

El adolescente con cistinosis. Problemas relacionados con la pubertad y la transición a la adultez: adherencia. Un caso clínico ilustrativo

Gema Ariceta

Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

RESUMEN

Varón de 16 años con cistinosis nefropática diagnosticada a los 6 meses de vida e inicio inmediato del tratamiento con cisteamina oral. Buena evolución de la enfermedad. Actualmente, con enfermedad renal crónica leve y moderados depósitos de cristales corneales, sin otra afectación sistémica de la cistinosis. Antecedentes de buen cumplimiento terapéutico, con entorno familiar responsable. En la actualidad presenta niveles elevados de cistina intraleucocitaria de modo repetido, en paralelo con dificultades crecientes personales y de interacción social con sus compañeros. Se detecta falta de adherencia al tratamiento.

Se describen los factores que favorecen la falta de adherencia a la cisteamina y la intervención terapéutica realizada, mediante un plan individualizado multidisciplinar de soporte al paciente y en su entorno educativo. Además del control de los factores de riesgo de no adherencia y la promoción del autocuidado del paciente, los programas adecuados de transición a la medicina del adulto son esenciales. La adolescencia es un periodo de fragilidad en los pacientes con cistinosis, siendo muy frecuente el mal cumplimiento terapéutico por falta de motivación, la aparición de efectos secundarios y el rechazo social.

Palabras clave:

Cistinosis, adolescente, adherencia, niveles-cistina-intra-leucocitaria, transición.

Correspondencia:

Prof. Gema Ariceta

Email: gariceta@vhebron.net

Abreviaturas:

CN: Cistinosis nefropática

ERC: Enfermedad renal crónica

Antecedentes patológicos

Embarazo y parto normales, con desarrollo y crecimiento adecuados en los primeros meses de vida. A partir de los 6 meses presentó fallo de medro y los estudios demostraron que padecía un síndrome de Fanconi renal severo. Fue diagnosticado de CN e inició, de modo inmediato, tratamiento específico con cisteamina oral, además del tratamiento de soporte. El estudio genético del gen *CTNS* detectó la variante patológica 57 kb del en homocigosis, confirmando el diagnóstico clínico. A los 4 años inició la administración de colirio de cisteamina en fórmula magistral, con frecuencia creciente.

Desde el diagnóstico, el paciente ha progresado muy lentamente a enfermedad renal crónica (ERC) estadio G2A1, sin observarse enfermedad extrarrenal, con la salvedad de unos depósitos corneales bilaterales de intensidad moderada. El desarrollo ponderal ha sido aceptable y en la actualidad ha alcanzado su talla adulta final (168 cm), aunque precisó durante años tratamiento con hormona de crecimiento por talla baja y retraso de la velocidad de crecimiento. Habitualmente los niveles de cistina intraleucocitaria (Cis IL) son 1-1,2 nmol 1/2 cistina/mg proteína, indicativos de un óptimo control de la cistinosis durante años.

En los últimos meses refiere molestias abdominales y sensación nauseosa que relaciona con las dosis de cisteamina. Únicamente toma dicha medicación cuando se encuentra en el domicilio familiar porque se queja de mal olor corporal.

Diagnósticos actuales:

1. Cistinosis nefropática
2. ERC estadio G2A1
3. Depósitos moderados de cristales corneales de predominio periférico
4. Efectos secundarios gastrointestinales y mal olor corporal que atribuye a la cisteamina

Antecedentes psicosociales

Segundo hijo, con padres y hermano sanos. Estudiante de 3.º de ESO con rendimiento académico bueno. Refiere cumplimiento terapéutico riguroso. Buena esfera familiar y social. Padres muy motivados, conocedores de la patología, miembros de la asociación de pacientes, pero sobreprotectores. Los antiguos profesores de educación primaria dieron mucho soporte en el cuidado del paciente desde el inicio de su escolarización.

Visita actual

El paciente ha iniciado el curso escolar en un centro nuevo y oculta su enfermedad ante sus compañeros. Clínicamente estable. Muy preocupado por su aspecto físico «aniñado» y por su estatura. Refiere epigastralgia que le impide completar algunas dosis de cisteamina oral. En los últimos controles los niveles de Cis IL son >2 nmol 1/2 cistina/mg proteína de modo constante, por lo que se ha aumentado repetidamente la dosis prescrita hasta la dosis máxima.

El tratamiento incluye los siguientes fármacos: cisteamina (500 mg cada 6 h), colirio de cisteamina (4 instilaciones diarias), además de suplementos orales de potasio, fosfato, carnitina y omeprazol.

El paciente acude acompañado de sus padres por haberse objetivado unos niveles de Cis IL de 4,6 nmol 1/2 cistina/mg proteína. En el control previo se objetivaron unos niveles de Cis IL de 2,4 nmol 1/2 cistina/mg proteína que atribuyeron a extracción inadecuada. En esta última ocasión, el horario de la obtención de la muestra fue cuidadoso y óptimo.

Los padres están convencidos de que los resultados analíticos no son fiables y que el laboratorio no es lo suficientemente experto para el control de la cistinosis. Ellos supervisan el tratamiento y recuerdan las dosis a su hijo a través de un mensaje al teléfono móvil.

Durante la entrevista con los padres, el paciente refiere un control estricto del tratamiento prescrito, incluyendo la dosis que corresponde durante las horas en la que permanece en el centro escolar. Por el contrario, en la entrevista individual y confidencial con el paciente, este refiere que no toma la dosis de cisteamina oral que coincide con las horas docentes, así como dificultades crecientes en la relación con sus compañeros, de los que recibe comentarios despectivos e insultos repetidos por su falta de higiene y mal olor corporal.

DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

Control subóptimo de la cistinosis nefropática del paciente por falta de adherencia terapéutica a la cisteamina oral. Acoso escolar.

Se ha llevado a cabo un plan individualizado de educación del paciente en su enfermedad, incidiendo en los aspectos de motivación, información y autonomía en su tratamiento. Asimismo, se ha reforzado el soporte psicológico que recibe y se ha realizado una reunión con el tutor docente para explicar las características de la cistinosis nefropática y su tratamiento, todo ello a fin de facilitar una acción formativa entre los alumnos.

El paciente ha adquirido una responsabilidad creciente en su autocuidado y los niveles de Cis IL han retornado a valores indicativos de buen control.

COMENTARIO

La cisteamina constituye el tratamiento específico de la CN, consiguiendo un efecto quelante del contenido lisosomal de cistina observado en todos los tejidos del organismo¹⁻². El pronóstico vital y la afectación renal y extrarrenal de los pacientes con CN dependen del inicio precoz del tratamiento con cisteamina oral y de su mantenimiento óptimo durante toda la vida³⁻⁵.

Niveles de Cis IL

En la práctica clínica, la monitorización del tratamiento con cisteamina se realiza midiendo los niveles de cistina intraleucocitaria en leucocitos totales mediante técnicas de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas en tándem. Se considera que un nivel R1 nmol 1/2 cistina/mg proteína es indicativo de buen control, aunque es difícil de conseguir⁶. Es esencial que la extracción de los niveles de Cis IL se realice en el tiempo correcto (intervalo de 20 a 0 minutos antes de la dosis de cisteamina de liberación inmediata, o a los 30 minutos después de la dosis de cisteamina de liberación retardada)⁷⁻⁸.

Adherencia a la cisteamina

El impacto de la no-adherencia en cistinosis se refleja en un peor pronóstico y una mayor progresión de la enfermedad renal y extrarrenal en los pacientes no adherentes respecto a los cumplidores⁹⁻¹⁰.

Se ha demostrado una relación entre los niveles de Cis IL y la edad de aparición tanto de fallo renal como del porcentaje y severidad de la afectación extrarrenal (hipotiroidismo, diabetes, miopatía, alteraciones neurológicas)^{4,5}. Se estima que, por cada año de buena adherencia a cisteamina, se retrasa un año la progresión a fallo renal³.

La adolescencia es un periodo de fragilidad en los pacientes con cistinosis¹¹. Se ha demostrado que la adherencia al tratamiento con cisteamina disminuye dramática-

mente en los pacientes adolescentes y adultos debido a la falta de motivación, la aparición de efectos secundarios y el rechazo social^{6,10-12}.

En la cistinosis concurren factores de riesgo de no adherencia a cisteamina, tales como⁷⁻⁸ la complejidad y rigidez del tratamiento, los efectos secundarios de los fármacos¹³, su impacto en la calidad de vida, así como la necesidad de muchas medicaciones para el control de la enfermedad¹¹.

Además de los programas que inciden sobre los factores de riesgo de no adherencia y la promoción del autocuidado del paciente (tabla I), se consideran muy importantes los programas de transición y las herramientas de soporte como los dispositivos electrónicos, y posiblemente la prescripción de cisteamina oral y tópica de acción prolongada¹⁴⁻¹⁵.

Tabla I. Recomendaciones para mejorar la adherencia en el paciente con cistinosis.

Identificar factores de riesgo de mala adherencia:

- Factores del propio paciente y grupo familiar
- Factores relacionados con la cistinosis
- Factores relacionados con el tratamiento

Promover la educación en sanitaria del paciente

Reforzar el soporte del entorno del paciente (familia, amigos, grupos de apoyo de pacientes)

Implementar planes terapéuticos individualizados para cada paciente:

- Acordar los planes terapéuticos con el paciente y revisarlos en cada visita
- Informar sobre los efectos secundarios del tratamiento y sobre las intervenciones para paliarlos
- Simplificar el tratamiento en la medida posible
- Planificar y adaptar la medicación a la rutina diaria
- Facilitar información escrita de la medicación planificada
- Implementar medidas para evitar olvidos

Promover un modelo de atención multidisciplinar y centrado en el paciente

Bibliografía

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New Engl J Med*. 2002; 347: 111-121.
2. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 22;11:47.
3. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6): 863-878.
4. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012; 81: 179-189.
5. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019 Apr;34(4):571-578.
6. García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2013; 46: 271-274.
7. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, Lara Montecuma E, Leyes P, Martín-Begué N, Oppenheimer F, Perelló M, Morell GP, Torra R, Santandreu AV, Güell A; Grupo T-Cis.bcn. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*. 2015;35(3):304-21.
8. Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, Bettini C, Bockenhauer D, Veys K, Pape L, Hulton S, Collin S, Ozaltin F, Servais A, Deschênes G, Novo R, Bertholet-Thomas A, Oh J, Cornelissen E, Janssen M, Haffner D, Ravà L, Antignac C, Devuyst O, Niaudet P, Levchenko E. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int*. 2021 Nov;100(5):1112-1123.
9. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer 4, Vara J, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis

in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 (0): 1-6.

10. Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 929456.
11. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, Midgley JP, Ottolenghi C, Servais A, Soliman NA, Thoene JG, Levchenko EN; Conference Participants. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1192-203. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.033. PMID: 27181776.
12. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr*. 2003; 143(2): 224-230.
13. Linden S, Klank S, Harms E, Grüneberg M, Park JH, Marquardt T. Cystinosis: Therapy adherence and metabolic monitoring in patients treated with immediate-release cysteamine. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jul 13;24:100620
14. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschênes G, Morin D, Vianey-Saban C, Acquaviva-Bourdain C, Ranchin B, Bacchetta J, Kassai B, Nony P, Bodénan E, Laudy V, Rouges C, Zarrabian S, Subtil F, Mercier C, Cochat P, Bertholet-Thomas A. Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: A unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CrYSTobs. *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):581-589.
15. Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, Pape L. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan;32(1):91-97.