

## Cistinosis nefropática infantil

Rubén Puentes R.<sup>1</sup>, Silvia Ibáñez T.<sup>2</sup>, Eric Solar G.<sup>3</sup>,  
Ana Valenzuela L.<sup>3</sup>, Mariana Aracena A.<sup>4</sup>

### Resumen

La cistinosis nefropática, rara afección recesiva, se produce por defecto en el transporte lisosomal de cistina, y depósitos de cristales intracelulares en riñón, córnea, y otros tejidos. Constituye la primera causa congénita de síndrome de Fanconi, y evoluciona en la primera década de la vida a insuficiencia renal crónica. El diagnóstico se confirma por una detección de cistina en leucocitos y linfoblastos circulantes. Su tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas por la tubulopatía, administración de cisteamina, que depleta cistina y favorece su transporte por la pared lisosomal. El objetivo de la presentación es dar a conocer el primer caso de cistinosis documentado y tratado en Chile. Se presenta el caso de un menor hospitalizado a los quince meses de vida, con desnutrición avanzada, raquitismo clínico, deshidratación severa, acidosis metabólica, hipokalemia e hipofosfemia severas, comprobándose tubulopatía de Fanconi. Se detectó concentración elevada de cistina en polimorfonucleares, confirmando diagnóstico de cistinosis. En tratamiento desde hace dos años con cisteamina oral, muestra excelente evolución pondoestatural y conservación de la función renal, persistiendo la tubulopatía.

(**Palabras clave:** cistinosis, síndrome de Fanconi, cistinosis nefropática, cisteamina.)

### Cystinosis nephropathy in children

*Nephropathy caused by cystinosis is a rare recessive disorder produced by a defect in the lysosomal transport of cysteine. This results in intracellular crystal deposits in the kidneys, cornea and other tissues. It constitutes the commonest congenital cause of Fanconi's syndrome and progresses during the first decade of life to chronic renal failure. The diagnosis is confirmed by the detection of cystine in circulating leucocytes and lymphoblasts. The treatment consists in replacing the losses caused by the tubular defect and the oral administration of cystamine which depletes cystine and favours its transport across the lysosomal membrane. The objective of this report is to present the first case of cystinosis diagnosed and treated in Chile. The patient was hospitalised at the age of 15 months with advanced disnutrition, clinical rickets, severe dehydration, hypokalaemia, hypophosphataemia, metabolic acidosis consistent with Fanconi's syndrome. An elevated concentration of cystine was found in the polymorphic leucocytes confirming the diagnosis. After 2 years of treatment with oral cystamine the patient demonstrates an excellent evolution with regards to stature and conservation of renal function, although the tubular defect persists.*

(**Key words:** cystinosis, Fanconi's syndrome, cystinosis nephropathy, cystamine.)

La cistinosis es una enfermedad metabólica de rara ocurrencia que se caracteriza

por la acumulación del aminoácido cistina en el interior de los lisosomas de las células, lo cual lleva a la formación de cristales, que se depositan en diversos órganos, como el riñón, ojos, músculos, páncreas, cerebro y tiroides.

La enfermedad puede presentarse como depósitos corneales, sin nefropatía, en el adulto; con compromiso renal tardío como primera manifestación en adolescentes, y como la forma más grave, la cistinosis ne-

1. Unidad de Nutrición. Servicio Médico Quirúrgico Infantil. Hospital Dr. Sótero del Río. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Unidad de Nutrición. Servicio Médico Quirúrgico Infantil. Hospital Dr. Sótero del Río.
3. Unidad de Nefrología Infantil. Servicio Médico Quirúrgico Infantil. Hospital Dr. Sótero del Río.
4. Unidad de Genética, Servicio Médico Quirúrgico Infantil. Hospital Dr. Sótero del Río.

fropática infantil. Esta última se presenta clínicamente como una tubulopatía proximal (síndrome de Fanconi) en que hay retraso del crecimiento, sed intensa, deshidratación, raquitismo, ectasia digestiva y trastorno de deglución, causadas por pérdidas urinarias de nutrientes y minerales.

La evolución natural de la enfermedad es invariablemente a la insuficiencia renal terminal en la primera década de la vida, siendo la diálisis y el trasplante alternativas de sobrevida. Durante la segunda década aparecen manifestaciones del depósito de cistina en otros tejidos, como ceguera, hipotiroidismo, deterioro neurológico y muscular.

El diagnóstico de cistinosis se efectúa por medición del contenido intracelular de cistina en leucocitos polimorfonucleares, debiendo plantearse en presencia de una tubulopatía proximal, por constituir la primera causa de síndrome de Fanconi primario en la infancia. Después de los tres años puede diagnosticarse directamente por examen de la córnea (queratopatía por depósito de cristales de cistina). El tratamiento con cisteamina, iniciado precozmente, permite cambiar en gran medida el mal pronóstico de la enfermedad.

Con el propósito de tener presente esta enfermedad y efectuar su diagnóstico, se comunica el siguiente caso clínico, el que sería el primero confirmado y tratado en Chile.

### CASO CLÍNICO

Lactante de sexo masculino, primer hijo de padres sanos, nacido el 5 de diciembre de 1995, embarazo normal, parto por cesárea, sin problemas perinatales. Peso al nacer 3 600 g, talla 52 cm, incremento ponderal excelente hasta los 6 meses en que alcanza 6 900 g y 65 cm en peso y talla respectivamente. Durante ese período recibió lactancia materna y su desarrollo psicomotor fue normal.

Posteriormente presentó estacionamiento y luego deterioro en su crecimiento y desarrollo, cuadros bronquiales obstructivos repetidos, vómitos y bronconeumonías a repetición. Se efectuaron diversos exámenes, los que fueron normales: test del sudor, aminoacidemia, lactacidemia. Radiografía de esófago, estómago y duodeno y ecografía de cráneo, sin alteraciones. Aminoaciduria

generalizada anormal. Frente a la sospecha de alergia a la proteína de leche de vaca se indicó alimentación con proteína de soya, sin resultados.

Ingresó grave a los 15 meses de edad al hospital con diagnóstico inicial de bronconeumonía y deshidratación severa, con desnutrición severa (peso 6 200 g, talla 69 cm), febril, polipneico (frecuencia respiratoria 81 por minuto), con retracción subcostal importante, y signos clínicos de deshidratación. Su facie revelaba angustia y destacaba sed intensa y poliuria. En el examen segmentario llamó la atención presencia de craneotabes, deformación del tórax en campana, rosario costal y ensanchamiento de las epífisis, todos signos de raquitismo. No había signos de obstrucción bronquial ni de condensación al examen pulmonar, y el examen cardiovascular y abdominal no presentaba alteraciones.

Los exámenes de laboratorio (tablas 1 y 2) evidenciaron hipofosfemia intensa (0,7 mg/dl), acidosis metabólica, hipokalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, fosfatasas alcalinas y hormona paratiroidea elevadas; proteinemia, albuminemia, aminoacidemia, creatinemia y pruebas hepáticas normales. Los hemocultivos resultaron positivos para *Klebsiella pneumoniae*. En orina hubo presencia anormal de glucosa, fosfato, calcio, potasio y aminoaciduria generalizada, diagnosticándose, en base a lo precedente, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfémico, septicemia bacteriana y desnutrición calórico proteica grave, secundaria.

Se trató con hidratación parenteral, bicarbonato de Na, citrato de Na y K; Rocaltrol®, fosfato de K, hidrocortizida, paracetamol, antibióticos, y alimentación con ADN pediátrico. La evolución fue inicialmente tórpida, con deshidratación iterativa, hipofosfemia persistente, distensión abdominal, vómitos y fiebre, presentando un segundo cuadro séptico a *E. coli*, el que finalmente se controló con antibióticos de tercera línea (cefiximo y sulperazona).

El estado general y el raquitismo mejoraron progresivamente (figura 1), así como el estado nutricional. El diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi llevó a descartar glicogenosis, síndrome de Lowe, galactosemia, intolerancia a la fructosa, tirosinemia tipo I y enfermedad de Wilson. En atención de ser la causa más frecuente de este síndrome, se planteó cistinosis, diagnóstico

Tabla 1

## Exámenes de sangre

Sangre	Ingreso	Inicio Tto.	Alta	Control
Días 0	39	90	390	
Gases: pH	7,35	7,35	7,34	7,5
HCO <sub>3</sub>	13,5	21,8	23,1	18,4
Exceso base	-11,3	-4,0	-3,0	-1,7
Na (mEq/l)	138	138	135	137
K (mEq/l)	21	3,0	2,8	3,0
Cl (mEq/l)	114	107	104	104
Ca (mg/dl)	8,2	8,1	9,9	10,2
P (mg/dl)	0,7	2,8	3,5	4,1
Creatinina (mg/dl)	0,5	-	-	0,6
F. alcalinas (U/l)	372	2 186	1 057	251
PTH (U)	8,2	-	-	-

Otros exámenes normales: aminoacidemia; galactosa 1-P-uridiltransferasa, test tolerancia a la fructosa, eco-grafía renal, test del sudor

Tto: tratamiento

Tabla 2

## Exámenes de orina

Sangre	Ingreso	Control
Días	0	390
Glucosa (g/l)	3	-
Proteínas (g/l)	(-)	-
Aminoaciduria generalizada	(++)	-
Ca (mg/kg/d)	0,22	0,8 (mg/dl)
P (mg/dl)	294	109
Na (mEq/l)	92	90
K (mEq/l)	18	120
Cl (mEq/l)	70	60
Índice Ca/creatinina	0,02	0,08
Fracción excretada Na (%)	4	3
Fracción excretada K (%)	43	177
Reabsorción tubular P (%)	32	18

que se confirmó con determinación de cistina en leucocitos en Laboratorio de la Universidad San Diego, California, Estados Unidos: 5,1 nmol  $1/2$  cistina/mg proteína (valor normal es menor a 0,2 y en la cistinosis es usualmente mayor a 2,0 nmol  $1/2$  cistina/mg proteína). No se ha podido realizar estudio de los padres.

Posteriormente, a los 2 años de edad, se logró adquirir bitartrato de cisteamina (Cys-

tagon®), instaurándose tratamiento a dosis progresivas. El medicamento ha sido bien tolerado.

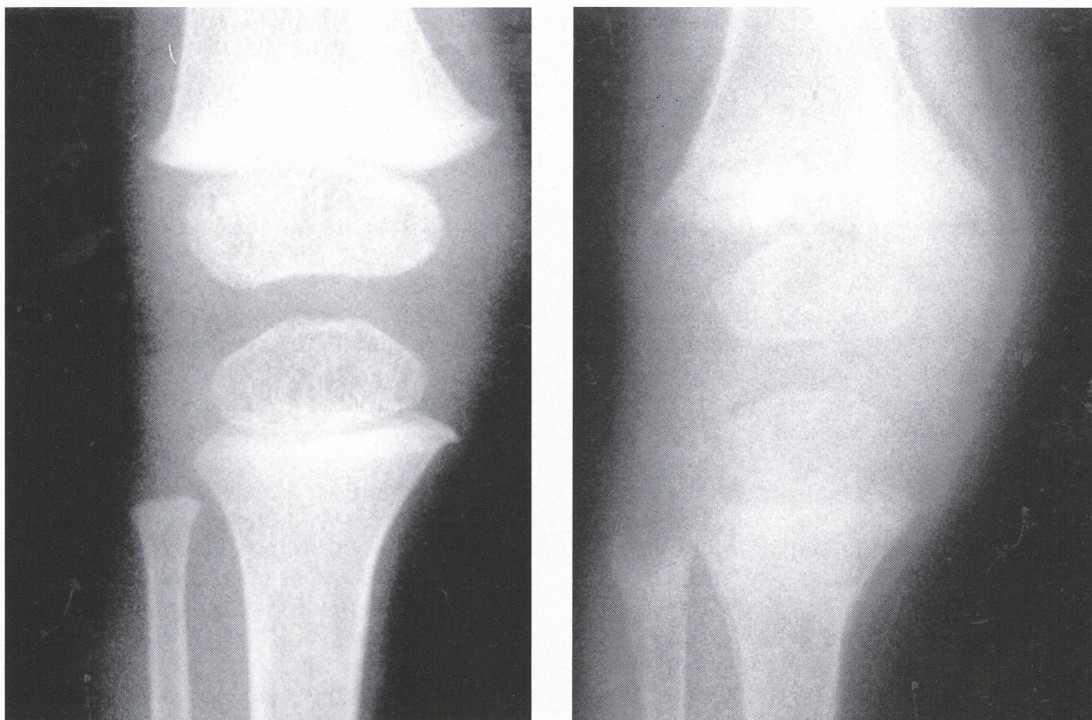
La primera evaluación oftalmológica, realizada a los 15 meses, resultó normal; luego, a los 2 años, apareció fotofobia, demostrándose depósito inicial de cistina en la córnea.

Actualmente, a los 4 años, el niño está en muy buenas condiciones de salud y nutricionales, con peso/edad y talla/edad entre -1 y -2 DE y peso/normal, sin raquitismo, con desarrollo psicomotor y examen neurológico normal. Recibe tratamiento con Cys-tagón oral y en colirio desde hace más de 2 años, además de citrato de Na y K, fosfato de K, vitamina D e hidroclorotiazida.

Se controla regularmente en los consultorios de Nefrología Infantil, Genética y CAMINAR.

## COMENTARIO

La cistinosis nefropática infantil se caracteriza por el depósito exageradamente elevado de cistina libre en diferentes órganos y tejidos, debido a un defecto en el transporte de cistina a través de la membrana lisosomal. Es una enfermedad autosómica recesiva, de rara ocurrencia, afecta de 1/100 000 a 1/200 000 niños<sup>1</sup>, ambos padres suelen ser heterocigotos, y contienen aproximada-



**Figura 1:** Raquitismo hipofosfémico, pretratamiento, postratamiento.

mente 5 veces la cantidad normal de cistina libre intracelular, si bien ellos son clínicamente sanos. El riesgo de recurrencia en los hermanos del paciente es de 25%.

La condición de portador heterocigoto se realiza en la actualidad, de manera segura, mediante la determinación de cistina libre en leucocitos polimorfonucleares purificados o en cultivos de fibroblastos, examen que solo se efectúa en centros especializados, como el Laboratorio de Determinación de Cistina de la Universidad de San Diego. El diagnóstico prenatal se puede efectuar determinando cistina en vellosidades coriónicas o amniocitos<sup>2</sup>.

La relación entre el síndrome de Fanconi y depósitos anormales de cistina ya fue descrita en 1948 por Bickel y cols. En 1967 se demostró con microscopía electrónica su ubicación lisosomal; y en 1980 con radioisótopos, la alteración de su transportador<sup>3</sup>. Por último, cabe mencionar que el grupo colaborativo de Investigación en Cistinosis mapeó el gen de la cistinosis al brazo corto del cromosoma 17<sup>4</sup>. Estudios de ligamiento han corroborado esta localización<sup>1</sup>.

La cistina es un derivado disulfurado formado por la oxidación de dos moléculas de cisteína, que en la cistinosis se depositan en el interior de los lisosomas en forma de cristales, siendo, por lo tanto, un fenómeno intracelular, permaneciendo normales los niveles plasmáticos de cistina. Se han identificado cristales de cistina en diversos tejidos como el riñón, la córnea, páncreas, hígado, pulmón, intestino, bazo, médula ósea, músculos, sistema nervioso central, tiroides. Esta alteración, que es progresiva, conduce a fallas de estos parénquimas, determinando tubulopatía e insuficiencia renal, erosión corneal y luego ceguera retineal, hipotiroidismo, diabetes, hipertensión portal, hiperesplenismo, miopatía, deterioro intelectual y otros.

Desde el punto de vista clínico existe la cistinosis del adulto, la del adolescente y la cistinosis nefropática o infantil. Las del adolescente y adulto se consideran variantes alélicas, más benignas.

La cistinosis nefropática o infantil se manifiesta por signos clínicos y de laboratorio de un síndrome de Fanconi, con retraso del

crecimiento, raquitismo e insuficiencia glomerular progresiva. Existe disfunción del túbulo contorneado proximal, con pérdidas importantes de aminoácidos, glucosa, fosfato y bicarbonato. Ello determina poliuria, hipofosfemia y acidosis metabólica. También puede existir hipercalciuria y pérdidas importantes de magnesio, sodio y potasio por la orina<sup>5, 6</sup>.

La aminoacidemia en estos casos es normal, ya que la cistina se acumula en el interior de los lisosomas, la aminoaciduria es generalizada, como consecuencia de la tubulopatía proximal.

La poliuria, asociada a la diuresis osmótica, puede agravarse con la hipopotasemia, conduciendo a la deshidratación, más aún si existen vómitos y/o diarrea.

El raquitismo es secundario a la hipofosfatemia, acidosis metabólica y reducción de la concentración de 1,25 dihidroxicolecalciferol, esto último consecuencia de la incapacidad del riñón para efectuar la conversión del 25 (OH) colecalciferol a 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol. Por otra parte, las pérdidas de calcio y fósforo por la orina pueden ocasionar nefrocalcinosis<sup>7</sup>.

En su historia natural la cistinosis nefropática infantil no da síntomas antes de los 6 meses, siendo hasta esa edad el crecimiento normal. Posteriormente aparece retraso pondoestatural, poliuria, polidipsia, irritabilidad, episodios de acidosis metabólica, deshidratación y fiebre, como resultado de la tubulopatía. Después hay fotofobia y deterioro renal progresivo por daño glomerular. Inexorablemente estos niños deben ser tratados con hemodiálisis y trasplante renal, debido a la degeneración del epitelio tubular y la esclerosis glomerular, lo que ocurre alrededor de los 9 a 10 años; no obstante, el trasplante renal no impide que se continúe depositando cistina en los distintos órganos.

En relación al diagnóstico diferencial importa hacer notar que la causa más frecuente de síndrome de Fanconi en el niño es la cistinosis. Deben destacarse otras etiologías en presencia de este síndrome, como la tirosinemia, galactosemia, intolerancia a la fructosa, enfermedad de Wilson, síndrome de Lowe, glucogenosis, intoxicación por metales pesados, glucoglicinuria y otras.

Los primeros casos de cistinosis se diagnosticaron por la presencia de cristales de cistina en la córnea y médula ósea. Actual-

mente es posible medir el contenido de cistina en el interior de los leucocitos, lo que requiere una preparación especial de la muestra sanguínea, para separar los glóbulos rojos. Los leucocitos son lisados y precipitados en medio ácido, determinándose el contenido de cistina por una técnica de dilución isotópica, utilizando una proteína específica que liga la cistina<sup>1, 8</sup>.

Respecto al tratamiento, en presencia de un síndrome de Fanconi los niños necesitan corrección de la deshidratación, acidosis metabólica, hipopotasemia, hipofosfemia y raquitismo. El aporte adecuado de bicarbonato sódico, potasio, 1,25 - vitamina D, fósforo, conduce a la mejoría del estado general y nutricional del niño, así como del raquitismo. En estos casos se ha usado también indometacina, que aumenta la reabsorción proximal de sodio por inhibición de la secreción de prostaglandinas, lo que mejora la acidosis metabólica. En el caso clínico descrito se utilizó con éxito hidroclorotiazida, que corrige la acidosis por elevación del umbral para el bicarbonato, aumenta la reabsorción tubular de sodio y, consecuentemente, de calcio, fósforo, glucosa y aminoácidos.

Uno de los mayores avances lo constituye el tratamiento con cisteamina, medicamento que ha sido recientemente aprobado para su uso por la F.D.A. Es una thiolamina utilizada oralmente como depletor de la cistina en la cistinosis, pasa a través de las membranas de los lisosomas interactuando con la cistina para formar cisteína y una mezcla de cisteamina-cisteína disulfido. La cisteína atraviesa las membranas lisosómicas, utilizando el sistema transportador para lisina.

Luego del tratamiento con cisteamina se ha reportado depleción significativa de cistina en los leucocitos polimorfonucleares; también en el músculo esquelético, hígado, riñón, páncreas, pulmón y bazo<sup>7, 9-11</sup>.

La administración sistemática de cisteamina no altera el depósito de cristales de cistina en el ojo, requiriéndose sí el uso de cisteamina en colirio, que mejora la fotofobia y la molestia ocular.

Se utiliza cisteamina en dosis aproximada de 50 mg/kg/día o 1,3 g/m<sup>2</sup>/día. Este medicamento solo está disponible en algunos países como bitartrato de cisteamina (Cys-tagon®), producido por "ORPHAN" Farmacéutica (organización farmacéutica

mundial que fabrica medicamentos de excepción).

Los efectos adversos más frecuentes de la cisteamina son náuseas y vómitos ocasionados, en parte, por su olor y sabor, por incremento de la acidez gástrica y por retardo en el vaciamiento de estómago<sup>12</sup>. También se ha reportado anorexia, dolor abdominal, hipertensión portal y várices gástricas en terapias prolongadas, estas últimas causadas por trastorno venoclusivo hepático. En casos aislados se han descrito problemas en el sistema nervioso central: letargia, somnolencia, fiebre, cefalea, convulsiones y encefalopatía, en relación a dosis altas o incrementos muy rápidos en la administración de cisteamina. Si ocurren, debe suspenderse el medicamento y luego reindicarlo lentamente. También puede haber neutropenia, en asociación con fiebre y vómitos y nush cutáneo.

La iniciación precoz del tratamiento con cisteamina puede prevenir el deterioro renal y evitar el trasplante, cambiando radicalmente el pronóstico de la enfermedad y mejorando el crecimiento pondoestatural durante la infancia<sup>13</sup>. También la terapia permanente puede prevenir las complicaciones no renales de la cistinosis. Cuando se ha hecho el diagnóstico del síndrome de Fanconi, la administración de cisteamina no mejora el daño renal ya instalado ni la tubulopatía. Esta última podría ser prevenible si se iniciara el tratamiento en las primeras semanas de la vida.

## REFERENCIAS

1. Jean G, Fuchshuber A, Town MM, et al: High-resolution mapping of the gene for cystinosis, using combined biochemical and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 535-43.
2. Patrick AD, Yound EP, Mossman J, Warren R, Keamey L, Rodeck CH: First trimester diagnosis of cystinosis using intact chorionic villi. *Prenat Diag* 1987; 7: 71-4.
3. Scriver CH, Beaudot A, Sly W, Valle D: The Metabolic and molecular bases of inherited disease, II. McGraw-Hill, Inc New York 1995: 3763-82.
4. Mc Dowell GA, Gahl WA, Stephenson LA, et al: Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Genet* 1995; 10: 246-8.
5. Saleem M, Milford D, Alton H, Chapman S, Winterbom M: Hipercalciuria and ultrasound abnormalities in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 45-7.
6. Van't Hoff W, Ledemern S, Waldrom U, Trompeter R: Early-onset chronic renal failure as a presentation of infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 483-4.
7. Theodoropoulos D, Shawker T, Heinrichs C, Gahl W: Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 412-4.
8. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA: An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 266-75.
9. Van't Hoff W, Gretz N: The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 685-9.
10. Gahl W, Reed G, Thoene J, et al: Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987; 16: 971-7.
11. Da Silva V, Zurbrugg RP, Lavanchi A, et al: Long term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med* 1985; 23: 1460-3.
12. Wenner W, Murphy J: The effects of cysteamine on the upper gastrointestinal tract of children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 600-3.
13. Markello T, Bernardini, Gahl WA: Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993; 16: 1157-62.