cristales de cistina en la córnea.

Cápsulas de gelatina con Cystagon®, sobre todo si ha y un problema renal, aunque hoy en día no existe ningún dato sobre su eficacia en el retraso de la aparición de la insuficiencia renal. El tratamiento debe eliminarse durante el embarazo y la lactancia

Los inhibidores de la enzima de la angiotensina pueden utilizarse (como en las otras enfermedades renales) para disminuir la proteinuria. Durante el embarazo han de eliminarse y ser reemplazados por otra clase de medicamentos hipotensores.

La diálisis y el trasplante no presentan problemas particulares.

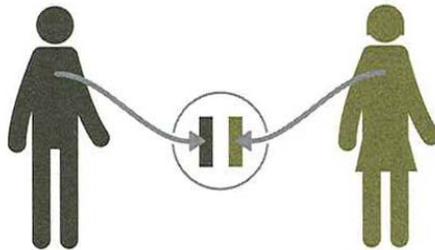
LA GENETICA

ALGUNAS NOCIONES DE GENETICA

La primera célula del embrión contiene todas las informaciones genéticas que permitirán fabricar los elementos de los cuales cada célula del organismo tendrá necesidad durante el transcurso de la vida. En cada célula, el material que contiene estas informaciones se presenta en forma de filamentos o cromosomas que pueden observarse al microscopio.

¿Qué es un cromosoma?

En la célula, el material genético se presenta en forma de filamentos o cromosomas que pueden observarse al microscopio. Las células del organismo humano contienen en su núcleo 46 cromosomas repartidos en 23 pares. Cada par es formado por una copia del cromosoma heredado del padre y otra del de la madre.



Hay 22 pares de cromosomas idénticos en los dos sexos denominados autosomas numerados del 1 al 22.

El par 23 está formado por los cromosomas denominados “sexuales”. Son esenciales para la determinación del sexo y diferentes en el hombre y la mujer. En la mujer el par 23 está formado por dos cromosomas X procedentes del padre y de la madre. En el hombre el par 23 está formado por un cromosoma X procedente de la madre y por un cromosoma diferente Y procedente del padre. Únicamente los núcleos de las células sexuales reproductoras (óvulo, espermatozoide) poseen un solo ejemplar de cada par de cromosomas y contienen 23 cromosomas. El huevo fecundado, resultante de la unión de óvulo y espermatozoide contiene el material genético de los dos padres. Esta primera célula se multiplicará para generar los millones de células que formaran el ser humano.

CONSTITUCION DE UN CROMOSOMA

Cada cromosoma está constituida por una molécula de ácido desoxiribonucleico o ADN*, formado por una sucesión de elementos químicos (fosfatos y azúcares) sobre la cual se ramifican los elementos nitrogenados denominados bases* que se suceden en un orden preciso. La secuencia de estas bases contiene la información genética.

Esta molécula de ADN puede considerarse como estando constituida por una sucesión de genes portadores de la información genética separados por segmentos de los cuales no se conoce del todo su función.

¿Qué es un gen?

Es la unidad elemental del patrimonio genético de todo ser vivo. El conjunto de genes determina a la vez las características comunes a todos los miembros de una especie y las características propias de cada individuo. Se estima que en el hombre existen 30.000 genes diferentes.

Cada gen es portador de informaciones, es decir instrucciones que le permiten la producción de una o más proteínas. Cada vez que la célula se divide la información necesaria para la formación de proteínas se reproduce íntegramente, cada una de las dos células resultantes contiene la información de la célula origen.

¿Qué es una proteína?

Las proteínas pueden considerarse como las herramientas que hacen funcionar el organismo. Cada proteína se fabrica en un momento preciso de la vida del individuo, en cantidad determinada, y cada una asegura una función precisa en una célula o en el organismo. Por otra parte las diferentes proteínas reaccionan entre sí, evolucionando estas interacciones a lo largo de la vida.

Cada proteína está formada por un conjunto de aminoácidos que se suceden en un orden preciso con objeto de que la proteína asegure su función normal en el organismo.

El paso del gen a la proteína se desarrolla en varias etapas muy complejas dependiendo de una correspondencia entre las bases y los ácidos amínicos, siendo la sucesión normal de grupos detrás bases en el gen la que determina la sucesión normal de los ácidos amínicos de la proteína y por consecuencia asegura el buen funcionamiento de la proteína.

¿Qué es una mutación?

Es una modificación accidental del ADN contenido en las células sexuales o las demás células del organismo. Cuando una mutación afecta el ADN de una célula sexual, esta mutación se transmite según las leyes de la herencia.

Las mutaciones que alteran la salud

Según las características de la mutación y su situación en el gen, la información proporcionada por el mismo puede estar alterada y conllevar:

- La ausencia de la proteína normalmente codificada por el gen.
- La producción de una proteína defectuosa que funcionará mal.

Estos fenómenos provocan una gran perturbación a nivel biológico y serán responsables de la aparición de alguna enfermedad hereditaria.

¿COMO SE TRANSMITE LA CISTINOSIS?

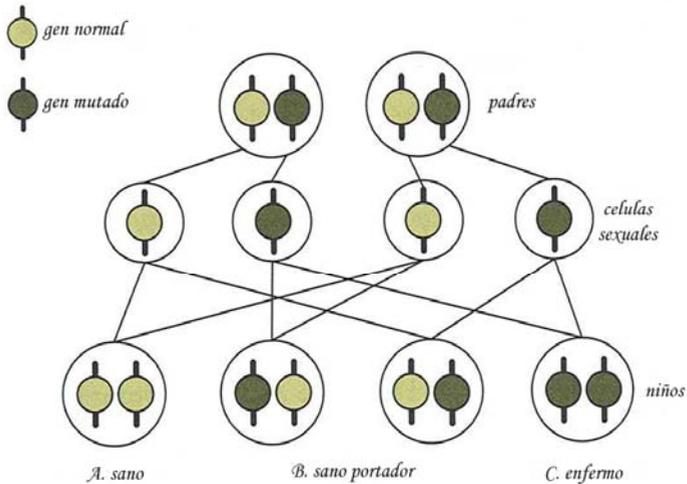
Desde los años 30, el estudio de las familias de niños afectados de cistinosis permitió sugerir que la transmisión de la enfermedad era del tipo autonómico recesivo, lo que fue confirmado en el año 1967.

Una enfermedad de este tipo afecta por igual a niños y niñas (que al contrario que las enfermedades relacionadas con el sexo, que en la práctica afectan solamente a los niños). El gen responsable de una enfermedad autonómica se sitúa en uno de los autosomas, los cromosomas 1 a 22 (mientras que el gen de una enfermedad relacionada con el sexo es debido al cromosoma X).

Las enfermedades recesivas se manifiestan en los sujetos que por azar hayan recibido al mismo tiempo el gen mutado de su padre y de su madre. El sujeto afectado es portador del gen mutado en dos ejemplares y se denomina homocigótico. Cada uno de los padres que portan un solo ejemplar se denominan heterocigóticos.

Se ha demostrado que todos somos portadores de una docena de mutaciones "silenciosas" presentes solamente sobre uno de los dos cromosomas de un mismo par. Pero si por azar una de estas mutaciones está presente en los dos cromosomas de un mismo par, será responsable de una enfermedad recesiva.

Un ejemplo de árbol genealógico



El gráfico muestra la unión de 2 padres que no están enfermos pero que son portadores de un gen mutado.

En cada embarazo la pareja tiene la probabilidad de 1 sobre 4 de tener un hijo afectado, niño o niña y una probabilidad de 3 sobre 4 de tener un hijo indemne.

<p>C</p>	<p>La enfermedad aparece en el niño homocigótico (C) de cualquier sexo que ha recibido la mutación de su padre y su madre. Los hermanos y hermanas de este niño afectado pueden ser o no portadores del gen mutado</p>
<p>B</p>	<p>Dos niños (B) son heterocigóticos. No están enfermos, pero como sus padres, su tasa de cistina es algo superior a la tasa normal (ver página 15). Estos sujetos heterocigóticos tendrán hijos indemnes salvo si por azar o por razones de parentesco su pareja es igualmente heterocigótica.</p>
<p>A</p>	<p>El niño (A), al tener 2 genes normales, está indemne, su tasa de cistina es normal y no transmitirá la enfermedad</p>

EL GEN, SUS MUTACIONES Y LA PROTEINA

Un poco de historia

Un grupo de estudio, el “Cystinosis Collaborative Research Group”, formado por investigadores americanos e ingleses, mostró en 1995 que el gen estaba localizado en el cromosoma 17. El equipo del Hôpital Necker-Enfants Malades de Paris confirmó esta localización.

En 1998 los investigadores franceses trabajando en colaboración con el equipo inglés que había localizado el gen, identificaron* el gen (denominado CTNS) y mostraron que este gen dirigía la fabricación de una nueva proteína que llamaron cistinosina.

Más tarde, las mutaciones genéticas han sido estudiadas por numerosos equipos de genética.

Las mutaciones del gen CTNS

CTNS es un gen “relativamente” fácil de estudiar. Un laboratorio de genética con experiencia puede detectar las mutaciones con las técnicas clásicas en más de un 95% de pacientes.

Si varias personas de la misma familia se encuentran afectadas, quiere decir que estas personas tienen la misma mutación.

Las mutaciones del gen CTNS han sido detectadas en los pacientes afectados cualquiera que sea la forma de la cistinosina.

En un 75% de niños afectados con la forma infantil y de origen europeo, es la misma gran alteración del gen CTNS la que está puesta en evidencia (una mutación severa que provoca la ausencia completa de cistinosina). Esta alteración está presente, bien en los dos cromosomas del par 17 (la alteración es homocigótica), bien solamente en uno de los dos cromosomas (la alteración es heterocigótica), pudiéndose encontrar otros tipos de mutaciones en el otro cromosoma.

Esta alteración, que concierne a casi todo el gen y a una gran región anterior del gen, es idéntica en todos los pacientes. Proviene de una alteración “ancestral” aparecida, parece ser, en el transcurso del primer milenio en un individuo del norte de Europa.

En el restante 25% de los niños afectados compuesto por niños europeos y de otros orígenes se han descubierto otros tipos de mutaciones severas en el conjunto del gen.

En las formas tardías, las mutaciones del gen CTNS no se encuentran más que en un 70% de los pacientes. Puede tratarse de una mutación severa (como en la forma infantil) sobre uno de los cromosomas 17 y de una mutación llamada “benigna” (que lleva aparejada la formación de cistinosina que funciona mal) en el otro cromosoma o de dos mutaciones “benignas” sobre los dos cromosomas 17.

La proteína: la cistinosina

De acuerdo con lo que esperaba, el equipo francés ha mostrado que se trata de una proteína de la pared del lisosoma capaz de transportar la cistina.

Resta llegar a comprender como esta proteína interviene en el transporte de la cistina a través de la pared del lisosoma y cuáles son las moléculas que se asocian a la cistinosina.

EL DIAGNOSTICO GENETICO

En la práctica

En un primer momento, los genetistas buscan la gran alteración en los dos cromosomas 17 del paciente. Es relativamente fácil con un test simple (PCR*) y los resultados pueden estar listos en una semana.

Si la alteración está presente en uno solo de los cromosomas o en ninguno, hará falta investigar los otros tipos de mutaciones en el conjunto del gen. Esta acción se realiza con diferentes técnicas e es más larga y puede durar varias semanas.

¿En qué circunstancias se solicita el diagnóstico genético?

De hecho, no es indispensable buscar las mutaciones del gen CTNS en un niño afectado ya que el control biológico de la cistina intracelular puede permitir un diagnóstico.

El diagnóstico genético es de sumo interés con los pacientes que presenten una forma atípica, por ejemplo poco severa o si el test bioquímico es de difícil interpretación.

Resumiendo, el diagnóstico genético prenatal se basa en el conocimiento de las mutaciones del gen CTNS en la familia.

**CONSEJOS GENETICOS
DIAGNOSTICOS PRENATAL Y
PREIMPLANTE**

LA CONSULTA DE CONSEJOS GENETICOS

Tiene por objeto ayudar a los pacientes, los padres de un sujeto afectado, una pareja, los parientes en una familia afectada por una afección genética comunicándoles las informaciones sobre:

- La naturaleza y la causa de la enfermedad y su modo de transmisión.
- El riesgo de transmitirla.
- El riesgo de una persona de desarrollar la enfermedad cuando esta es conocida por la familia.
- Las posibilidades de descubrimiento de la enfermedad en un sujeto en riesgo.
- La fiabilidad y los límites de los tests genéticos.
- Los medios de prevención y de tratamiento.
- Los medios e diagnóstico prenatal.

¿QUE HA DE PREVEERSE ANTE UN POSIBLE EMBARAZO?

La pareja debe asistir a una consulta de consejos genéticos (si es posible antes de la concepción). El genetista les explica los elementos que permitirán comprender perfectamente cuál es la situación para que puedan tomar las decisiones que mejor les convengan. A través de esta consulta, la pareja es informada de los medios de diagnóstico disponibles, del riesgo para el feto*, de la fiabilidad del método de diagnóstico y de la necesidad de contactar con el genetista y la obstetricia desde el comienzo del embarazo.

Es importante comprobar la mutación del gen CTNS en el primer niño afectado.

EL DIAGNOSTICO PRENATAL

En una enfermedad tan importante como la cistinosis, los padres que hayan tenido un hijo ya afectado pueden por incertidumbre tener la necesidad durante el embarazo siguiente de solicitar un diagnóstico prenatal. Permitirá predecir si el hijo que viene esta enfermedad o si está afectado con objeto de poder interrumpir el embarazo.

¿De qué células ha de tomarse muestras?

El diagnóstico prenatal necesita una muestra de vellosidad corial (un fragmento de la futura placenta). Esta muestra se efectúa hacia la 11-12 semanas de amenorrea*.

Si excepcionalmente la muestra de vellosidades coriales no se ha efectuado o si ha sido imposible realizar, una muestra de líquido amniótico (o amniocentesis) permitirá estudiar las células fetales. La amniocentesis se efectúa entre 14 a 18 semanas de la amenorrea de embarazo y por tanto la interrupción eventual del embarazo será más tardía y más traumática.

¿Cómo hacer el diagnóstico?

Son posibles dos métodos (genético, bioquímico), la elección dependerá del conocimiento de la mutación en la familia.

Si la mutación del primer hijo afectado es conocida, el genetista la busca directamente en el ADN de las células de la muestra. El resultado se conocerá en pocos días lo que permitirá en el caso en el que el feto este afectado una interrupción precoz del embarazo.

Si la mutación no es conocida, se puede realizar un test bioquímico que permitirá medir la cistina en las células de la muestra. Existen diferentes técnicas que permiten un rápido diagnóstico.

EL DIAGNOSTICO PREIMPLANTATORIO

Consiste en buscar precozmente la anomalía genética en embriones fecundados* in vitro. Los embriones no afectados se transfieren al útero, permitiendo con ello no recurrir al diagnóstico prenatal y evitar la interrupción del embarazo.

Es un proceso complejo y difícil en su realización, con mucha medicación, pesado y molesto para la madre que solicita paciencia, constancia y motivación. En Francia su práctica está muy tipificada por la ley. Solamente unos pocos centros están habilitados para su realización y no se admite su ejecución salvo en casos y condiciones muy particulares.

LA INVESTIGACIÓN

Estos últimos años se han obtenido grandes progresos gracias a los numerosos equipos de investigación de médicos clínicos, bioquímicos, genéticos (Francia, Inglaterra, Holanda, España, Italia, Canadá, Estados Unidos) y a la ayuda aportada por las Asociaciones de pacientes.

Las investigaciones actuales se dirigen principalmente a las anomalías intracelulares debidas a la acumulación de cistina y a las perspectivas terapéuticas, en particular a encontrar y testar las formas más eficaces y mejor toleradas de cisteamina e igualmente a mejorar el colirio a base de cisteamina.

¿DONDE ESTAMOS EN 2007?

Los numerosos estudios clínicos, genéticos, fisiopatológicos llevados a cabo tanto en pacientes como en animales han permitido el avance en la comprensión de la enfermedad. Ciertos trabajos cuyas conclusiones han sido integradas en las normas de vigilancia y de tratamiento han permitido:

1 - Diferenciar en las manifestaciones gastro-intestinales presentadas por ciertos pacientes, aquellos que pueden atribuirse a la propia enfermedad de las que son provocadas por el tratamiento. Se ha demostrado claramente que cuando estos problemas gastro-intestinales están provocados por el Cystagon®, se observa un aumento de la acidez en el estómago que puede ser tratada con éxito con medicamentos que reducen la acidez gástrica.

2 – Comprender en que parte del tubo digestivo (intestino delgado o colon) es absorbida la cisteamina. Ha sido demostrado claramente que la absorción de la cisteamina es más rápida en el intestino delgado que en el colon y que la absorción en el intestino delgado implica una baja mayor y más prolongada de la cistina en los leucocitos. Estas constataciones esenciales son la base de las investigaciones terapéuticas actuales.

3 – Analizar las razones de las eventuales dificultades escolares, en particular, las dificultades de aprendizaje en lectura, en matemáticas o falta de atención en niños cuya inteligencia es normal.

4 – Describir las formas tardías de cistinosis.

5 – Identificar las mutaciones del gen CTNS responsables de las formas que implican problemas renales, ya sean infantiles o tardías y de las formas con implicación ocular. Asimismo comparar sus efectos con objeto de intentar desentrañar los mecanismos celulares de la cistinosis.

6 – Mejorar la calidad de las medidas de la cistina intraleucocitaria, esencial para el diagnóstico, la vigilancia y el seguimiento del tratamiento.

7 - Poner a punto medidas fiables de la cistina en las células coriales con objeto de obtener un diagnóstico prenatal rápido.

Lo que falta por comprender

Se sabe que la cistinosis aparece cuando la cistinosina (que está presente en la membrana del lisosoma y que permite la salida de la cistina) se halla modificada.

Resta por comprender los elementos que son necesarios para permitir a la cistinosina encontrarse en la membrana del lisosoma, cuales son las moléculas que le son asociadas y que permiten los intercambios intercelulares y cuál es el papel de la cistinosina en los melanosomas*.

La forma en que la acumulación de cistina en los lisosomas conduce a lesiones y al mal funcionamiento de las células tubulares (defecto de reabsorción de agua y electrolitos a nivel de los tubos renales; resistencia de la tubulopatía al tratamiento con cisteamina), es todavía desconocida.

Se han realizado numerosos tipos de estudios:

1. Sobre muestras en células de pacientes afectados de cistinosis (leucocitos, fibroblastos*, células del tubo contorneado proximal recogidas en la orina).
2. En modelos animales de cistinosis como en ratones modificados genéticamente. Si en un modelo los ratones presentaban una acumulación de cistina, anomalías oculares, musculares pero no tubulopatía, ni insuficiencia renal, la obtención reciente de ratones que sufren una tubulopatía ha abierto nuevas vías de investigación.

Todos estos diferentes estudios permiten seguir la pista de diversas anomalías que se producen en el interior de la célula y que conciernen por ejemplo la apoptosis*, la función de las mitocondrias* y el estrés* oxidativo.

PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS

Mejora por tratamiento con cisteamina

1 – El tratamiento con Cystagon® no es fácil. La mala observación de las pautas se debe a las tomas necesarias cada 6 horas, incluso durante la noche, al gusto y olor desagradable y a los problemas digestivos.

Las investigaciones actuales tienen por objeto conseguir una presentación:

- De liberación prolongada con el fin de reducir el número de tomas.
- Resistente al medio ácido del estómago, resistente a las enzimas elaboradas por el hígado, que pasen la barrera del intestino.
- Que enmascare el olor y sabor desagradables, responsables de un mal aliento.
- Que no existan dolores abdominales.

Dos estrategias pueden desarrollarse: la microencapsulación* y las prodrogas*. Tras los estudios que han demostrado la mejor absorción en el intestino delgado, hace falta desarrollar una molécula que pueda atravesar el estómago y llegar al intestino delgado para desarrollar su actividad.

De todas formas, antes de cualquier ensayo clínico, la nueva presentación deberá ensayarse para demostrar la ausencia de toxicidad en los cultivos celulares, su capacidad de reducir las tasas de cistina en las familias de células cistinósicas y la ausencia de toxicidad y eficacia en el animal. A continuación se realizarán ensayos clínicos afín de verificar su tolerancia, eficacia y definir la equivalencia entre una a dos tomas por día de la nueva forma de liberación prolongada y las cuatro tomas de Cystagon®.

2 – El tratamiento del problema ocular no es fácil, ya que el colirio debe ser administrado unas 6 veces al día. El frasco debe conservarse en frío.

Las investigaciones actuales tienen por objeto conseguir una presentación:

- De mayor concentración en cisteamina para reducir el número de instilaciones.
- Que su actividad persista a temperatura normal.

¿Puede ser una solución la terapia genética?

Las dificultades que deben resolverse son considerables:

¿Cómo hacer llegar el gen normal a las células?

¿Cómo hacer llegar el gen a las células sin peligro para el organismo y hacer expresar el gen de manera suficiente y prolongada?

El hecho que la cistinósina sea una proteína de la membrana del lisosoma y el hecho que sea expresado en todas las células del organismo hacen muy difícil la terapia genética.

¿Puede ser una solución la terapia por células madre?*

Las células madre representan hoy en día una gran apuesta científica y su utilización en el campo de nuevas terapias parece abrir buenas perspectivas. Pero su utilización es muy controvertida en razón de su origen. Es sin duda una vía de investigación prometedora.

LEXICO

Aminoácidos.- Constituyentes importantes de las proteínas. Es la sucesión normal de tres bases en el gen la que determina la sucesión normal de los ácidos amino en la proteína correspondiente permitiendo asegurar su función normal en el organismo.

Acidosis.- Estado caracterizado por un aumento de la acidez en la sangre.

Agudeza visual.- Se mide a partir de 2 años y medio. Según la edad se pide al niño si reconoce los dibujos las cifras y las letras.

ADN.- Abreviación de ácido desoxirribonucleico (DNA en los países anglosajones). Molécula gigante formada por una sucesión de elementos químicos (fosfatos y azúcares) sobre la que se enlazan los elementos nitrogenados o bases.

Amenorrea.- Ausencia de reglas.

Anorexia.- Pérdida del apetito.

Anticuerpos anti-HLA.- Proteínas que circulan en la sangre y cuya misión es la de destruir las sustancias o tejidos de origen extraño que portan uno u otro grupo HLA diferente del grupo del paciente transplantado.

Apoptosis.- Proceso por el cual las células comienzan un proceso de autodestrucción respondiendo a una señal determinada. Es un proceso fisiológico normal.

Autorización de Puesta en el Mercado (en francés Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)).- Es la autorización para comercializar un medicamento, proporcionada por la Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) o una comisión equivalente europea después de su evaluación mediante ensayos clínicos estrictamente reglamentados de la eficacia del medicamento, de su superioridad sobre otros y de su tolerancia.

Bases.- Sustancias nitrogenadas. Las bases forman parte de la constitución de la molécula de ADN, son 4: Citosina, Timina, Adenina y Guanina. Como el ADN esta formado por dos cadenas, las bases van por pares, uno en cada cadena. Se considera que existen más de 3 millones de pares de bases en los cromosomas humanos.

Biopsia renal.- Obtención de una muestra minúscula de riñón. Se efectúa en un solo riñón ya que las lesiones son bilaterales.

Capilares sanguíneos.- Vasos sanguíneos muy finos.

Células madre.- Células aún sin definir y que más tarde se convertirán en cualquier tipo de células en el cuerpo humano. Aparecen alrededor de una semana después de la concepción., siendo capaces de regenerar los tejidos humanos. Un día, puede ser que sirvan para tratar toda clase de enfermedades, para reparar tejidos o para crear órganos de recambio.

Laparoscopia.- Introducción en el abdomen, normalmente tras una pequeña incisión de un aparato óptico que permita observar ciertos órganos como por ejemplo el riñón.

Consulta de Consejo genético.- La consulta médica en un servicio de genética especializado es obligatorio por ley (artículo L.162.16 del Código de Salud Pública) Consultas de este tipo existen en todas las regiones.

Curva de crecimiento.- El crecimiento de los niños franceses desde el nacimiento hasta los 18 meses se controla de acuerdo con unas tablas preestablecidas. Los pediatras disponen de estas tablas para los dos sexos.

Con ellas se evalúa la normalidad de un crecimiento y la eficacia de un tratamiento. Las curvas están impresas en el Carnet de Salud.

El crecimiento de un niño normal se representa como una curva y dos desviaciones estándar en más y menos. El crecimiento es normal cuando está comprendido entre +2 y -2 desviaciones estándar.

Creatinina.- Es una sustancia producida por los músculos y eliminada en la orina, lo que hace de ella un excelente marcador de la función renal. Su concentración en sangre depende del equilibrio entre la cantidad producida y la cantidad excretada.

Délección.- Tipo de mutación, en la cual una parte del gen más o menos importante falta.

Diálisis.- Uno de los tratamientos en caso de insuficiencia renal, que permite eliminar las toxinas que se acumulan en el organismo y mantener el equilibrio del agua y de la composición de la sangre. Existen dos tipos de diálisis, la peritoneal y la hemodiálisis, siendo posible el paso de una a otra.

Diálisis peritoneal.-Técnica basada en el intercambio a través del peritoneo (membrana situada en el abdomen que recubre los intestinos). Se inyecta un líquido en la cavidad abdominal a través de un tubo o flexible implantado quirúrgicamente varias semanas antes de su utilización y que se deja para posteriores utilizaciones.

Dos formas diferentes se usan en la actualidad:

- Diálisis peritoneal continua con bolsas que necesita de 3 a 4 cambios manuales de bolsa
- Diálisis automática con máquina.

Las dos se hacen en el domicilio pudiéndose solicitar la ayuda de una enfermera.

Diuresis.- Volumen de orina.

Electrolitos.- Moléculas que se orientan bien hacia el polo positivo (caso del cloro por ejemplo) o hacia el polo negativo (caso del sodio por ejemplo) cuando se hace pasar una corriente eléctrica en una solución (como el plasma o la orina).

Electroretinograma.- Examen para evaluar el funcionamiento de la retina. Se envía un flash luminoso sobre el ojo y se registra la reacción de la retina con una especie de lente de contacto.

Endoscopia digestiva.- Exploración visual de las cavidades digestivas mediante un instrumento óptico.

Estrés oxidativo.- Alteración del proceso normal de oxidación que condiciona el buen funcionamiento de las células. Normalmente el organismo produce radicales libres ricos en oxígeno, Si la producción es excesiva dañan las células pudiendo provocar su muerte.

Eritropoyetina.- Proteína secretada en su mayor parte por el riñón que estimula la eritropoiesis, es decir, la formación de los glóbulos rojos (o hematíes). Su defecto explica la anemia que acompaña frecuentemente la insuficiencia renal.

Fecundación in Vitro.- Técnica de procreación con asistencia médica. Tras estimulación de los ovarios durante varias semanas, los ovocitos pueden obtenerse por punción en los ovarios colocándose en un medio de cultivo con espermatozoides durante 2 días. Si la fecundación conduce a la formación de embriones, algunos de ellos se introducen en el útero.

Fibroblasto.-Célula presente en el tejido conjuntivo que une, protege y soporta los órganos.

Fibroscofia.-Examen del tubo digestivo o de las vías respiratorias mediante un tubo flexible.

Feto.- Nombre que se da al embrión a partir de la tercera semana del embarazo.

Fondo de ojo.- Examen de la retina iluminándola con un instrumento denominado oftalmoscopio.

Gastritis.- Inflamación del estómago.

Gastrostomía.- Apertura quirúrgica de la pared anterior del estómago que es conectado directamente a la piel y que permite un aporte directo de alimentos.

Glomérulo.- Es un órgano pequeño formado por una acumulación de vasos sanguíneos donde a partir del plasma se produce la orina.

Glicosuria.- Presencia de glucosa en la orina.

Grupos HLA.- Son moléculas presentes en la superficie de todos los tejidos. Existen muchos grupos, pero en la práctica son determinados 6. Si dos personas tienen 3 grupos en común, se dice, que tienen 3 identidades o compatibilidades HLA. Ciertos grupos son muy frecuentes mientras que otros son muy raros.

Hemodiálisis.- Técnica de diálisis que utiliza un riñón artificial que contiene una membrana sintética capaz de separar la sangre del líquido de diálisis y de autorizar los intercambios terapéuticos convenientes entre la sangre y el líquido de diálisis. Esta técnica necesita tener un acceso a la sangre por una fístula arterio-venosa. Las sesiones de hemodiálisis se efectúan normalmente 3 veces por semana y duran un mínimo de 4 horas. Esta técnica se realiza con las instalaciones adecuadas (centro hospitalario, unidad de diálisis medicalizada, unidad de autodiálisis asistida, unidad de autodiálisis simple y eventualmente en el domicilio).

Identificación.- El gen de una enfermedad está identificado cuando se ha determinado con exactitud su secuencia (ver esta palabra).

Ingeniería genética.- Conjunto de técnicas modificantes de las características genéticas de células o de organismos vivos con el fin de las inducir a la producción en gran cantidad de una sustancia que normalmente no producen (por ejemplo, la hormona del crecimiento).

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC).-Tipo de medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial. Se ha demostrado que estos medicamentos pueden reducir además la proteinuria y con ello proteger la función renal.

Insuficiencia renal terminal.- insuficiencia renal irreversible que necesitará una diálisis o un trasplante, ya que el riñón no puede cumplir su misión.

Ionograma.- Examen realizado para conocer la concentración de los principales aniones y cationes en la sangre o en la orina.

Lámpara de hendidura.- Especie de microscopio provisto de un dispositivo de iluminación y una abertura luminosa que permite estudiar la córnea y el cristalino.

Leucocito o glóbulo blanco.- Célula de la sangre donde existen 3 tipos: los polinucleares, los linfocitos y los monocitos.

Melanosomas.- Son gránulos cargados de melanina que es el pigmento determinante del color de la piel, los cabellos, el vello, las uñas y que están situados en ciertas células de la piel.

Microencapsulación.- Proceso por el cual una película uniforme y continua que recubre las partículas, aisla y protege la molécula activa y permite una liberación lenta y progresiva.

Mitocondrias.- Es un organito (elemento constituyente de la célula) presente en todas las células. Su función es fundamental ya que almacenan la energía proporcionada por las células.

Nano - Prefijo que indica una millonésima.

Observación.- Se refiere a la prescripción de un medicamento y los consejos para su administración.

PCR.- (Polimerase Chain reaction).- técnica de biología molecular que amplifica los segmentos de ADN que se quieren estudiar.

Pico de crecimiento pubertario.- Número de centímetros de talla entre el principio y el fin de la pubertad (fin del crecimiento).

Pigmentaria (capa).- Envoltura externa de la córnea que recibe la señal luminosa.

Plasma.- Parte líquida de la sangre.

Prodrogas.- Moléculas farmacológicamente inactivas y que una vez absorbidas se descomponen para liberar la molécula activa.

Proteína.- Molécula que forma parte en una fuerte proporción en la constitución del ser vivo. Está formada por aminoácidos. Cada proteína ejerce una función específica en el organismo.

Proteinuria.- Presencia de proteínas en gran cantidad en la orina. Su presencia en la orina en baja cantidad se considera normal. La proteinuria puede ser de origen tubular cuando los túmulos funcionan mal) o de origen glomerular (cuando los glomérulos están alterados principalmente en albumina). En la cistinosis la proteinuria es tubular y la alteración secundaria de los glomérulos es responsable de la proteinuria glomerular.

Raquitismo.- Enfermedad que afecta los huesos en el crecimiento. Es habitualmente asociada a una carencia de vitamina D y se previene por un aporte cotidiano de dicha vitamina. También puede ser debida a una excreción excesiva de fosfatos en la orina.

Rechazo.- Reacción del organismo que tiende a eliminar un órgano transplantado, lo cual es una reacción inmunitaria normal. Para que un órgano sea aceptado hace falta tomar medicamentos que limiten esta reacción (inmunosupresores). Cualquier disminución de estos medicamentos puede entrañar un riesgo de rechazo.

Secuenciar.- Determinar la sucesión de las bases en la molécula de ADN.

Tejido.- Conjunto de células de estructura parecida especializadas en una misma función. Distinguimos el tejido epitelial, el conjuntivo, el muscular y el nervioso. En un órgano como el riñón se encuentran diferentes tipos de tejidos.

Tira reactiva.- Tira de papel reactivo muy sensible que permite detectar sustancias cuya presencia es anormal. Una modificación del color cuando la tira está embebida de orina indica la presencia de glucosa, de albúmina o de glóbulos rojos y proporciona una información aproximada pero muy útil sobre su cantidad.

Transplante.- Se puede trasplantar un órgano (riñón) o un tejido (arteria).

Túbulo.- Estrecho canal de 50 milímetros de longitud a continuación del glomérulo y que lleva la orina a las cavidades urinarias. Contiene diferentes segmentos, cada uno con una misión específica: tubo contorneado proximal, asa de Henle, tubo contorneado distal, tubo colector.

Velocidad de crecimiento.- Número de centímetros de talla ganados por año.

INDICE

INTRODUCCIÓN, 2

- El riñón normal, 3
- ¿Qué es la cistinosis?, 5

¿CUANDO Y COMO DESCUBRIR LA CISTINOSIS?, 9

¿A qué edad aparecen los primeros síntomas?, 10

¿Cómo hacer el diagnóstico?, 10

EL CONTROL BIOQUÍMICO, 12

- Métodos de control, 13
- ¿Cuáles son las tasas de cistina?, 14
- ¿Cuáles son las dificultades?, 14

AFECTACIONES RENALES, 15

- Afectación tubular, 16
- Manifestaciones biológicas, 16
- Manifestaciones clínicas, 17
- ¿Cómo se efectúa el seguimiento?, 18
- ¿Cómo evoluciona la enfermedad?, 18

AFECTACION OCULAR, 19

- ¿Que exámenes deben practicarse?, 21

CRECIMIENTO Y PUBERTAD, 22

- Retraso en el crecimiento, 23
- La pubertad, 24

COMPLICACIONES TARDIAS, 25

EL TRATAMIENTO Y SUS IMPLICACIONES, 28

- El Cystagon®, tratamiento específico, 29
- El tratamiento sintomático, 33
- ¿Ha de modificarse el tratamiento en caso de insuficiencia renal?, 37
- Suplemento de hormonas, 37
- ¿Cuales son los problemas que pueden aparecer?, 38
- ¿Como organizar la vida del niño?, 38
- Tratamiento del retraso en el crecimiento, 40
- La prevención y el tratamiento del problema ocular, 42
- ¿Que hacer en caso de dificultades escolares?, 44
- ¿Hace falta un apoyo psicológico?, 44
- ¿Hace falta ayudar a los padres?, 44

EL TRANSPLANTE Y LA DIALISIS, 45

- Transplante renal, 46
- Diálisis, 48

LAS FORMAS TARDIAS, 49

- Las circunstancias de su descubrimiento, 50
- La afectación ocular, 50
- La afectación renal, 51
- La afectación en los otros órganos, 51
- El diagnóstico bioquímico, 52
- La encuesta familiar, 52
- El tratamiento, 52

LA GENETICA, 53

- Algunas nociones de genética, 54
- Constitución de un cromosoma, 55
- ¿Como se transmite la cistinosis?, 56
- El gen, sus mutaciones y la proteína, 58
- El diagnóstico genético, 59

CONSEJOS GENETICOS DIAGNOSTICOS PRENATAL Y PREIMPLANTE, 60

- La consulta de consejos genéticos, 61
- ¿Que ha de preverse ante un posible embarazo?, 61
- El diagnóstico prenatal, 61
- El diagnóstico preimplantatorio, 62

LA INVESTIGACION, 63

- ¿Donde estamos en 2007?, 64
- Perspectivas terapéuticas, 65

LEXICO, 67

**Me gustaría adherirme a AIRG-E
en calidad de SOCIO y colaborar
económicamente de la siguiente manera:**

Ponga una X donde proceda.

Cuota anual de 50 € Aportación voluntaria de €

Mis datos personales son los siguientes:

Nombre:

Apellidos:

Dirección:

Población:

Provincia:

C.P.:

Teléfono

E-mail:

DNI:

Domiciliación bancaria:

Entidad

Oficina

Control

Número de cuenta

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Firma:

AIRG
C/ Cartagena 340-350
08025 Barcelona
NIF: G63366371

Cistinosis

un libro para los pacientes y los familiares

Asociación para la información

La Asociación para la información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas se creó en 2003 con los siguientes objetivos:

- Informar sobre todos los aspectos relativos a las enfermedades renales genéticas y sus consecuencias en el organismo y en la vida de los pacientes, teniendo en cuenta los estudios y progresos realizados tanto en España como en el extranjero.

- Ayudar a los pacientes y a sus familias ofreciéndoles un lugar de escucha y de apoyo.

- Apoyar, en medida de lo posible, el desarrollo de todo tipo de investigación que tenga como finalidad luchar contra las causas y las consecuencias de las enfermedades renales genéticas.

Este libro ha sido concebido como una ayuda a los familiares de niños afectados de cistinosis, y a los mismos niños cuando sean mayores. Pretende facilitar la comprensión de los mecanismos del origen de la cistinosis y de las consecuencias de la enfermedad sobre los riñones y otros órganos. Estos datos le permitirán comprender la necesidad de un tratamiento específico.



www.grupocistinosis.org

www.airg-e.org