



Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis

G. Pintos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona.

INTRODUCCIÓN

La cistinosis (OMIM 219800) es una enfermedad metabólica rara (incidencia anual de 1/100.000-200.000 recién nacidos) de transmisión autosómica recesiva caracterizada bioquímicamente por la disfunción del sistema de transporte de cistina en la membrana lisosomal conduciendo a la acumulación de cistina libre en los lisosomas de la mayor parte de las células del organismo. Dicha acumulación de cistina determina un deterioro progresivo de los órganos afectados, especialmente del riñón. Desde el descubrimiento de la cisteamina, constituye una de las pocas enfermedades lisosomales con tratamiento efectivo. El gen responsable de la enfermedad se denomina CTNS y está localizado en la región cromosómica 17p13. Este gen codifica la proteína de la membrana lisosomal, cistinosisina. El papel específico de la cistinosisina en el transporte lisosomal de cistina aún no ha sido determinado.

EVOLUCIÓN DEL CONOCIMIENTO DE LA CISTINOSIS EN SUS DIFERENTES ASPECTOS

Aspecto histórico: desde los cristales de cistina hasta el gen y la proteína transportadora

La primera descripción de la enfermedad se realizó en 1903 por el alemán Abderhalden¹ al descubrir la presencia de cristales de cistina en el hígado y el bazo de un niño fallecido a los 21 meses en un cuadro de «inanición». Este niño presentaba antecedentes familiares consistentes en dos hermanos fallecidos con un cuadro similar y presencia de cantidades elevadas de cistina en la orina de otros dos hermanos, de su padre y abuelo paterno. Abderhal-

den denominó a esta entidad como «diátesis cistínica familiar», dejando suponer que se trataba de una expresión grave de la cistinuria. Cistinuria y cistinosis se confundieron posteriormente durante mucho tiempo.

En 1933, De Toni describió un caso de raquitismo vitaminorresistente en un niño con talla corta, hipofosfatemia, acidosis, proteinuria y glucosuria. En 1934, Debré describe un caso similar, y en 1936, Fanconi propuso el término de «enanismo nefrótico con glucosuria y raquitismo hipofosfatémico», que más adelante se sustituiría por síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o síndrome de Fanconi².

En 1952, Bickel y cols.³ propusieron el nombre de Lignac-Fanconi para el síndrome en el que se produce un acúmulo de cistina acompañado de aminoaciduria generalizada en el curso de un síndrome de Fanconi, a diferencia de la cistinuria, enfermedad también hereditaria que determina una aminoaciduria selectiva (aminoaciduria dibásica: arginina, lisina, ornitina y cistina) que conduce a litiasis renal.

En 1957, Cogan⁴ describe una forma de cistinosis del adulto, forma benigna de la enfermedad que debuta tardíamente sin afectación renal y con afectación principalmente ocular (depósitos corneales de cistina).

En 1970, Brubacker⁵, y en 1971, Goldman⁶, describen una forma intermedia o cistinosis juvenil, en la que la insuficiencia renal aparece más tarde y es más moderada.

Desde el punto de vista diagnóstico, los diagnósticos iniciales se basaban en poner en evidencia los cristales de cistina en diferentes órganos en las autopsias, y posteriormente en la córnea con lámpara de hendidura o en la biopsia conjuntival, en médula ósea, ganglios linfáticos y biopsia rectal.

A partir de 1967, Schneider⁷ describe la dosificación de la cistina intraleucocitaria, esencial para el diagnóstico. Posteriormente, en 1974, la técnica de incorporación de cistina marcada con ³⁵S en células en cultivo, permitirá el diagnóstico de un heterocigoto y el diagnóstico prenatal, primero en células amnióticas y después en vellosidades coriales⁸.

En 1982, Steinherz⁹ aportó un hallazgo importante para la comprensión fisiopatológica de la enfer-

Correspondencia: Dr. Guillem Pintos Morell
Servicio de Pediatría
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet, s/n.
08916 Badalona
E-mail: gpintos@ns.hugtip.scs.es

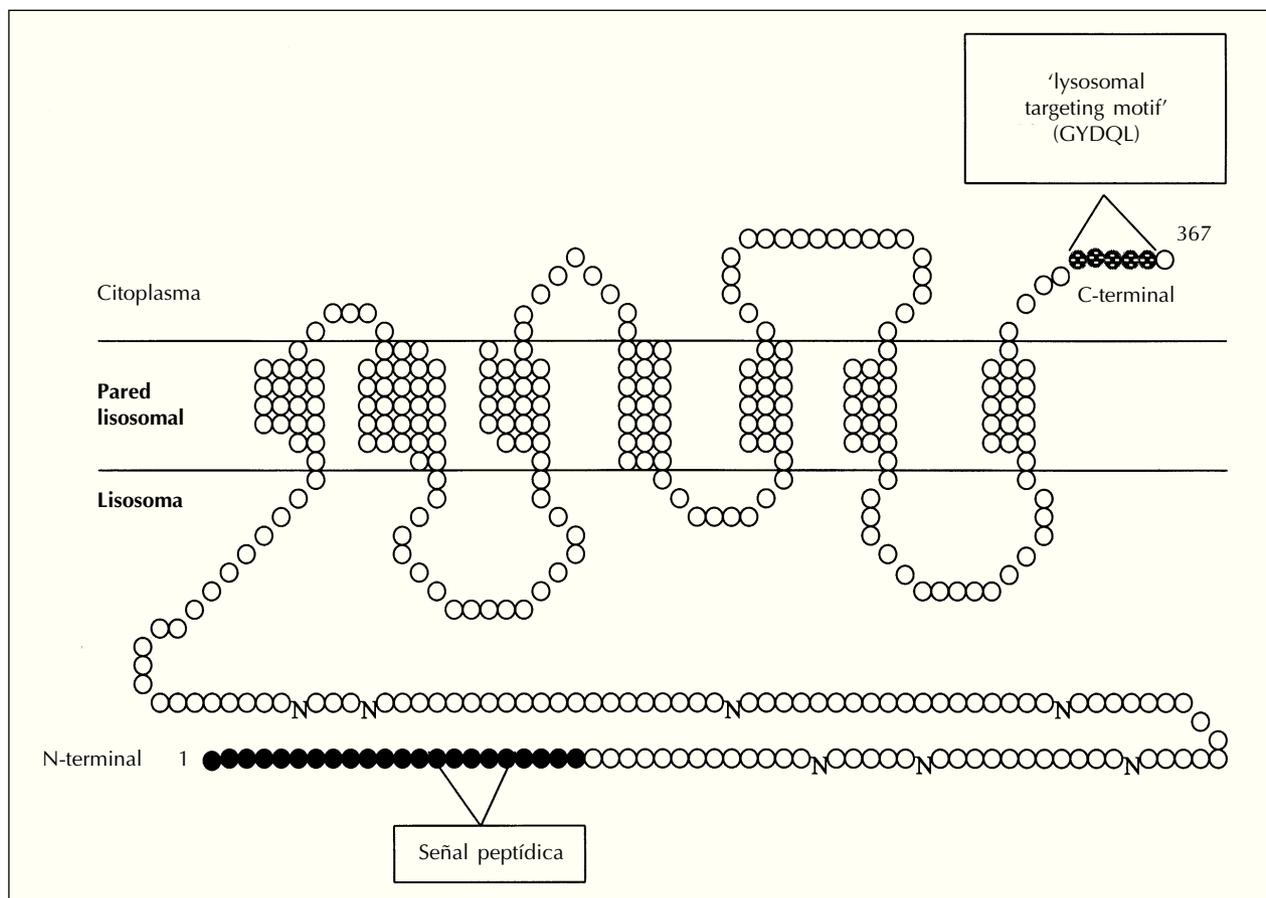


Fig. 1.—Presunta estructura esquemática de la cistinosina.

medad al demostrar que los leucocitos cistinóticos liberaban la cistina de forma muy retardada en comparación con leucocitos normales, permitiendo evocar un defecto de transporte. Este hallazgo fue confirmado y ampliado por Gahl¹⁰ y Jonas¹¹, en el mismo año. Durante los años 80 diversos trabajos caracterizaron el sistema de transporte lisosomal de cistina, que es específico, diferente del transportador de la membrana citoplasmática, y que se estimula en presencia de ATP. En fibroblastos L-929 existe un segundo sistema de transporte no específico que funcionaría únicamente a altas concentraciones de cistina intralisosomal¹², lo que justificaría una serie de cambios funcionales en el citoplasma de las células cistinóticas. Sin embargo no se logró identificar la proteína transportadora.

Es en los años 90, cuando se inicia la utilización de métodos de genética molecular para la identificación del defecto genético. Se utilizó la técnica del clonaje posicional, que consiste en determinar la localización cromosómica y posteriormente identificar

el gen, y de ahí deducir la proteína que codifica el gen y analizar su función. En 1995 se estableció el «Cystinosis Collaborative Research Group» quién localizó, mediante estudios de ligamiento, el gen de la cistinosina en el brazo corto del cromosoma 17¹³, hallazgo que se confirmó por el grupo francés de Antignac¹⁴. Posteriormente, en 1998, los grupos de París y Londres, identificaron el gen al que se ha denominado CTNS¹⁵, y que codifica para una nueva proteína llamada cistinosina.

El nuevo gen de 23 kb de longitud, comprende 12 exones, y se expresa de manera importante en el riñón, páncreas, músculo esquelético, y en menor intensidad, en placenta, corazón, pulmón, hígado, y aún más débilmente en cerebro. Estos resultados coinciden con los niveles elevados de cistina intracelular encontrados en los diferentes tipos celulares y con la afectación multiorgánica de la enfermedad.

El descubrimiento de mutaciones puntuales inactivadoras del gen en los pacientes afectados de cistinosina ha permitido identificar a este gen como el

gen de la cistinosis. Los pacientes pueden ser homocigotos para una mutación específica, o heterocigotos compuestos, de acuerdo con la transmisión autosómica recesiva de la enfermedad.

El gen CTNS codifica para una proteína, la cistinosa¹⁶, compuesta de 367 aminoácidos. La cistinosa tiene 7 dominios transmembránicos y una señal potencial de dirección al lisosoma en su parte C-terminal (fig. 1). Además, su parte amino-terminal, antes del primer dominio transmembránico, contiene 7 sitios potenciales de glicosilación. El conjunto de dichas características permite deducir que se trata de una proteína de membrana lisosomal. Su papel exacto en el proceso de transporte de la cistina está pendiente de determinar.

CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DEL DEFECTO DE TRANSPORTE LISOSOMAL DE CISTINA

Los diversos estudios biópsicos y autópsicos en diferentes tejidos (conjuntiva, córnea, mucosa rectal, ganglios linfáticos, médula ósea, riñón, hígado, bazo, cerebro, tiroides, timo, pulmones, páncreas, intestino, músculo, y placenta) realizados en individuos con cistinosis han puesto en evidencia la presencia de cristales de cistina en prácticamente todos los tejidos y células¹⁷. Dichos cristales son detectables bajo luz polarizada y, al microscopio electrónico, puede apreciarse su localización intracelular.

El tejido renal parece especialmente sensible a los efectos de la acumulación de cistina, siendo el más precozmente afectado con lesiones características a nivel tubular proximal consistentes en una atrofia en forma de «cuello de cisne», aspecto muy irregular del epitelio tubular con alternancia de células atróficas y células gigantes. El borde en cepillo está ausente en algunas ocasiones y de forma irregular. Esta fase inicial corresponde al desarrollo del síndrome de Fanconi, las lesiones glomerulares afectando a los podocitos y la cápsula de Bowman son escasas, y los cristales de cistina casi no se aprecian¹⁸. De hecho, no parece existir ninguna relación entre las lesiones del epitelio glomerular y tubular, y la acumulación de cristales de cistina. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa van apareciendo lesiones degenerativas no específicas consistentes en fibrosis intersticial, lesiones glomerulares con presencia de células epiteliales gigantes multinucleadas, aumento del espesor de las áreas mesangiales, hipertrofia y vacuolización de los podocitos y finalmente, en fases tardías, aparición de lesiones de hialinosis y esclerosis. En la fase terminal, los riñones están muy atróficos, atrofia que afecta a la cortical y medular, y que se

acompaña de alteraciones de las arterias arqueadas e interlobulares con hiperplasia de la media y obliteración de la luz vascular. En esta fase se aprecia la presencia de gran cantidad de cristales de cistina en las células intersticiales de la unión corticomedular.

En la forma juvenil, el estudio histológico renal presenta lesiones similares a las observadas tardíamente en la forma infantil, pero predominando la afectación glomerular sobre la tubular¹⁹.

Ninguna de las lesiones específicas tubulares o glomerulares de la cistinosis ha sido observada en los riñones trasplantados. Sin embargo, la aparición de cristales ha sido demostrada en las células intersticiales renales y raramente en situación mesangial²⁰.

AFECTACIÓN EXTRARRENAL

Afectación ocular: En la córnea, la presencia de cristales visibles bajo lámpara de hendidura es prácticamente constante y es una característica patognomónica de la enfermedad²¹. Las células conjuntivales también presentan cristales, así como las del tracto uveal y esclerótica, pero el cristalino y el vítreo no se afectan. Una retinopatía degenerativa está generalmente presente con despigmentación irregular, parcheada, de predominio en la periferia temporal²².

Tiroides: Diversos estudios histológicos han demostrado la presencia de cristales de cistina en las células epiteliales de los folículos y estroma, junto con lesiones de atrofia y necrosis folicular²³. Pero, respecto al hipotiroidismo de la cistinosis, parece que existe una resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas, habiéndose demostrado, también, la presencia de cristales de cistina a nivel hipofisario²⁴.

Hígado, páncreas y bazo: Los hepatocitos permanecen inalterados, en cambio, las células de Kupfer aparecen invadidas de cristales de cistina dando lugar a grandes células de aspecto espumoso, que también han sido observadas en la pulpa roja del bazo, células bordeando los sinusoides venosos y células de los cordones de Billroth²⁵. En el curso evolutivo de la enfermedad se ha descrito la aparición de fibrosis hepática con hipertensión portal²⁶, así como la afectación del páncreas endocrino con la aparición de diabetes mellitus²⁷.

Sistema nervioso central: La afectación del SNC es una complicación tardía de la cistinosis. La presencia de cristales de cistina ha sido descrita en la mayor parte de las regiones del SNC, tanto en neuronas corticales como en sustancia blanca. Los estudios de imagen han demostrado atrofia cerebral²⁸, hidrocefalia comunicante, lesiones de desmielinización en la cápsula interna y zonas de necrosis quística periventricular. La sintomatología clínica puede

consistir en convulsiones, temblores, retraso mental, síndrome piramidal, déficit de memoria visual y envejecimiento precoz²⁹. Se han descrito como típicos de la cistinosis determinados trastornos cognoscitivos visuoespaciales³⁰.

TOXICIDAD DE LA CISTINA

La cistina puede inhibir por sí misma muchos sistemas enzimáticos SH-dependientes. El incremento de cistina alrededor de 100 veces la concentración normal, implicaría una inhibición de tal cantidad de sistemas enzimáticos que sería probablemente incompatible con la vida, a no ser por la compartimentalización lisosomal, que impide un contacto directo de la cistina con los sistemas enzimáticos citoplasmáticos. Sin embargo, los leucocitos polinucleares y los monocitos de los pacientes cistinóticos presentan una serie de alteraciones del metabolismo oxidativo³¹ y del metabolismo del ácido araquidónico secundarias al aumento de la concentración de la cistina intracelular y, de forma indirecta, a alteraciones del ciclo del glutatión (fundamental en el control del estado de óxido-reducción intracelular). Los cambios del metabolismo oxidativo conducen a un aumento de los radicales libres de oxígeno, cuya toxicidad se manifiesta con una disminución de la movilidad y la capacidad de adherencia de los polinucleares y aumento de la capacidad supresora de los monocitos sobre la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B activados³². Además, se produce un aumento de la producción de cisteinil-leucotrienos (LTC4) en detrimento de LTB4³³. La demostración de un componente no saturable del transporte lisosomal de cistina en fibroblastos L929, presente en condiciones de altas concentraciones de cistina lisosomal, sugiere la atrayente hipótesis de un escape de pequeñas cantidades de cistina del lisosoma al citoplasma como factor desencadenante de las alteraciones antes mencionadas¹⁶.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La afectación renal es la más precoz y la más característica de la cistinosis nefropática, aspecto diferencial sobre el resto de enfermedades lisosomales. Dependiendo del grado de afectación renal y de la edad de presentación, podemos diferenciar 3 formas clínicas de cistinosis: infantil, juvenil, y la forma del adulto o benigna.

La forma más frecuente (representa aproximadamente el 95% de los casos) y la más grave es la forma infantil³⁴, con una edad de presentación a par-

tir de los 3-6 meses de vida, en forma de síndrome de Fanconi. La concentración de cistina intraleucocitaria es superior a la de las otras formas y oscila entre 5 y 15 nmol hemicistina / mg de proteína. El inicio de la enfermedad puede diferirse hasta los 12-18 meses, y es generalmente a partir de los 6 años que suele empezar a declinar la función renal, siendo la evolución natural, sin tratamiento específico, hacia la insuficiencia renal terminal hacia los 10 años de vida, en promedio³⁵.

La forma juvenil¹⁰, también llamada intermedia o de inicio tardío, es muy poco frecuente y se presenta entre los 12 y 17 años. La afectación renal tubular es menos importante que en la forma infantil y suele diagnosticarse por la afectación glomerular, con proteinuria, que evoluciona también hacia la insuficiencia renal terminal, entre la segunda y la tercera década de la vida. En esta forma, el retraso de crecimiento no está siempre presente y en cualquier caso, es menos importante que en la forma infantil. La concentración de cistina intraleucocitaria oscila entre 3 y 6 nmol hemicistina/mg proteína.

La forma del adulto⁵, aún más rara, se diferencia fundamentalmente por la falta de afectación renal, y de todo el resto de manifestaciones sistémicas, por eso se llama benigna (también se denomina forma ocular o no-nefropática). El diagnóstico suele realizarse por la presencia de cristales de cistina en la córnea, detectados por un oftalmólogo con motivo de molestias visuales, fotofobia, lagrimeo, o incluso después de un estudio rutinario. La concentración de cistina intraleucocitaria está entre 1 y 3,5 nmol hemicistina/ mg proteína.

Manifestaciones renales

En la cistinosis infantil, la afectación renal es precoz e importante caracterizándose inicialmente por la presencia de un síndrome de Fanconi, generalmente a partir de los 4-6 meses. La cistinosis es la causa más frecuente de síndrome de Fanconi hereditario, debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con otras anomalías genéticas como la fructosemia, galactosemia, tirosinemia tipo 1, glucogenosis, síndrome de Bickel, síndrome de Lowe, y citopatías mitocondriales³⁶ (tabla I).

El síndrome de Fanconi se caracteriza por un defecto generalizado de las funciones tubulares proximales con una pérdida excesiva de múltiples solutos como glucosa, fosfatos, bicarbonato, aminoácidos, carnitina, sodio, potasio, y otras pequeñas moléculas, que determinan el cuadro clínico típico de poliuria, acidosis metabólica, retraso de crecimiento y raquitismo resistente a la vitamina D.

Tabla I. Diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi hereditario asociado a diversas anomalías genéticas

Datos clínicos	Edad de inicio	Diagnósticos
Fallo hepático agudo	Neonatal / Primera infancia	Fructosemia Galactosemia i Tirosinemia tipo I
Hipertransaminasemia, anemia	Juvenil	Enf. de Wilson
Hipotonía grave, dismorfia, catarata	Congénito	Síndrome de Lowe
Hepatomegalia, hipoglucemia, raquitismo	Infancia	Síndrome de Bickel-Fanconi (glucogenosis)
Extraordinario retraso del crecimiento, fotofobia, anorexia, vómitos	3-12 meses	Cistinosis
Miopatía, acidosis láctica	Congénita / primeros meses	Déficit de citocromo-c oxidasa
Importante raquitismo vitamina D dependiente como forma de presentación	6 meses-2 años	Tirosinemia tipo I Citopatías mitocondriales

La primera manifestación suele ser la poliuria con diuresis entre 2 y 6 litros/día, secundaria al defecto de concentración de la orina, y que puede facilitar los episodios de deshidratación, sobre todo coincidiendo con gastroenteritis agudas intercurrentes. La fosfaturia es el condicionante principal del raquitismo y junto con la acidosis metabólica determinan un importante retraso de crecimiento. El raquitismo se manifiesta con rosario costal, ensanchamiento metafisario, craneotabes, deformaciones de extremidades inferiores (genu valgo, genu varo, coxa vara), retraso de la adquisición de la marcha. Desde el punto de vista biológico, se puede apreciar sobre todo hipofosfatemia, aumento de las fosfatasas alcalinas, y paratohormona normal o elevada. Hacia la edad de un año, aproximadamente, el retraso ponderal es evidente, con una talla alrededor de las -3 DS. Las determinaciones de hormona de crecimiento e IGF-1 son normales. La hiperaminoaciduria es generalizada, y la excreción de cistina es del mismo orden que el resto de los aminoácidos. No se forman cálculos de cistina, a diferencia de la cistinuria, probablemente por la gran poliuria y la pérdida de bicarbonato urinario.

La acidosis metabólica se trata de una acidosis hiperclorémica con diferencia aniónica normal, que se

caracteriza por una pérdida importante de bicarbonato típica de la acidosis tubular proximal tipo II. Asimismo hay que hacer atención a la pérdida de sodio y potasio, sobre todo a la hipopotasemia que si pasa inadvertida puede provocar graves trastornos del ritmo cardíaco.

La evolución espontánea de la enfermedad es inexorablemente hacia la insuficiencia renal, con elevación progresiva de la creatinina plasmática a partir de los 4-6 años. Paralelamente, suele aparecer una mejoría progresiva de la afectación tubular en relación con la disminución del filtrado glomerular, lo que hay que tener en cuenta de cara al tratamiento con suplementos de sodio, potasio, fosfatos, y bicarbonato, que habrá que disminuir de acuerdo con el filtrado restante. En este momento hay que estar atentos a la variación de la creatinina plasmática, que aún presentando elevaciones moderadas, con valores que permanecen dentro de la normalidad, éstas corresponden a variaciones muy importantes del filtrado glomerular determinado por el aclaramiento de inulina o cromo radiactivo o iodotdomato. En ausencia de tratamiento específico, la edad media de aparición de la insuficiencia renal terminal es de 9,2 años³⁵. Es en este período que hay que vigilar la posible aparición de hipertensión arterial.

Manifestaciones extrarrenales: Las manifestaciones extrarrenales más características que acompañan a la progresión de la insuficiencia renal son el retraso muy importante del crecimiento, la aparición de cristales de cistina en la córnea y el hipotiroidismo. Los pacientes con cistinosis tienen una talla normal al nacer, pero suele descender al percentil 3 al año de vida, y posteriormente la talla final se sitúa en 143 cm de promedio para los varones y 128 para las mujeres³⁷. La edad ósea presenta un importante retraso, de 1 a 3 años en promedio. La talla final está relacionada con la duración de la insuficiencia renal crónica y el grado de afectación del crecimiento en el período pretrasplante renal, por lo que es importante tratar el retraso de crecimiento lo antes posible. Los mejores resultados se han obtenido al combinar el tratamiento sintomático de la tubulopatía inicial con indometacina, y con el tratamiento específico con cisteamina en asociación con hormona de crecimiento.

En ausencia de tratamiento, la afectación ocular caracterizada por el depósito de cristales de cistina en la córnea y conjuntiva, determinan la aparición de fotofobia a partir de los 3-4 años, seguida, a veces, de blefarospasmo por microúlceraciones corneales a partir de los 7 años. A esta edad puede apreciarse también una despigmentación progresiva de la retina con disminución de la visión de los co-

lores a partir de los 10 años, y posteriormente, déficit de agudeza visual que puede evolucionar a la ceguera a partir de los 15-20 años³⁸.

Un hipotiroidismo, secundario a la acumulación de cristales de cistina en el tiroides, puede desarrollarse a partir de los 10 años. La manifestación biológica más frecuente consiste en un aumento de la TSH con unas concentraciones de hormonas tiroideas periféricas en el rango de la normalidad o ligeramente disminuidas (hipotiroidismo compensado). En ausencia de tratamiento específico, a partir de los 18 años, el 80% de los pacientes requieren tratamiento hormonal sustitutivo³⁷.

Otras alteraciones que se van sumando con el paso de los años, generalmente después de haber recibido un trasplante renal, son: retraso puberal con hipogonadismo hipergonadotrófico en los varones, miopatía progresiva, distal, con atrofia muscular sobre todo de la musculatura de la mano, y, en ocasiones, con disfonía y disfagia, afectación pancreática con diabetes *mellitus*, afectación hepática con hipertensión portal e hiperesplenismo, que en ciertos casos justifica una esplenectomía, y afectación neurológica que puede manifestarse en forma de convulsiones, atrofia cerebral discreta, anomalías de la percepción visual y espacial, y disminución de la memoria visual. La inteligencia global es normal, aunque, tardíamente, pueden aparecer signos de encefalopatía con signos cerebrosos o piramidales. A nivel cutáneo se aprecia habitualmente una hipopigmentación, en los de raza caucásica, y, envejecimiento cutáneo precoz causada por una elastopatía progresiva irreversible. El paciente cistinótico de más edad tiene 44 años, y fue trasplantado en 1968, a los 10 años³⁹.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y MOLECULAR

Diagnóstico bioquímico: Consiste en la determinación de la cistina intracelular, habitualmente intraleucocitaria, generalmente a partir de leucocitos totales obtenidos de sangre periférica. La técnica más utilizada es la cromatografía de intercambio iónico, aunque el método específico utilizando una proteína fijadora de cistina (CBP: cystine binding protein) es más sensible. Esta última técnica utiliza una proteína aislada de cultivos de *E. coli* que se une específicamente a la cistina; la proteína se satura con cistina radiactiva, y la cantidad de cistina presente en la muestra es determinada por la radiactividad desplazada (radiocompetición)⁴⁰.

En controles normales, la concentración de cistina intraleucocitaria es inferior a 0,2 nmol hemicistina/mg de proteína, mientras que en los pacientes con cistinosis nefropática las concentraciones son

superiores a 2 nmol hemicistina/mg de proteína. Hoy día no se considera justificado hacer el diagnóstico en fibroblastos obtenidos por biopsia de piel o biopsia conjuntival o biopsia rectal por ser métodos innecesariamente invasivos.

El diagnóstico prenatal puede realizarse en amniocitos o en muestra de vellosidades coriales⁴¹, tanto por el método de incorporación de cistina marcada con ³⁵S, como por estudios de ADN fetal, cuando la mutación del gen CTNS ha sido identificada previamente en la familia.

Diagnóstico molecular: Aparentemente todos los pacientes con cistinosis presentan mutaciones en el gen CTNS. Más de 50 mutaciones diferentes han sido descritas, siendo la más común, en la forma de cistinosis infantil, una delección (~ 65 kb, delección grande que afecta a los 10 primeros exones del gen) fácilmente detectable por PCR con el marcador microsatélite D17S829, y que se encuentra en homocigosidad en aproximadamente el 50% de los pacientes cistinóticos, prácticamente todos con ascendente norte-europeo (efecto fundador)⁴². En los pacientes en los que no se encuentra dicha delección en situación de homocigosidad ni de heterocigosidad se puede iniciar una búsqueda de mutaciones puntuales por técnica de SSCP (single strand conformation polymorphism) y secuenciación directa (después de amplificación por PCR)⁴³. También se ha detectado en una familia francesa una pequeña delección de 13 kb. La mayoría de las mutaciones puntuales son inactivadoras, conduciendo a una ausencia de proteína o a una proteína truncada probablemente no funcional. En las formas infantiles, estas mutaciones afectan a los aminoácidos localizados en la parte carboxi-terminal de la proteína, sugiriendo que estas regiones son las más importantes desde el punto de vista funcional. En cambio, en las formas de inicio tardío, sólo se han encontrado mutaciones en un tercio de los casos, sugiriendo que las mutaciones responsables de este fenotipo clínico pueden estar localizadas en regiones no testadas por los métodos habituales como las regiones promotoras o las no codificadoras (exones 1 y 2)⁴⁴. Asimismo, las mutaciones de las formas de inicio tardío afectan a los aminoácidos de la parte amino-terminal de la proteína, en regiones funcionalmente menos importantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la cistinosis puede dividirse en sintomático y específico, pero globalmente hay que remarcar que la efectividad de dicho tratamiento depende de un diagnóstico precoz y de un tratamien-

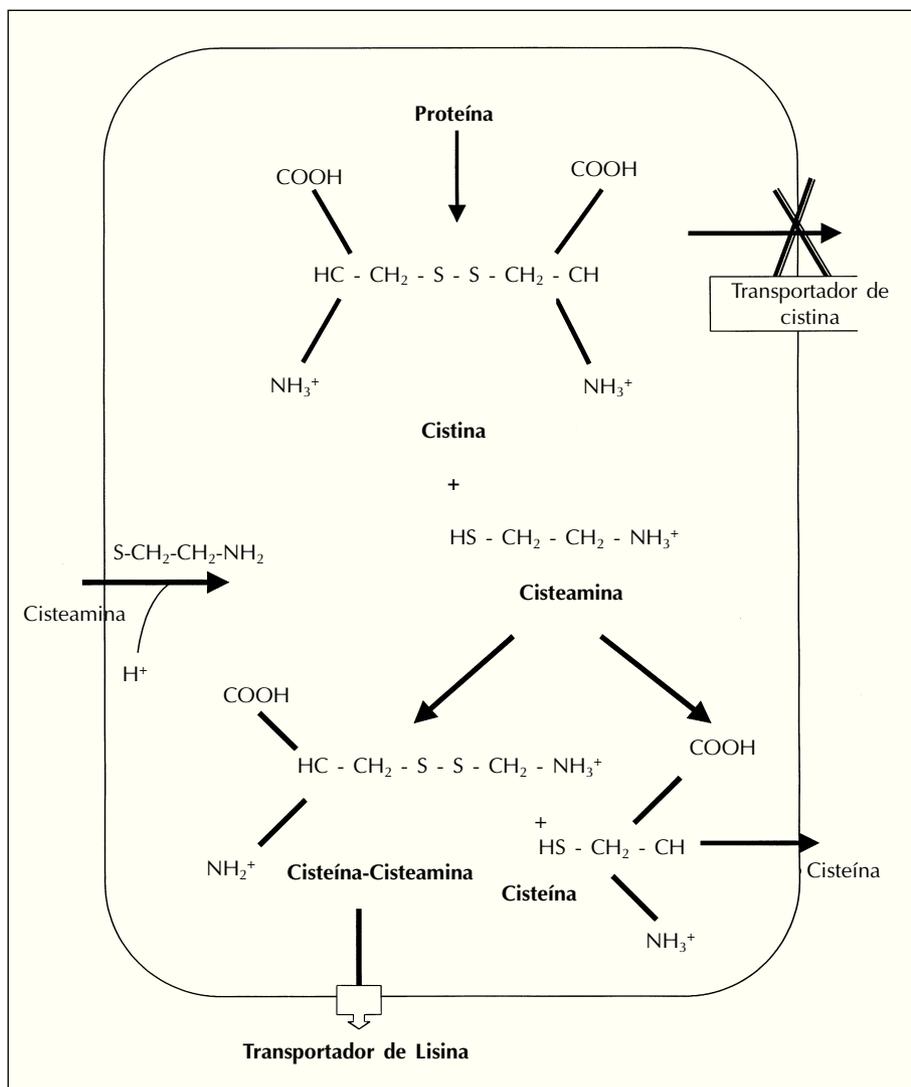


Fig. 2.—Mecanismo de acción de la cisteamina en el lisosoma cistínico.

to adecuado durante la primera infancia para evitar el rápido desarrollo de la insuficiencia renal terminal, con la consecuente necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

Tratamiento sintomático: Se basa fundamentalmente en el control de los trastornos hidroelectrolíticos, asegurando un correcto estado nutricional e impidiendo el establecimiento del raquitismo, mejorando con todo ello el crecimiento.

En cuanto a los cambios hidroelectrolíticos, en la fase de mayor expresividad del síndrome de Fanconi existe una importante poliuria con pérdida de bicarbonato, sodio y potasio, que puede requerir aportes de bicarbonato sódico o citrato sódico/citrato potásico con importantes cantidades de agua (1 a 3 litros/día) corrigiendo de este modo la pérdida de iones y la acidosis metabólica.

Respecto al raquitismo, hay que hacer atención a la pérdida de fosfatos, precisándose aporte de fosfato de 1 a 4 g/día, además de la forma activa de la vitamina D (1, 25 ó 1 α vitamina D) para evitar el hiperparatiroidismo. Uno de los riesgos importantes en el curso de la afectación tubular es la hipercalcemia y nefrocalcinosis⁴⁵ por lo que hay que vigilar los episodios de hipercalcemia y corregir al mínimo la fosfatemia.

En el curso del síndrome de Fanconi se ha evidenciado una pérdida de carnitina con aparición de un déficit plasmático y muscular de carnitina que puede requerir aporte de L-carnitina suplementario (50-100 mg/kg/día)⁴⁶.

El aporte nutricional correcto puede estar fuertemente dificultado por la presencia de anorexia, a veces en relación con la alta ingesta de líquidos, vó-

mitos y diarreas. En algunas situaciones es necesaria la alimentación por sonda nasogástrica o la colocación de gastrostomía.

La indometacina, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, utilizada a dosis moderadas de 1 a 3 mg/kg/día, puede presentar una efectividad espectacular corrigiendo la poliuria y el estado de deshidratación crónica, junto con un aumento de peso y mejoría del estado general⁴⁷. También se ha utilizado la hidroclorotiacida para mejorar la acidosis tubular renal y el raquitismo⁴⁸.

El importante retraso de crecimiento presente en la cistinosis justificó la utilización de hormona de crecimiento a partir de 1989, a pesar de que no existe un defecto de producción de GH en la cistinosis⁴⁹. Se han podido constatar los efectos beneficiosos de la utilización de rhGH sobre todo cuando se utiliza precozmente junto con el resto del tratamiento conservador, antes de la aparición de la insuficiencia renal terminal. Se ha demostrado, además, que la utilización de rhGH no acelera el desarrollo de la insuficiencia renal⁵⁰. Una importante proporción de pacientes cistinóticos precisaba tratamiento sustitutivo con L-tiroxina antes de la instauración del tratamiento específico con cisteamina.

Sin tratamiento específico, la evolución de la cistinosis es hacia la insuficiencia renal terminal a la edad de 9-10 años. Si ésta sobreviene, hay que instaurar el tratamiento sintomático adaptado a la disminución del filtrado glomerular, vigilar el estado nutricional y la posible aparición de hipertensión arterial, con la finalidad de retrasar en lo posible la degradación de la función renal para llegar en las mejores condiciones posibles a la diálisis y trasplante renal.

El objetivo terapéutico prioritario es el trasplante renal, por lo que la diálisis ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal se efectúa sólo de manera transitoria en espera del trasplante renal. El trasplante renal, tratamiento de elección de la insuficiencia renal terminal, ha permitido una mejoría importante de la esperanza de vida en niños con cistinosis. El primer trasplante renal en un paciente con cistinosis se realizó en 1968⁵¹. Las lesiones tubulares y glomerulares específicas de la cistinosis no recidivan en el injerto, aunque se han encontrado cristales de cistina en las células intersticiales y mesangiales pero sin producir cambios funcionales importantes²⁰. No se han objetivado problemas de supervivencia del injerto con trasplantes emparentados (padre o madre) heterocigotos obligados. De hecho, varios estudios indican que la supervivencia del injerto en los pacientes con cistinosis es mejor que en los trasplantados por otras causas de insuficiencia renal⁵². Uno de los motivos que explicarían estos resultados es la

alteración de la respuesta inmune existente en los leucocitos de los pacientes con cistinosis^{31,32}.

Tratamiento específico: los primeros que sugirieron una terapéutica basada en el uso de sustancias «tiol» fueron Clayton y Patrick, en 1961, quienes ensayaron el Dimercaprol (BAL) y la DL-Penicilamina (B, B-dimetil cisteína) con la esperanza de reactivar o de mantener los sistemas enzimáticos tiol-dependientes⁵³. Desde 1976 se comprobó la eficacia de los aminotioles (cisteamina, dimetilcisteamina, panteteína y fosfocisteamina) *in vitro* e *in vivo* para disminuir la concentración de cistina intracelular. La cisteamina, también denominada 2-aminoetanetiol o β-mercaptoetilamina, es el grupo S-terminal del coenzima A, y es el fármaco más utilizado actualmente. La primera observación, publicada por Thoenes y cols.⁵⁴, describe que los fibroblastos cistinóticos expuestos a concentraciones de cisteamina de 0,1 a 1 mM rápidamente pierden el 90% de su contenido en cistina intracelular en un tiempo medio de 30 minutos. El mecanismo de acción comprende la entrada de la cisteamina al interior del lisosoma a través de un transportador específico, reducción de la cistina a cisteína a través de la formación de un compuesto disulfuro mixto de cisteína y cisteamina, que puede salir del lisosoma a través del transportador de lisina (fig. 2), y ulterior reducción a la cisteamina y cisteína por el glutatión, en el citoplasma⁵⁵. A partir de 1980 se desarrollaron ensayos clínicos controlados para comprobar la efectividad *in vivo* de la cisteamina⁵⁶, habiéndose demostrado que la instauración precoz del tratamiento con cisteamina retrasa el deterioro del filtrado glomerular⁵⁷ y permite una mejoría del crecimiento⁵⁸. Con el uso de la cisteamina, muchos pacientes con cistinosis han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal³⁹. Sin embargo, a pesar de la utilización precoz de la cisteamina, la afectación tubular sigue presentándose.

Respecto al efecto extrarrenal de la cisteamina, su utilización en forma de colirio se ha demostrado efectiva para el tratamiento de los cristales corneales⁵⁹. Asimismo, el tratamiento con cisteamina ha disminuido significativamente el hipotiroidismo, lo que sugiere que la cisteamina puede ser útil para evitar las complicaciones tardías post-trasplante renal⁶⁰.

Respecto a la utilización práctica de la cisteamina, ésta se comercializa en España por el laboratorio Orphan Europe con el nombre comercial de Cystagon®, y en forma de cápsulas de 50 y 150 mg de cisteamina base. Se recomienda introducir el tratamiento progresivamente, empezando con dosis de 10 mg/kg/d, repartido en 4 veces al día, y aumentar 10 mg/kg cada 2 semanas hasta llegar a la dosis de 60

a 90 mg/kg/d, que equivale a 1,3-1,95 mg/m²/d. Las dosis necesarias pueden ser variables, siendo el principal objetivo la reducción de la cistina intraleucocitaria a concentraciones inferiores a 1 nmol de hemocistina/mg proteína⁶¹. El método más sensible de monitorización de la efectividad terapéutica es el de «Cystine Binding Protein». La obtención de la muestra de sangre debe hacerse de 5 a 6 horas después de la toma.

Los efectos secundarios más frecuentes son de intolerancia digestiva (náusea y vómitos)⁶² que puede presentarse hasta en el 14%. En los niños pequeños incapaces de deglutir las cápsulas, el contenido de las mismas puede disolverse en zumo de fruta, leche, o incluso en productos con almidón como las patatas. El fármaco es mejor tolerado justo después de las comidas o con éstas.

En resumen, la cisteamina debe utilizarse lo más precozmente posible y debe considerarse su utilización para todo paciente que haya sido trasplantado con la esperanza de mejorar su calidad de vida al prevenir complicaciones extrarrenales de la enfermedad.

FUTURO

Uno de los enigmas aún no resueltos en la cistinosis es el completo conocimiento de los mecanismos de daño celular producidos por la acumulación de cistina. La cistina bien aislada en el interior de los lisosomas no debería ser tóxica, así como el disulfuro de cisteamina y cisteína, una vez en el citoplasma donde el estado de óxido-reducción está controlado por el ciclo del glutatión. Algunos datos recientes sugieren una alteración de los mecanismos de apoptosis en las células cistinóticas. Queda pendiente de determinar si los diversos grados de apoptosis pueden estar en relación con las diversas expresiones fenotípicas de la enfermedad³⁹.

Se ha desarrollado un modelo animal de cistinosis que consiste en un ratón con una alteración genética tipo «knockout» del gen CTNS que determina una elevación de las concentraciones tisulares de cistina. Este es un modelo que servirá para determinar si los experimentos de terapia génica pueden ser efectivos en tejidos como el riñón⁶³.

Agradecimientos

Especial agradecimiento al estudiante David Pintos Widmer por su colaboración en la confección gráfica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abderhalden E: Familiare cystindiathese. *Z Physiol Chem* 38: 557-561, 1903.
2. Fanconi G: Der fruhinfantile nephrotisch-glycosurische Zwergwuchs mit hypophosphatamischer Rachitis. *Jahrb Kinderheilk* 147: 299, 1936.
3. Bickel H, Smallwood WC, Smellie JM, Baar HS, Hickmans EM: Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism (Lignac-Fanconi disease). *Acta Paediatr* 42 (Supl. 90): 171-237, 1952.
4. Cogan DG, Kuwabara T, Kinoshita J, Sheehan L, Merola L: Cystinosis in an adult. *JAMA* 164: 394-396, 1957.
5. Brubaker RF, Wrong VG, Schulman JD, Seegmiller JE, Kuwabara T: Benign cystinosis: the clinical, biochemical and morphologic findings in a family with two affected siblings. *Am J Med* 49: 546-550, 1970.
6. Goldman H, Scriver CR, Aaron K, Delvin E, Canlas Z: Adolescent cystinosis: comparisons with infantile and adult forms. *Pediatrics* 47: 978-988, 1971.
7. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE: Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science* 157: 1321-1322, 1967.
8. Schneider JA, Verroust FM, Kroll WA, Garvin AJ, Horger EO III, Wong VG, Spear GS, Jacobson C, Pellet OL, Becker FLA: Prenatal diagnosis of cystinosis. *N Engl J Med* 290: 878-882, 1974.
9. Steinherz R, Tietze F, Raiford D, Gahl WA, Schulman JD: Patterns of aminoacid efflux from isolated normal and cystinotic human leukocyte lysosomes. *J Biol Chem* 257: 6041, 1982.
10. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD: Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 217: 1263-1265, 1982.
11. Jonas AJ, Smith ML, Schneider JA: ATP-dependent lysosomal cystine efflux is defective in cystinosis. *J Biol Chem* 257: 13185-13188, 1982.
12. Greene AA, Marcusson EG, Pintos-Morell G, Schneider JA: Characterization of the lysosomal cystine transport system in mouse L-929 fibroblasts. *J Biol Chem* 265: 9888-9895, 1990.
13. The Cystinosis Collaborative Research Group: Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 10: 246-248, 1995.
14. Jean G, Fuchshuber A, Town MM, Gribouval O, Schneider JA, Broyer M, Van't Hoff W, Niaudet P, Antignac C: High-resolution mapping of the gene for cystinosis, using combined biochemical and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 58: 535-543, 1996.
15. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, Callen DF, Gribouval O, Broyer M, Bates GP, Van't Hoff W, Antignac C: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 18: 319-324, 1998.
16. Kalatzis V, Cherqui S, Antignac C, Gasnier B: Cystinosis, the protein defective in cystinosis, is a H⁺-driven lysosomal cystine transporter. *EMBO J* 20: 5940-5949, 2001.
17. 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. p. 5085-5108, 2001.
18. Mahoney CP, Striker GE: Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol* 15: 50-56, 2000.
19. Hauglustaine D, Corbeel L, Van Damme B, Serrus M, Michielsen P: Glomerulonephritis in late-onset cystinosis. Report of two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 6: 529-36, 1976.

20. Mahoney CP, Striker GE, Hickman RO, Manning GB, Marchioro TL: Renal transplantation for childhood cystinosis. *N Engl J Med* 283: 397-402, 1970.
21. Cogan DG, Kuwabara T, Kinoshita J, Sudarsky D, Ring H: Ocular manifestations of systemic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 55: 36, 1956.
22. Wong VG, Lietman PS, Seegmiller JE: Alterations of pigment epithelium in cystinosis. *Arch Ophthalmol* 77: 361, 1967.
23. Chan AM, Lynch MJG, Bailey JD, Ezrin C, Fraser D: Hypothyroidism in cystinosis. *Am J Med* 48: 678-692, 1970.
24. Lucky AW, Howley PM, Megyesi K, Spielberg SP, Schulman JD: Endocrine studies in cystinosis: compensated primary hypothyroidism. *J Pediatr* 91: 204-210, 1977.
25. Broyer M, Tête MJ, Gubler MC: Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1: 512-524, 1987.
26. Klen PJ, Rubin R: Hepatic fibrosis associated with hereditary cystinosis: a novel form of noncirrhotic portal hypertension. *Mod Pathol* 7: 879-882, 1994.
27. Ammenti A, Grossi A, Bernasconi S: Infantile cystinosis and insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 145: 548, 1986.
28. Cochat P, Dracman R, Gagnadoux MF, Pariente D, Broyer M: Cerebral atrophy and nephropathic cystinosis. *Arch Dis Child* 61: 401-403, 1986.
29. Gahl W, Schneider JA, Thoene J, Chesney R: Course of nephropathic cystinosis after age 10 years. *J Pediatr* 109: 605-608, 1986.
30. Ballantyne AO, Trauner DA: Neurobehavioral consequences of a genetic metabolic disorder: visual processing deficits in infantile nephropathic cystinosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13: 254-263, 2000.
31. Pintos-Morell G, Niaudet P, Jean G, Descamps-Latscha B: Altered oxidative metabolism, motility, and adherence in phagocytic cells from cystinotic children. *Pediatr Res* 19: 1318-1321, 1985.
32. Pintos-Morell G, Jean G, Dechaux M, Niaudet P: Increased monocyte-dependent suppression of polyclonal activation of B lymphocytes from cystinotic children. *Pediatr Nephrol* 5: 597-602, 1991.
33. Pintos-Morell G, Salem P, Jean G, Niaudet P, Mencia-Huerta JM: Altered leukotriene generation in leukocytes from cystinotic children. *Pediatr Res* 36: 628-34, 1994.
34. Broyer M, Guillot M, Gubler MC, Habib R. Infantile cystinosis: a reappraisal of early and late symptoms. En: *Advances in Nephrology*: Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP, and Maxwell MH, eds. Chicago: Year Book Medical Publishers, 10: 137-166, 1981.
35. Gretz N, Manz F, Augustin R y cols.: Survival time in cystinosis: a collaborative study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19: 582-589, 1983.
36. Pintos-Morell G, Artigas-López M, Azuara-Robles M: Tubulopatías proximales complejas. En: *Nefrología Pediátrica*. V. García Nieto, F. Santos, eds. Madrid: Aula Médica. p. 99-113, 2000.
37. Broyer M, Tête MJ: Complications tardives de la cystinose, à propos de 33 cas ayant dépassé 18 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 42: 635-641, 1995.
38. Kaiser-Kupfer ML, Carysi RC, Monkler DS, Gahl WA: Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol* 104: 706-711, 1986.
39. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA: Cystinosis. *N Engl J Med* 347: 111-121, 2002.
40. Smith ML, Furlong CE, Greene AA, Schneider JA: Cystine: binding protein assay. *Methods Enzymol* 143: 144-148, 1987.
41. Smith ML, Pellet OL, Cass MM, Kennaway NG, Buist NRM, Buckmaster J, Golbus M, Spear GS, Schneider JA: Prenatal diagnosis of cystinosis utilizing chorionic villous sampling. *Prenat Diagn* 7: 23-26, 1987.
42. Anikster Y, Lucero C, Touchman JW, Huizing M, McDowell G, Shotelersuk V, Green ED, Gahl WA: Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (CTNS). *Mol Genet Metab* 66: 111-116, 1999.
43. Forestier L, Jean G, Attard M, Cherqui S, Lewis C, Van't Hoff W, Broyer M, Town M, Antignac C: Molecular characterization of CTNS deletions in nephropathic cystinosis: development of a PCR-based detection assay. *Am J Hum Genet* 65: 353-359, 1999.
44. Attard M, Jean G, Forestier L, Cherqui S, Van't Hoff W, Broyer M, Antignac C, Town M: Severity of the phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect of the model of cystinosis. *Hum Mol Genet* 8: 2507-2514, 1999.
45. Theodoropoulos DS, Showker TH, Heinrichs C, Gahl WA: Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 9: 412-418, 1995.
46. Gahl WA, Bernardini IM, Dalakas MC, Markello TC, Krasnewich DM, Charnas LR: Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. *Pediatr Res* 34: 115-119, 1993.
47. Betend B, Pugeaut R, David L, Hermier M, François R: Cystinose infantile: expérience d'un traitement de près de 4 ans par l'indométacine. *Pédiatrie* 1: 31-36, 1982.
48. Callís L, Castelló F, Fortuny G, Vallo A, Ballabriga A: Effect of hydrochlorothiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. *Helv Paediatr Acta* 25: 602-619, 1970.
49. Wilson DP, Jelley D, Stratton R, Coldwell JG: Nephropathic cystinosis: improved linear growth after treatment with recombinant human growth hormone. *J Pediatr* 115: 758-761, 1989.
50. Wuhl E, Haffner D, Gretz N y cols.: Treatment with recombinant human growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: no evidence for increased deterioration rate of renal function. *Pediatr Res* 43: 484-488, 1998.
51. Lucas ZJ, Kempron RL, Palmer J, Korn D, Cohn RB: Renal allotransplantation in man. II. Transplantation in cystinosis, a metabolic disease. *Am J Surgery* 118: 158, 1969.
52. Broyer M, Donckerwolcke RA, Brunner FP, Brynner H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ, Blake PH: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe. En: *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association*. Robinson BHB, Hawkins JB, Davidson AM, eds. London: Pitman Books Ltd. p. 18: 59-90, 1981.
53. Clayton BE, Patrick AD: Use of dimercaprol or penicillamine in the treatment of cystinosis. *Lancet* 2: 909, 1961.
54. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA: Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 58: 180, 1976.
55. Pisoni RL, Thoene JG, Christensen HN: Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts: role in therapeutic cystine removal. *J Biol Chem* 260: 4791-4798, 1985.
56. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA: Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 316: 971-977, 1987.
57. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA: Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 328: 1157-1162, 1993.
58. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA: Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3257-3261, 1995.

59. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA: Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 316: 775-779, 1987.
60. Broyer M, Tête MJ, Guest G, Berthéléme JP, Labrousse F, Poisson M: Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inher Metab Dis* 19: 65-75, 1996.
61. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, Thoene JG, Noonan PK, Berry KA: Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inher Metab Dis* 18: 387-397, 1995.
62. Corden BJ, Schulman JD, Schneider JA, Thoene JG: Adverse reactions to oral cysteamine use in nephropathic cystinosis. *Dev Pharmacol Ther* 3: 25-30, 1981.
63. Cherqui S, Sevin C, Kalatzis V, Hamard G, Gubler MC, Antignac C: Generation and characterization of a cystinosis murine model [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 12: 550, 2001.