



Cistinosis: una causa rara y poco reconocida de insuficiencia renal

Por **Ladan Golestaneh**,
MD, MS

¿Qué es la cistinosis?

La cistinosis, o cistinosis nefropática, es una enfermedad genética rara que afecta a niños y niñas por igual y causa un defecto en la forma en que los lisosomas (pequeños orgánulos en las células que eliminan los productos de desecho) eliminan un aminoácido (subunidad proteica) llamado cistina.¹⁻⁴ El nombre del gen defectuoso es CTNS que afecta a la “cistinosis”, la proteína que normalmente saca la cistina del lisosoma. Como resultado de este defecto, la cistina se acumula en las células de varios órganos y tejidos del cuerpo y causa un daño extenso. La enfermedad es progresiva, lo que significa que empeora

con el tiempo.⁵ La cistinosis se transmite a las personas afectadas a través de un gen autosómico recesivo. Esto significa que si ambos padres son portadores del gen CTNS (lo que significa que ellos mismos no se ven afectados, pero portan la mutación en sus cromosomas 17), entonces sus hijos tienen una probabilidad de 1 en 4 de contraer la enfermedad.^{1,4}

Hay tres formas de cistinosis dependiendo de la edad a la que se presenten la enfermedad o los síntomas: 1) infantil (95% de los casos), 2) aparición en la adolescencia (tardía) y 3) aparición en la edad adulta.⁵ El resto de este artículo se refiere a la forma infantil.

Los órganos más comúnmente afectados son los riñones, los ojos (causa ceguera y

daño a la córnea), el páncreas (que conduce a la diabetes), la glándula tiroides (que conduce al hipotiroidismo), los músculos esqueléticos que provocan atrofia muscular y dificultad para tragar y los pulmones, lo que provoca dificultad para respirar.^{1-4,6} (Figura 1)

¿Cómo se diagnostica?

La cistinosis no es un trastorno común, afecta solo a 600 personas en los Estados Unidos. Como resultado, es difícil de diagnosticar. Se necesita un pediatra muy astuto para poder diagnosticar a las personas afectadas a una edad muy temprana. Un contenido elevado de cistina en los glóbulos blancos (granulocitos, un tipo de glóbulo blanco) hace el diagnóstico de cistinosis. Esta prueba puede ser

realizada por cualquier laboratorio o consultorio médico, pero debe enviarse a un laboratorio de referencia especial inmediatamente después de la recolección, para medir el contenido de cistina.^{1,4} También se encuentran disponibles pruebas genéticas para mutaciones CTNS.

¿Cuáles son las manifestaciones de la cistinosis?

Riñones

El primer sistema que se ve afectado es el sistema renal, por lo que los nefrólogos pediátricos suelen ser los médicos que lo diagnostican.^{3,4} Uno de los primeros signos de la enfermedad es la producción de grandes cantidades de orina con la fuga de electrolitos, bicarbonato, pérdida de fósforo, agua y sal del cuerpo. Esto se conoce como síndrome de Fanconi, una condición que puede ocurrir con otros problemas renales, pero es más común y grave con la cistinosis. Esta afección ocurre entre los 3 y los 18 meses de edad en la “Cistinosis infantil”. Estos niños están propensos a deshidratarse y estar desnutridos.^{1,4}

Si no se trata, el daño renal por cistinosis conduce a deshidratación severa y desequilibrio de electrolitos, pérdida de peso y desnutrición y eventual enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Los niños afectados tienen poco apetito, náuseas continuas y dificultad para alimentarse. Con el desarrollo del síndrome de Fanconi, la sangre también se vuelve ácida, lo que conduce a un empeoramiento de la desnutrición. Debido a la pérdida de fósforo en la orina y la deficiencia de vitamina D, los niños también pueden desarrollar raquitismo (huesos débiles) que pueden provocar dolor en los huesos y problemas de crecimiento.^{2,3}

La ERT generalmente se desarrolla a los 10 años de edad y se trata con diálisis de rutina. La diálisis está diseñada para realizar la función de los riñones, como la eliminación de desechos y la eliminación de líquidos, pero aquellos individuos con gasto urinario residual requieren menos ultrafiltración con diálisis.¹ De esta manera, las indicaciones para la diálisis con cistinosis son similares a otras causas de ERT.^{2,3,5} Los pacientes con cistinosis también pueden recibir trasplantes de riñón (generalmente de miembros de la familia) como tratamiento para su ERT. Si bien la carga de medicamentos que

impone la recepción de un trasplante de riñón puede ser abrumadora, afortunadamente los efectos de la cistinosis nunca se repiten en el riñón trasplantado.⁴ De hecho, los pacientes con ERT que reciben un trasplante de riñón no presentan las complicaciones del síndrome de Fanconi, pero todavía tienen manifestaciones de cistinosis en sus otros órganos y deben permanecer atentos y tomar sus medicamentos del trasplante para reducir la cistina y contra el rechazo.

Ojos y otros órganos

Los cristales de cistina se acumulan en los ojos, lo que dificulta que los pacientes afectados toleren la luz (fotosensibilidad). Los depósitos de cristales pueden dañar la superficie de los ojos y eventualmente provocar ulceración de la córnea, daño a la retina y ceguera.^{2,5,6}

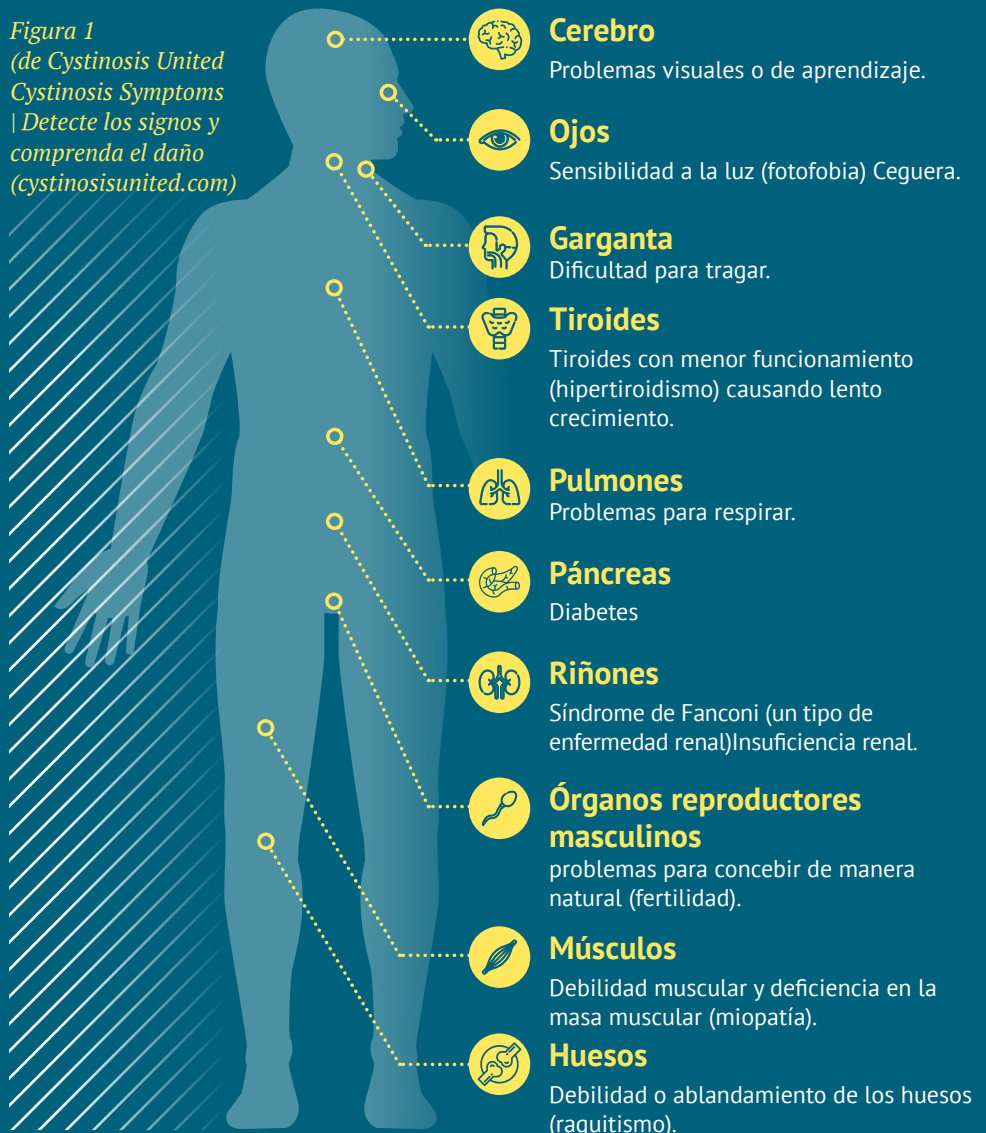
La cistinosis también puede provocar deficiencias hormonales como tiroides, insulina (diabetes) y testosterona debido al efecto de la acumulación de cistina en la tiroides, el páncreas y las gónadas.^{2,5,6} La cistinosis también causa debilidad y atrofia muscular, lo que causa problemas de movilidad y dificultad para tragar.^{2,5,6}

Finalmente, si bien las personas con cistinosis tienen una inteligencia normal, pueden tener problemas con el pensamiento visual / espacial y ciertas neuropatías.²

Tratamientos para la cistinosis

Afortunadamente, los avances en la investigación han dado como resultado el desarrollo de terapias efectivas para la cistinosis llamadas “terapia de depleción de cistina”.⁶ La cisteamina es el agente

*Figura 1
(de Cystinosis United
Cystinosis Symptoms
| Detecte los signos y
comprenda el daño
(cystinosisunited.com)*





El futuro

Debido a los avances en la investigación y las terapias, la cistinosis puede manejarse bien si la terapia con cisteamina se inicia temprano y el paciente es manejado por un equipo médico bien empapados de todos los aspectos de la enfermedad. Sin embargo, la ERT y otras manifestaciones orgánicas de la enfermedad, aunque retrasadas con la terapia, son inevitables. Además, la carga de mantenerse tomando las terapias disponibles dificulta el tener una mejor calidad de vida. Los investigadores que están estudiando formas de tratar la cistinosis han logrado grandes avances. Se están centrando en el trasplante de células madre (células que tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula de órgano) con función normal de cistinosis (la proteína que falta en los pacientes con cistinosis) en los pacientes afectados. Pero todavía es demasiado pronto para declarar que este enfoque ha sido un éxito.

Mi historia personal

Como nefrólogo de adultos, he tenido el privilegio de atender a las personas con cistinosis que han alcanzado la edad adulta. Fueron transferidos a mí por los nefrólogos pediátricos de mi institución. Al principio tuve dificultades porque no tenía experiencia en el manejo de las muchas necesidades de estos pacientes, a pesar de los mejores esfuerzos de los médicos pediatras para educarme. Fueron las asombrosas habilidades de comunicación, autogestión y paciencia que mis pacientes tuvieron conmigo mientras aprendía la mejor manera de cuidarlos, lo que hizo que nuestra colaboración fuera exitosa. Hoy puedo presumir de que mis pacientes adultos con cistinosis tienen un alto rendimiento y continúan su excelente progreso hacia una vida cercana a los estilos de vida normales a pesar de la carga de su enfermedad multifacética.

principal y fue aprobada para su uso en la década de 1990. La forma más utilizada es “Cystagon™”. Si el medicamento se inicia a una edad temprana, puede retrasar la ERT hasta 10 años. Pero incluso si se inicia después de la aparición de la ERT, puede prevenir las complicaciones que la cistinosis provoca en otros órganos. La terapia de depleción de cistina debe continuar después del trasplante de riñón.^{2,4} La cisteamina es difícil de tomar. Un paciente típico puede tomar hasta 6-7 píldoras cada 6 horas durante el día. La dosificación del medicamento depende de cuánto reduce el nivel de cistina en las células WBC y tales niveles, se controlan. También produce efectos secundarios como un olor a azufre en el aliento y cuerpo, náuseas y vómitos.⁴ Afortunadamente, en 2013 se introdujo una fórmula de liberación retardada de cisteamina (Procybsi™) cada 12 horas.⁶ Aun con eso, el peso de tomar esa píldora sigue siendo alto. La cisteamina no ayuda con las manifestaciones oculares de la cistinosis. Para eso, los pacientes usan gotas oftálmicas de clorhidrato de cisteamina que disuelven los cristales de cistina. Tienen que administrarse gotas hasta 10 veces al día, lo que es muy difícil de mantener y por eso la mayoría de los pacientes usan la medicación con menor frecuencia. En última instancia, se necesita un equipo multidisciplinario de profesionales para atender a los pacientes con cistinosis. Estos incluyen nefrólogos, especialistas en trasplantes

(para aquellos que son trasplantados), endocrinólogos (para los problemas de tiroides y diabetes, así como para las deficiencias de hormonas sexuales y de crecimiento), nutricionistas (para la desnutrición), neurólogos y fisioterapeutas para la debilidad muscular y neumólogos para los problemas respiratorios que puedan surgir, entre otros. Debido a que el bienestar de los pacientes está tan ligado a llevar los regímenes de medicación al pie de la letra y debido a que estos pacientes enfrentan muchos desafíos con este diagnóstico y todo lo que conlleva, se debe prestar especial atención a mantener la salud mental y una perspectiva positiva para los pacientes con cistinosis. Esto es particularmente crucial durante la transición de pediatras (que tienden a ser más prácticos y tienen más recursos disponibles) a doctores para adultos.

Referencias:

1. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, et al. Controversias y agenda de investigación en cistinosis nefropática: conclusiones de una conferencia de controversias “Enfermedad renal: mejora de los resultados globales” (KDIGO). *Riñón Int.* 2016; 89 (6): 1192-1203.
2. Fundación CR. ¿Qué es la cistinosis? ¿Qué es la cistinosis? Sitio web. <https://www.cystinosisresearch.org/what-is-cystinosis/>; Consultado el 2/7/2021. Publicado en 2021. Consultado en 2021.
3. Medicina USNLo. Cistinosis. Sitio web de referencia de MedlinePlus-Genetics Home. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/cystinosis/#resources>; Consultado el 2/7/2021. Publicado en 2021. Consultado en 2021.
4. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Cistinosis nefropática: un documento de consenso internacional. *Trasplante de Nephrol Dial.* 2014; 29 Suppl 4 (Suppl 4): iv87-94.
5. Fundación NK. Nefropatía Cistinosis. <https://www.kidney.org/atoz/content/nephropathic-cystinosis>; Consultado el 2/7/2021 Publicado en 2017. Consultado en 2021.
6. Horizonte. Comprensión de la cistinosis. Sitio web de Cystinosis United. <https://www.cystinosisunited.com/what-is-cystinosis/>; Consultado el 2/7/2021. Publicado en 2019. Consultado en 2021.