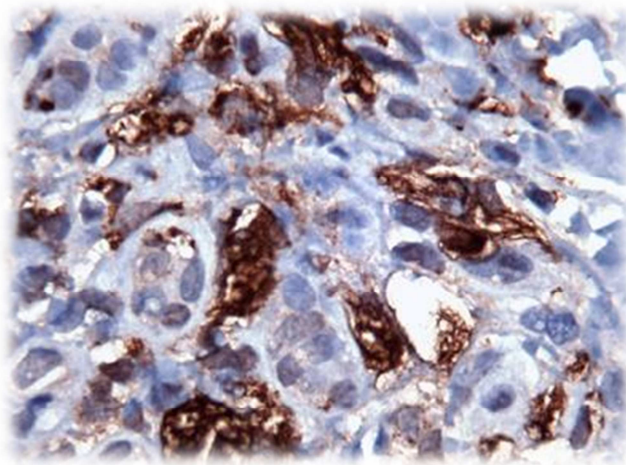


CISTINOSIS RENAL



Células tisulares intersticiales (teñidas de color marrón) que muestran hendiduras e inclusiones (60 aumentos)

La *cistinosis* es una genopatía recesiva (las manifestaciones clínicas solo se presentan en personas homocigóticas) y autosómica (el gen cuya mutación causa la *cistinosis* no se halla en cromosomas sexuales). La prevalencia de *cistinosis* es de 1 caso cada 100.000 a 200.000 nacimientos. El gen cuya mutación causa *cistinosis*, designado como *ctns*, se localizó en el año 1995 en el cromosoma 17; y se consiguió aislar en el año 1998.

En los pacientes con *cistinosis renal* la *cistina* (dímeros del aminoácido cisteína) forma precipitados (cristales) en los lisosomas de células en todo el organismo.

El diagnóstico temprano de la genopatía es fundamental para instaurar un tratamiento y evitar las graves e irreversibles secuelas asociadas a este déficit metabólico.

Las primeras descripciones de *cistinosis renal* nos retrotraen a la comunicación realizada por *Abderhalden* en el año 1903. Hubieron de transcurrir tres décadas para que se realizase una descripción exhaustiva de la genopatía. De hecho, la enfermedad fue descrita de manera casi simultánea por tres autores: *Fanconi*, en Suiza, *De Toni*, en Italia, y *Debré*, en Francia. La *cistinosis* también recibe los nombres de *Síndrome de Toni-Debré-Fanconi*, o, de modo más abreviado, *Síndrome de Fanconi*.

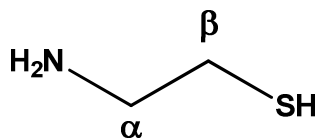
Los signos clínicos en los niños con *cistinosis renal* incluyen: glucosuria, proteinuria, acidosis y raquitismo *hipofosfatémico*.

Durante la década de 1940, *Dent* comunicó la presencia de aminoácidos en orina (*aminoaciduria*) a pesar de que sus concentraciones plasmáticas son normales.

Bickel describió en el año 1952 que en los pacientes con *cistinosis renal* no tratada sufren una degeneración progresiva de los glomérulos renales.

La aparición de la técnica de cromatografía de intercambio iónico en el año 1967 hizo factible la determinación de aminoácidos en muestras tisulares. Esta técnica reveló que, si bien la concentración plasmática de *cistina* era normal, las concentraciones de *cistina* “libre” (esto es, no formando parte de proteínas) intracelular eran elevadas. Dado que la *cistina* “libre” puede inhibir la actividad enzimática de trascendentes enzimas, se infirió que ésta debe hallarse en compartimentos aislados dentro del citoplasma. Y así es: la *cistina* se localiza en los lisosomas, orgánulos sub-celulares donde se degradan las proteínas. Los estudios bioquímicos evidenciaron que el defecto molecular subyacente a la *cistinosis renal* era un fallo en el transporte a través de la membrana de los lisosomas.

Dos avances médicos han modificado el pronóstico de los pacientes con *cistinosis renal*: de una parte, el desarrollo de los trasplantes renales ha mostrado ser extraordinariamente útil; y, de otra parte, un fármaco, [Cisteamina](#) (β -*mercaptoetilamina*), que causa la depleción del exceso de *cistina* en las células, tanto *in vitro* como *in vivo* (ver mecanismo de acción más adelante en este mismo informe).



CISTEAMINA
(β -mercaptoetilamina)

La primera demostración de que *Cisteamina* causa la depleción de los depósitos de *cistina* tanto *in vitro* como *in vivo* fue llevada a cabo en el año 1976 (*Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. J Clin Invest 1976; 58: 180-9*); demostrándose en el año 1987 que este fármaco preservaba la función renal y lograba un mayor crecimiento de los niños afectados (*Gahi WA, Reed GF, Thoene JG, et al. Cysteamine Therapy for Children with Nephropathic Cystinosis. N Engl J Med 1987; 316: 971-7*).

La *cistina* se forma en los lisosomas como subproducto de la degradación de las proteínas. La *cistinosis* se debe a la imposibilidad de transportar la *cistina* a través de la membrana de los lisosomas. Finalmente ésta se acumula en el interior de los lisosomas. Este sistema de transporte *lisosomal* (estudiado en detalle en leucocitos *polimorfonucleares*) es *esteroespecífico*, saturable y con gran especificidad de ligando.

El gen defectuoso, designado como *ctns**, consta de 12 exones distribuidos a lo largo de aproximadamente 23 kb de ADN (el ADN consta de *exones* [fragmentos que se transcriben] e *intrones* [fragmentos que no se transcriben]). Todos los pacientes con *cistinosis* tienen mutaciones en este gen (*ctns*), que codifica la síntesis de una proteína, designada como *CTNS* (*cistinosina*). La estructura primaria de la *cistinosina* consta de 367 aminoácidos distribuidos en 7 dominios transmembrana (membrana de los lisosomas) y 8 lugares potenciales para la glucosilación. La *cistinosina* actúa como transportador de *cistina* desde el lisosoma a la matriz citoplasmática. La cinética de este transporte se ajusta a lo que se descubrió, con más ingenio que medios técnicos, hace varias décadas.

Hasta ahora se han descrito más de 50 mutaciones del gen *ctns* (que codifica la proteína *cistinosina*, *CTNS*).

Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de *cistinosis* en los países septentrionales de Europa son heterocigóticos para el gen mutado de la *cistinosis* (*ctns*).

PATOGENIA DE LA CISTINOSIS

La *cistinosis* no tratada cursa con un deterioro progresivo de la función renal que deriva en uremia. En este estadio el paciente precisa diálisis o trasplante renal. Otras manifestaciones clínicas incluyen: retraso del crecimiento (raquitismo hipofosfatémico), fotofobia, hipotiroidismo (alrededor de la 2ª o 3ª década de la vida); seguida por dificultad de visión (debido a ulceración de la córnea por la acumulación de precipitados de *cistina*), insuficiencia pancreática (exocrina y endocrina), miopatía distal, dificultad de deglución y afectación del Sistema Nervioso Central.

El hallazgo patológico predominante en la *cistinosis* es la presencia de precipitados cristalinos de *cistina* en casi todas las células y tejidos, siendo más frecuentes en conjuntiva, córnea, hígado, bazo, nódulos linfáticos, riñones, tiroides, intestino, mucosa rectal, músculos, cerebro, macrófagos y médula ósea. Los cristales de *cistina* tienen

configuración romboédrica o bien son polimorfos, siendo detectables bajo luz polarizada, siempre que se evite la disolución por solventes acuosos. Dado que la solubilidad de cistina en plasma a 37° y pH 7,3 es 1,7mM, se presume que la concentración tisular excederá esta cifra.

La acumulación de precipitados de cistina en la córnea aumenta con la edad.

La perforación de la cápsula de *Bowman* donde se acomoda cada glomérulo renal da lugar a episodios de dolor más o menos intenso.

No se han encontrado cristales en cultivos de fibroblastos de pacientes afectados de *cistinosis* aun cuando las concentraciones de cistina *lisosomal* exceden por un factor de 2 ($\times 10^2$) los valores normales. Hasta ahora no se ha podido explicar este hallazgo.

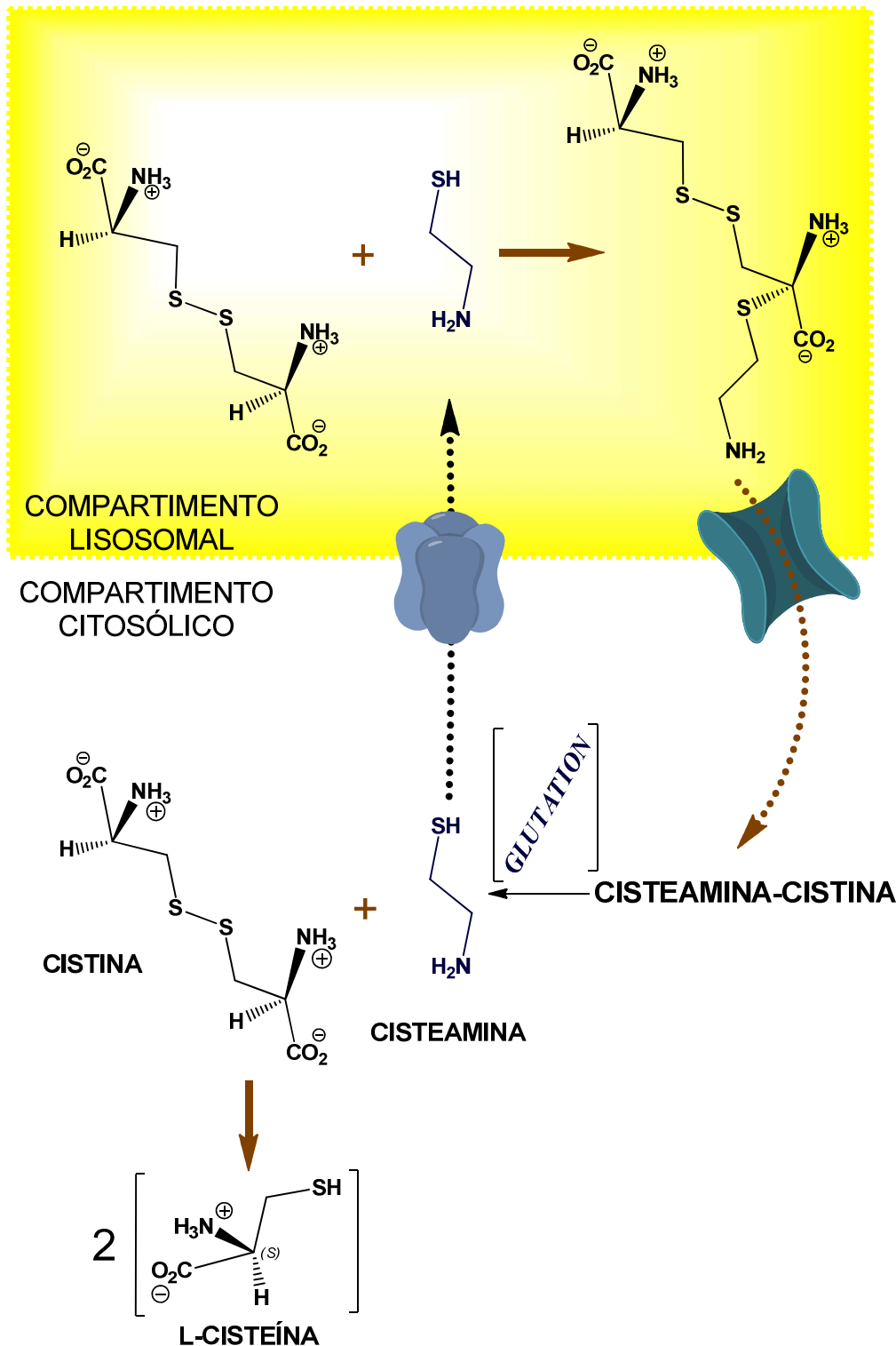
TRATAMIENTO CON CISTEAMINA

El tratamiento con *Cisteamina* da lugar a una notable depleción de cistina de los lisosomas. La instauración temprana del tratamiento retrasa el deterioro glomerular y mejora sustancialmente el crecimiento de los niños afectados. Si bien el tratamiento con *Cisteamina* conserva la función glomerular, la disfunción de los túbulos renales apenas si se corrige. [*Recordar que la filtración glomerular se incrementa normalmente durante los 3 o 4 primeros años de vida, desde 40ml/minuto x 1,73m² hasta 120ml/minuto x 1,73m²; comenzando una lenta disminución a partir de la adolescencia a razón de 0,6 a 0,8ml/minuto x 1,73m²*]. Otra ventaja del tratamiento temprano es la protección del tiroides, obviando así la necesidad de instaurar tratamiento con *Levotiroxina*.

MECANISMO DETALLADO DE ACCIÓN DE LA CISTEAMINA

- 1) Transporte de *Cisteamina* desde el *citósol* al lisosoma (mecanismo de transporte no conocido).
- 2) Reacción de la *Cisteamina* con cistina para formar “Cisteamina–cistina”.
- 3) Expulsión del “Cisteamina–cistina” hacia el *citósol*, usando el transporte del aminoácido lisina.
- 4) Reducción del complejo “Cisteamina–cistina” a sus componentes individuales por el glutatión, reacción que transcurre en el *citósol* (fracción soluble del citoplasma).

El proceso se repite un sinnúmero de veces, de tal suerte que en cada ciclo 1 mol de *Cisteamina* extrae del lisosoma 1 mol de cisteína (esto es, ½ mol de cistina).



Cisteamina tiene el desagradable olor y sabor característico de los *tioles*, fijándose en la mucosa oral y los espacios interdentes, además de trasudar por la piel. La solución oral se usa el menor tiempo posible, hasta que los niños pueden deglutir cápsulas. Éstas

son formuladas como *Cisteamina bitartrato* (*Cystagon*®, de laboratorios *Mylan*). Una nueva formulación de *Cisteamina* en forma de esferas recubiertas permite una liberación más controlada y, en consecuencia, una posología más cómoda. Ha sido registrada con el nombre de *Procysbi*®, vendido por *Raptor Pharmaceutical Corporation* en Estados Unidos. El tratamiento con esta nueva formulación representa un coste anual de 250.000 dólares (\$250,000) mientras el tratamiento con la formulación convencional de *Cisteamina* (*Cystagon*®) cuesta anualmente 8.000 dólares (\$8,000). He aquí un paradigma del problema del tratamiento de las denominadas enfermedades raras, entre las que se encuadra la *cistinosis*. Los “medicamentos huérfanos” (usados de sólo para tratar las llamadas enfermedades raras) suponían globalmente el 5% del gasto farmacéutico en el año 1998; y, según algunos analistas (vg *EvaluatePharma*) supondrán casi el 16% en el año 2018.

El tratamiento con *Cisteamina* se inicia con 10mg de base libre (*Cisteamina*) /Kg, día. La dosis total diaria se administra en 4 tomas (cada 6 horas). La dosis diaria debe incrementarse semanalmente a intervalos de 10mg, hasta una dosis máxima de entre 60 y 90mg/Kg, día (1,3 a 1,95mg/m², día). Algunos pacientes precisan dosis más elevadas, bien por una escasa absorción o una rápida inactivación.

La posología con *Procysbi*® (la formulación galénica entérica de *Cisteamina*) se administra cada 12 horas, haciendo que la posología sea más cómoda. Ello es especialmente importante si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes son niños en edad escolar. Se evita así la administración en mitad de la noche y durante las horas de escolarización. Además se evita parcialmente el dolor desagradable en el aire expirado y que trasuda a través de la piel debido al medicamento. Esto contribuye a una mejor adhesión al tratamiento.

Raptor Pharmaceutical Corporation justifica el elevado precio de *Procysbi*® por el limitado número de pacientes (solo 500 personas en Estados Unidos, y alrededor de 3.000 en todo el mundo) a quien va destinado el preparado farmacéutico; así como los costes derivados de su investigación entre los años 2005 y 2012, que *Raptor Pharmaceuticals Corporation* ha estimado en 37,5 millones de dólares (\$37.4 millones).

Los efectos adversos, además del olor que incomoda a los pacientes y a quienes conviven con ellos, incluyen náusea y vómito. Solo en casos raros se producen eritema, convulsiones y neutropenia. Todos estos efectos adversos desaparecen si se interrumpe

el tratamiento. La intolerancia a la farmacoterapia con *Cisteamina* llega al 14%, debido sobre todo a las náuseas y vómitos.

El fármaco se considera teratógeno, en razón de los defectos sobre la prole cuando se administra a ratas preñadas.

Los cristales de cistina en la córnea que afectan a los pacientes con *cistinosis* no se resuelven con la administración de *Cisteamina per os*; pero sí lo hacen cuando se instilan preparados oftalmológicos de *Cisteamina*, mejorando la sintomatología ocular a las pocas semanas; y aclarándose la córnea al cabo de varios meses.

VARIANTES CLÍNICAS

La *cistinosis* se debe considerar como un *continuum*, del que podemos discernir dos tipos: *cistinosis intermedia* y *cistinosis ocular*.

La *cistinosis juvenil* (o “de inicio tardío”) causa también nefropatía, pero progresa más lentamente. Los pacientes con esta forma relativamente benigna de *cistinosis* conservan la función renal hasta la tercera década de la vida, y el crecimiento se afecta muy poco. Hay una lenta deposición de cristales de cistina en la córnea.

La *cistinosis ocular* (“no-nefropática”) – antes denominada *cistinosis juvenil* o *cistinosis adulta* – tiene una predominancia de sintomatología ocular (afectación de la córnea) que es también característica de otras formas de *cistinosis*. Sin embargo, la sintomatología sistémica de la enfermedad está ausente. En estos pacientes se presentan dos tipos de mutaciones del gen, una mutación (*cnts**) que da lugar a una proteína *CNTS** totalmente ineficaz para el transporte de cistina desde el lisosoma al citoplasma; y otra mutación (*cnts***) que da lugar a una proteína (*CNTS***) que retiene una parte de su actividad transportadora.

Un estudio retrospectivo realizado durante 30 años, dentro de los *National Institutes of Health* de Estados Unidos, cuya lectura permito recomendar tiene la siguiente referencia bibliográfica:

- Thomas C, et al. Improved Renal Function in Children with Cystinosis treated with Cysteamine. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1157-62.

Zaragoza, 17 de septiembre de 2013

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza
