

Cistinosis

Dr. Fernando Santos

Editor invitado

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

La cistinosis, error innato del metabolismo de los aminoácidos que ocasiona acúmulo de cistina en los lisosomas de todos los tejidos y órganos del organismo, es una enfermedad que, además de su alto interés clínico, ejerce un magnetismo particular sobre los nefrólogos pediatras, que en las dos últimas décadas hemos sido testigos y protagonistas de cambios profundos y positivos en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes que la padecen. Diversos aspectos de la cistinosis plantean interrogantes apasionantes a los que la investigación básica y clínica debe de ir dando respuesta en los próximos años.

Es una enfermedad desafiante en su fisiopatología porque la afectación renal, cistinosis nefropática, no solo consiste en un síndrome de Fanconi de presentación temprana por disfunción generalizada del metabolismo de las células tubulares proximales¹, sino que, además, existe alteración de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, posiblemente por un mecanismo molecular diferente al que origina el daño tubular¹, y la historia natural de la enfermedad conduce a insuficiencia renal terminal al final de la niñez².

La terapia continuada con preparados de cisteamina enlentece la progresión de la reducción del filtrado glomerular y prolonga la supervivencia renal hasta la edad adulta³. Sin embargo, este efecto beneficioso sobre la evolución de la función renal ocurre con independencia del síndrome de Fanconi, que se mantiene a pesar de la administración de cisteamina, y requiere suplementos terapéuticos para paliar la disfunción tubular e intentar mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico y mineral. Hay que señalar que datos recientes indican que un inicio precoz del tratamiento en los primeros dos meses de vida puede atenuar la intensidad del síndrome de Fanconi⁴.

La cistinosis es el error innato del metabolismo que más hipocrecimiento produce, de manera que la talla de un paciente adulto no tratado con cisteamina está alrededor de 145 cm en el varón y de 140 cm en la mujer. No se conoce el mecanismo celular responsable de esta afectación del crecimiento, una de las manifestaciones cardinales de la enfermedad, si bien sí se ha demostrado que el tratamiento con cisteamina, así como la administración

de hormona de crecimiento, mejoran la velocidad de crecimiento y la talla final de estos enfermos⁵.

La nefropatía con síndrome de Fanconi y fallo renal progresivo, la anorexia pertinaz con alteraciones nutricionales subsecuentes, el marcado hipocrecimiento, el hipotiroidismo y la fobia secundaria a los depósitos corneales de cistina configuran el perfil clínico clásico y característico de la cistinosis en la edad pediátrica. La disponibilidad de los programas pediátricos de diálisis y trasplante renal ha permitido la supervivencia de los pacientes hasta la edad adulta, dando lugar al creciente protagonismo de otras manifestaciones sistémicas a más largo plazo derivadas del acúmulo de cistina en sistema nervioso central, músculo liso y estriado, retina, páncreas, sistema reticuloendotelial, etc. Estas manifestaciones pueden prevenirse en gran medida con un tratamiento adecuado, precoz y continuado de la enfermedad con preparados de cisteamina⁶, acentuando la responsabilidad del nefrólogo pediatra que diagnostica y coordina el tratamiento de estos pacientes desde la infancia. Asimismo, es fundamental seguir y controlar la administración mantenida de la medicación y la adherencia a ella. De otro lado, es preciso diseñar una transición efectiva de los pacientes a servicios de adultos y obtener una implicación multidisciplinar bien coordinada en el seguimiento de la enfermedad durante las diferentes etapas de la vida del paciente. A este respecto, la iniciativa RoMed's Cystinosis Outpatient Program implantada en Alemania ofrece un sistema coste-efectivo para la organización de la atención coordinada a pacientes con cistinosis⁷.

Este número de *Anales de Nefrología Pediátrica* contiene varios artículos de interés clínico sobre cistinosis redactadas por profesionales de prestigio con experiencia en la enfermedad. La doctora Rezan Topaloglu revisa el diagnóstico y tratamiento actuales, comentando los hallazgos epidemiológicos, genéticos, clínicos y de laboratorio más relevantes, así como la utilización de agentes depletores de cistina y el avance de futuras modalidades de tratamiento. Las doctoras Belmont-Martínez y Medeiros presentan la situación del abordaje de la enfermedad en México, poniendo énfasis en los problemas de organización asistencial. La doctora Judit García Villoria ofrece datos originales de gran importancia sobre la monitorización de los niveles de cistina en nuestro país. La doc-

tora Gema Ariceta presenta un caso clínico con el fin de ilustrar los problemas relacionados con la adolescencia y la transición.

Este número de *Anales de Nefrología Pediátrica* proporciona una actualización sobre cistinosis que será de utilidad para todos aquellos profesionales sanitarios encargados de la asistencia a estos pacientes. Debemos continuar sumando esfuerzos para lograr que siga mejorando la perspectiva de esta enfermedad. Es crítica la precocidad en el diagnóstico, y para ello, además del conocimiento de la enfermedad, será necesario explorar programas de despistaje neonatal y estudios prenatales.

En colaboración con la industria farmacéutica debemos encontrar la forma de mejorar la tolerancia y la adherencia a las medicaciones necesarias. Asimismo, es indispensable mantener un seguimiento estrecho de estos pacientes durante toda su vida. A tal fin, seguirá siendo primordial el papel del nefrólogo pediatra con implicación de otros especialistas pediátricos y con la colaboración de las asociaciones de pacientes (ACE Cistinosis. www.grupocistinosis.org) y de un entorno sociosanitario bien organizado, eficiente y sensibilizado con la atención a esta grave enfermedad.

Finalmente, es necesario apoyar y promover la investigación básica y clínica para entender las bases moleculares de la enfermedad, y ensayar y consolidar nuevas estrategias terapéuticas sobre las que existen resultados preliminares prometedores^{8,9}.

Bibliografía

1. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(2):115-31.
2. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(12):2459-67.
3. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moysse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012; 81(2):179-89.
4. Hohenfellner K, Niesl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol Genet Metab.* 2022; 136:282-8.
5. Levchenko E, Servais A, Hulton SA, Ariceta G, Emma F, Game DS, et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clin Kidney J.* 2022;15(9):1675-84.
6. Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2021; 100(5):1112-23.
7. Hohenfellner K, Deerberg-Wittram J. Coordinated, cost-effective care for rare disease: The Cystinosis Outpatient Consultation Program at RoMed. *NEJM Catalyst* 2020;1(4):1-10.
8. Hollywood JA, Przepiorski A, D'Souza RF, Sreebhavan S, Wolvetang EJ, Harrison PT et al. Use of human induced pluripotent stem cells and kidney organoids to develop a cysteamine/mTOR inhibition combination therapy for cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):962-82.
9. De Leo E, Elmonem MA, Berlingerio SP, Berquez M, Festa BP, Raso R, et al. Cell-based phenotypic drug screening identifies luteolin as candidate therapeutic for nephropathic cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1522-37.