

## ACTUALIZACIÓN EN CISTINOSIS

Guillem Pintos Morell  
Servicio de Pediatría. Unidad de Nefrología y Metabolismo.  
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.  
Universitat Autònoma de Barcelona.

### Introducción

La cistinosis consiste en un error congénito del metabolismo del aminoácido cistina caracterizado por la acumulación excesiva del mismo en el lisosoma celular. Este aumento anormal de cistina intracelular determina, con el paso del tiempo, un daño progresivo de diversos órganos como el riñón, los ojos, el páncreas, el hígado, los músculos y el cerebro.

En el curso del metabolismo normal de las proteínas, estas se degradan en el lisosoma, organela celular, apareciendo toda una serie de componentes de las mismas que son los aminoácidos. La cistina es uno de ellos, y tiene unas características especiales como su alta insolubilidad y también su toxicidad, que no provocan problemas en condiciones normales debido a la presencia de un transportador específico de cistina que permite el transporte de la misma al exterior del lisosoma. En la cistinosis, existe un defecto congénito del gen CTNS que normalmente determina la producción de la proteína transportadora de cistina. Así pues, cuando hay un defecto de función de este transportador, la cistina se acumula en el lisosoma llegando a aumentar su concentración hasta 100 veces, lo que conduce a la aparición de cristales de cistina y a una degradación progresiva de las funciones de la célula afectada.

### Herencia

La cistinosis se hereda con carácter autosómico recesivo. Esto implica que ambos padres son portadores del gen defectuoso y que su hija/o desarrollará la enfermedad cuando herede el defecto de ambos progenitores; en este caso con un riesgo del 25% en cada gestación. Al ser de carácter recesivo, en contraposición al dominante, los portadores no expresan la enfermedad.

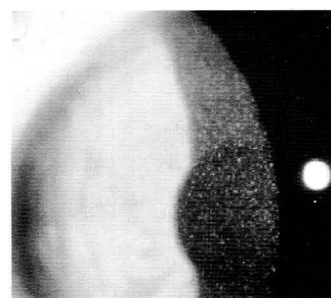
### Presentación clínica

Desde el punto de vista de expresión clínica, existen tres formas de cistinosis: la infantil o nefropática, la juvenil o intermedia, y la benigna o del adulto.

La primera, es la más grave y también la más frecuente (95% de los casos). Suele manifestarse a partir de los primeros meses de vida afectando de manera predilecta al riñón. Inicialmente, la afectación renal es de tipo tubular, lo que condiciona una pérdida excesiva de agua y electrolitos

determinando una tendencia a la deshidratación y a la acidosis metabólica. La pérdida de fosfatos conduce a un raquitismo que no se soluciona administrando únicamente vitamina D. En conjunto, la forma de presentación más habitual es la de un niño/a que no crece normalmente, con vómitos intermitentes, a veces con un cuadro de poliuria y polidipsia (orina demasiado y bebe mucho), que han de conducir a la sospecha de defecto tubular renal y en consecuencia, descartar la cistinosis infantil. Otros datos clínicos habituales son los oculares, como la fotofobia (molesta la luz) y el lagrimeo, que se producen por la formación de cristales de cistina en la córnea (Fig. 1). Más adelante en el curso de la enfermedad, se afecta progresivamente la función de filtración renal apareciendo una insuficiencia renal crónica progresiva si no se instaura el tratamiento específico con cisteamina lo antes posible. En el curso de la evolución natural de la enfermedad puede aparecer una afectación del páncreas (diabetes),

**Figura 1. Cristales de cistina en córnea**



del tiroides (hipotiroidismo) y también del cerebro en estadios avanzados. Una característica diferencial de la cistinosis infantil es que prácticamente siempre determina una talla baja.

La forma de comienzo tardío o juvenil suele presentarse después de los 10 años y es de carácter menos grave aunque, si no se instaura el tratamiento específico, determina también la aparición de insuficiencia renal crónica entre la segunda y la tercera década de la vida.

La cistinosis del adulto, también llamada benigna, se caracteriza por afectación ocular sin afectación



del resto de los órganos. Se suele diagnosticar por la presencia de cristales de cistina en la córnea.

#### Diagnóstico

Todas las formas clínicas de cistinosis se pueden diagnosticar mediante la determinación del contenido intracelular de cistina en los glóbulos blancos sanguíneos. La observación de la córnea con lámpara de hendidura puede poner de manifiesto la presencia de cristales de cistina (Fig. 1). Actualmente se puede realizar el estudio genético mediante la búsqueda de mutaciones en el gen CTNS. Estos estudios moleculares facilitan la realización de estudios familiares, una vez diagnosticado el caso índice, y posibilitan el diagnóstico prenatal en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

#### Tratamiento

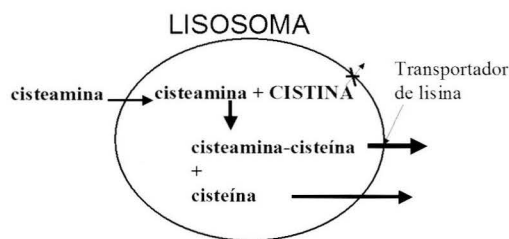
Debemos distinguir el tratamiento sintomático y el específico. Nos referimos a sintomático cuando este va dirigido a los síntomas fundamentales de la enfermedad, sobre todo en la fase inicial de la misma, cuando domina la pérdida excesiva de agua y sales, el raquitismo, la acidosis metabólica y el fallo de medro. En estas circunstancias hay que tener un cuidado exquisito con el aporte de líquidos, sales de potasio, bicarbonato, citratos, y también aporte suplementario de fosfatos y vitamina D. Algunos niños pueden beneficiarse de un tratamiento inespecífico para disminuir la pérdida de agua y sales, como la indometacina. En ciertos casos, la hormona de crecimiento puede contribuir a una mejoría de la talla final, sobre todo si se instaura precozmente antes de la insuficiencia renal. Una proporción importante de niños/as con cistinosis requiere tratamiento con hormona tiroidea, aún estando en fase presintomática.

Aún recibiendo un correcto tratamiento sintomático, antes de existir el tratamiento específico, la evolución de la cistinosis infantil era hacia la insuficiencia renal terminal a la edad de 9-10 años, precisándose la instauración de hemodiálisis o trasplante renal.

El tratamiento específico actual de la cistinosis consiste en la utilización de cisteamina. Este producto tiene la capacidad de penetrar en el lisosoma y unirse a la cistina formando un producto mixto de cisteamina/cisteína + cisteína (1 cistina= 2 cisteínas) que puede salir fuera del lisosoma, independientemente del transportador de cistina deficitario, determinando de esta manera una disminución del contenido intracelular de cistina (Fig. 2). Cuando el tratamiento con cisteamina se instaura precozmente es capaz de frenar el desarrollo de la insuficiencia renal y del resto de afectación orgánica, como por ejemplo del tiroides. Con el uso de la cisteamina, muchos

pacientes con cistinosis han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal. Sin embargo, a pesar de la utilización precoz de la cisteamina, la afectación tubular sigue presentándose. La cisteamina puede utilizarse también en forma de colirio para disminuir la formación de cristales de cistina en la córnea. Algunos de los problemas del tratamiento con cisteamina son su pobre tolerancia gástrica, que a veces obliga al tratamiento concomitante con un fármaco antiácido (inhibidor de la bomba de protones), el mal olor corporal, y la necesidad de la toma del fármaco cada 6 horas para optimizar la eficacia. El tratamiento con cisteamina con dosis adecuadas y a intervalos regulares, junto con la monitorización de los niveles intracelulares de cistina para verificar la eficacia terapéutica son dos factores básicos que contribuirán a la mejoría del pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

Figura 2. Mecanismo de acción de la cisteamina



#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis: a disorder of lysosomal membrane transport. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. Vol 3. New York: Mc Graw Hill; 2001: 5085-5108.

Pintos-Morell G, Artigas-López M, Azuara-Robles M. Tubulopatías proximales complejas. En: Nefrología Pediátrica. V. García Nieto, F. Santos, eds. Madrid: Aula Médica; 2000: 99-113.

Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002, 347: 111-121.

Pintos Morell G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis. Nefrología 2003, 23 (supl 1): 60-70.

