

## REVISIÓN

# CISTINOSIS INFANTIL

## CHILD CYSTINOSIS

*Enrique Casado de Frías*

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Pediatría

**Palabras Clave:**Cistinosis;  
Enfermedad  
ultrarara.**Keywords:**Cystinosis;  
Ultrar-rare disease.**Resumen**

Se describe una enfermedad metabólica, ultrarara, de origen génico y de herencia autosómica recesiva. El 95 % de los pacientes inicia sus manifestaciones clínicas alrededor del 6º mes de la vida (forma infantil); el 5 % restante lo hace en los años de la adolescencia y aún en el adulto. El proceso se expresa desde el comienzo como una alteración ocular y un síndrome de Fanconi, evolucionando años después, hacia una grave insuficiencia renal. El tratamiento actual asocia principalmente una terapia con cisteamina y un trasplante renal.

**Abstract**

An inherited ultra-rare disease, with autosomal recessive transmission, is described. Clinical onset develops in 95% of the patients around the sixth month of life (childhood form) and the remaining 5% during puberty and adulthood. Early manifestations include ocular alterations with a Fanconi syndrome that evolves years later to severe renal failure. Treatment cornerstones are the administration of cysteamine and renal transplant.

**INTRODUCCIÓN**

La cistinosis es una enfermedad que fue descrita inicialmente por Abderhalden, pero quien lo hizo con mayor detalle, unos años después, fue Lignac, motivo por el que la enfermedad, actualmente, se conoce con el nombre de este último.

Se trata de una enfermedad metabólica, de herencia autosómica recesiva, muy poco frecuente. En estudios sobre su prevalencia, efectuados en muy diferentes países, se estima que esta es del orden de 1 caso por cada 100.000 o 200.000 nacimientos (1). Tratándose de una enfermedad autosómica recesiva, es lógico que su incidencia, dentro de su rareza, sea máxima en aquellos grupos de población donde la consanguinidad es muy frecuente. Considerando la tasa de natalidad española se puede calcular que en nuestro país podrán existir, actualmente, entre 0 y 14 años, unos 25 o 30 enfermos de cistinosis. En definitiva es una enfermedad de las llamadas raras; no obstante, esta afección, como algunas otras igualmente excepcionales, pertenecen a la categoría de las que se han llamado ultrarraras.

En tiempos pretéritos, solamente se describía como cistinosis una patología del niño pequeño, que se desarrollaba en los muy primeros años de la existencia. Con el paso del tiempo, se han conocido observaciones, mas ó menos el 5% del total de las cistinosis, que se han iniciado en adolescentes e incluso en sujetos adultos. En estos últimos casos, la sintomatología es mucho mas tibia, y también su pronóstico, que los de las formas infantiles. Es de estas últimas de las que me voy a ocupar. Queda claro que su prevalencia es del 95% de todas las formas de cistinosis.

**ETIOPATOGENIA**

Como se indica más arriba, se trata de una enfermedad autosómica recesiva, y de la que actualmente hemos conocido su origen. Su producción es la consecuencia de una mutación acaecida en el gen CTNS situado en el cromosoma 17p13 (2). Es una enfermedad en la que en problema esencial es un acumulo de cistina (producto secundario a la oxidación de dos moléculas de cisteína), que se deposita, en forma de cristales, pertenecientes al sistema hexagonal, en los lisosomas celulares de muy diversos órganos y tejidos (en una proporción superior a 10 o más veces la concentración normal). Tales cristales van a interferir gravemente la función de la célula que los acoge. En poco tiempo provocan la apoptosis y el estrés oxidativo, con alteraciones en el metabolismo del glutatión y del ácido araquidónico, produciéndose finalmente la muerte de la célula en cuestión. Sucede, y ello es muy importante, pues agrava la situación, que la cistina es incapaz de salir de los lisosomas si no dispone de cistinosisina, una sustancia de 367 aminoácidos, promovida por el gen CTNS; el papel fundamental de la misma es actuar como transportador lisosómico específico de la cistina, permitiendo su salida de los lisosomas hasta el citoplasma celular, donde podrá ser reducida por el glutatión. Hasta el día de hoy se han descrito hasta 100 mutaciones distintas en aquel gen, todas ellas responsables de la enfermedad; la más común de tales mutaciones es la delección de 57 Kb y que viene a ser la causa de más del 50% de los casos estudiados como formas infantiles. Se trata de mutaciones graves presentes en ambos alelos. De forma distinta, en las cistinosis tardías la importancia de la mutación es más discreta.

**Autor para la correspondencia**Enrique Casado de Frías  
Real Academia Nacional de Medicina de España  
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

Las alteraciones metabólicas y muerte de las células afectas, no pueden por menos de repercutir en la función de los órganos de los que forman parte. Prácticamente todos los del organismo; tales el riñón, los ojos, la glándula tiroidea, el hígado, el páncreas, las gónadas, la médula ósea, la sangre, el sistema nervioso, etc.

En el caso del niño pequeño los problemas que se plantean, fundamentalmente, son los derivados de una disfunción del riñón, concretamente de sus túbulos proximales (8), conformando el síndrome de Fanconi. Pero no son los únicos, como veremos.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de la forma infantil que nos ocupa, y que conocimos muchos años atrás, fue siempre la misma. Se trataba de niños pequeños cuyos padres nos manifestaron que, más o menos hacia los 6 meses de edad de sus hijos, les había llamado grandemente la atención la sed insaciable que padecían, expresada con llantos y gritos que únicamente se calmaban proporcionándoles agua. En uno de nuestros casos, los padres referían que les era preciso administrar agua a su hijo cinco o seis veces a lo largo de todas las noches; les preocupaba igualmente sus enormes pérdidas diarias de orina. Este síndrome poliuricopolidíptico fue especialmente dramático cuando, en algún caso, el niño sufrió una diarrea asociada a vómitos. Hubo de ser rehidratado por vía endovenosa.

Una segunda manifestación clínica es la asociación de anorexia, vómitos, estreñimiento y un importante retraso en el peso y en la talla, a veces espectacular. En el momento del nacimiento, la talla y el peso de estos pacientes son normales. Es a partir de este instante cuando se va a producir el retraso. Tuvimos una pequeña que cuando fue llevada a nuestra consulta era de 14 meses de edad, siendo su peso de 4,8 Kg (3). Con respecto a la talla la situación es parecida. Una de nuestras observaciones, con 3 años y 3 meses medía 75 cm (4) siendo así que el 50 percentil a esa edad ronda los 90 cm. El retraso en el crecimiento en estos pacientes es persistente, de manera que la talla adulta definitiva, en los pacientes que en la actualidad son tratados de una forma eficiente, se sitúa en torno a los 144 cm en los varones y en 126 cm en las mujeres (5,6).

Un tercer rasgo clínico es la presentación de un raquitismo de diferente gravedad según los casos, pero siempre patente: aparatosos rosarios costales o simplemente discretos, fontanelas abiertas hasta muy tardíamente, prominencias parietales y craneotabes, alteraciones en los miembros como puede ser un leve genu valgo, o deformidades gravísimas, etc.

En orina existen varios rasgos de interés: la glucosuria ha sido a citada a menudo como característica propia de la enfermedad. No obstante, en nuestra experiencia no ha sido frecuente; tan solo la hemos observado en un caso. Se trataba de una glucosuria coincidente siempre con una glucemia normal; lógicamente su origen era renal.

Otro aspecto interesante de la enfermedad es la existencia de una copiosa aminoaciduria (7), generalizada y variable. Nunca hemos observado un patrón característico de la misma; los aminoácidos presentes en las cromatografías que hemos practicado en todos nuestros enfermos fueron siempre diferentes de unos a otros pacientes. A pesar de que la hiperaminoaciduria parece ser siempre un rasgo constante en la cistinosis, nunca se acompaña de manifestaciones clínicas claramente específicas.

Finalmente señalaré que en la orina suele existir una discreta proteinuria (8,9).

A nivel sanguíneo es interesante tener presente los bajos niveles de bicarbonato, de fosfatos, de ácido úrico, de sodio y de potasio.

Más si todas las manifestaciones que acabamos de referir se observaban en niños muy pequeños, cuando transcurrían unos pocos años más, alrededor de los 6 años de edad (10,11), la afectación renal que hasta entonces había sido solamente tubular llegaba al glomérulo, produciendo una insuficiencia renal irreversible y mortal. Por supuesto que esta última situación era, hasta hace poco más de una veintena de años, la evolución constante de una cistinosis infantil. En la actualidad, y con los tratamientos modernos, la situación es bien distinta.

Como hemos indicado más arriba, el origen de todos estos problemas en el niño pequeño proceden de una amplia disfunción de los túbulos proximales del riñón (8), el llamado síndrome de Fanconi, en el que son sus características principales las pérdidas urinarias de muy diversos elementos (9): aminoácidos, glucosa, fosfatos, bicarbonato, potasio, sodio, calcio, magnesio, carnitina y proteínas de bajo y medio peso molecular.

Por lo que se refiere al síndrome poliúrico-polidíptico, se considera que es la consecuencia de un defecto en la concentración urinaria.

En cuanto al retraso pondero-estatural se acepta que está producido por una hipofosfatemia secundaria a la fosfatúria, por las pérdidas de aminoácidos, de algunas proteínas y por la acidosis metabólica consecutiva a las pérdidas de bicarbonato y de sodio. A todo ello habría que añadir problemas clínicos diversos, tales como la anorexia, los frecuentes vómitos y las diarreas.

En lo que concierne al raquitismo, las circunstancias etiológicas son también varias: la hipofosfatemia, la acidosis metabólica y la deficiencia en 1-25-dihidroxicolecalciferol, o producto vitamínico D, debida a la incapacidad del riñón para convertir el 25-hidroxicolecalciferol en 1-25-dihidroxicolecalciferol.

Como queda dicho anteriormente, la disfuncionalidad orgánica es múltiple, y como es lógico, tiene muy variada expresión clínica: esta puede ser una diabetes insulínica, una hepatoesplenomegalia con eventual hipertensión portal, un hipotiroidismo, un hipogonadismo, una miopatía, un deterioro intelectual y algunos otros problemas. No obstante, lo que debe señalarse es que este gran conjunto de procesos clínicos se producen tan solo en los casos de cistinosis

que alcanzaron la vida adulta gracias a los más recientes tratamientos; en las formas infantiles de la enfermedad es excepcional su presencia. Hay, no obstante, alguna patología extra renal presente en la infancia. Una de ellas, constante, es la ocular (12). Se trata de un depósito de cistina en la cornea que se produce muy tempranamente y puede ser visualizado utilizando lámpara de hendidura; con ella se reconoce la presencia de múltiples cristales que dan al conjunto un aspecto de papel de lija; otras veces, la imagen que recuerda es la de un vidrio sin pulir. Pero esta presencia de cristales, también existente en la conjuntiva, se acompañan de un cierto dolor, de un blefarospasmo y de una fotofobia extrema, rasgos que, como decimos antes, a menudo pueden ser observados en niños pequeños; nosotros los hemos constatado en un niño de 2 años y 8 meses, lo que no es muy frecuente, pero sí lo es en niños algo más mayorcitos. Asociado a todo esto hay casos excepcionales en niños ya próximos a la adolescencia, en los que puede añadirse a lo anterior una depigmentación retiniana y aparición de cristales en la retina; el problema es muy serio, pues un pequeño porcentaje de estos pacientes terminan por perder la visión.

Una segunda forma extra renal que puede observarse con cierta frecuencia en la infancia es el hipotiroidismo, posibilidad que debe tenerse siempre presente; no obstante, debe señalarse que el diagnóstico clínico es a menudo imposible, teniendo que establecerlo por el examen sanguíneo. El problema es importante, porque el tratamiento no debe ser postergado.

En cuanto a la evolución de la enfermedad hay que destacar los importantes resultados que se han conseguido con los tratamientos actuales. Cuando estos no existían era habitual observar, ya a partir, mas o menos de los 5 años de edad, un aumento de la creatinina sérica y una rápida instalación de una insuficiencia renal crónica. Los niños fallecían en plena infancia. En la actualidad ya no es así; gracias a la medicación específica y a las actuaciones quirúrgicas los pacientes alcanzan los 30 y aún 40 años de vida. En estos últimos casos puede ser interesante señalar que llegados sus años puberales, el pico de crecimiento de su adolescencia fue la mitad del de los niños sanos, y que respecto a su desarrollo sexual los varones mostraron un pobre desarrollo testicular.

## DIAGNÓSTICO

En lo que concierne al diagnóstico, hay varias formas de establecerlo. Sería la primera visualizar la córnea con lámpara de hendidura y constatar con ella la existencia de los cristales citados más arriba. Por su simplicidad es, hoy por hoy, el método de elección.

La segunda pauta a utilizar es el dosificar el nivel de cistina en leucocitos polinucleares (13), lo que requiere aplicar técnicas de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas; recursos técnicos estos que son complicados.

Finalmente, y con vistas al diagnóstico, citaremos un procedimiento hoy en desuso, pero que nosotros, eran tiempos muy añejos, lo pusimos en práctica en todos nuestros pacientes: consistía en examinar directamente la médula ósea (4), a fin de identificar, aislados o en grandes grupos, cristales, en general cuadrados o rectangulares. Era de gran importancia que el examen microscópico se realizara sin objetivo de inmersión, pues la realidad era que si se colocaba aceite de cedro encima de la preparación, se disolvían los cristales de tal manera, que estos desaparecían, fracasando la búsqueda de los mismos.

Un tema interesante sería el poder hacer un escrutinio neonatal de la enfermedad. El diagnóstico precoz permitiría empezar muy tempranamente un tratamiento, lo que es bien sabido que con las terapias actuales se podrían obtener resultados muy positivos. Lamentablemente, y hasta la fecha, no se dispone de una técnica que permita obtener resultados neonatales satisfactorios, ya que en una muestra seca o en una pequeña cantidad de sangre ello no es posible.

Más positivo resulta el diagnóstico prenatal (14). Tratándose de una enfermedad autosómica recesiva, es siempre importante el hacer un diagnóstico positivo o negativo de la enfermedad, cuando un nuevo embarazo, en una madre que ya tuvo un hijo afecto de cistinosis, pueda concebir otro con el mismo problema. A tal efecto, el diagnóstico es posible hacerlo dosificando el nivel de cistina ya en una biopsia celular de las vellosidades coriónicas o ya en células amnióticas cultivadas. No obstante, el estudio del DNA del cromosoma 17 fetal, explorando sus posibles mutaciones, puede ser también útil.

Finalmente, y aunque el tema ofrezca menos interés, se puede indicar que cabe realizar el diagnóstico de los heterocigóticos, pues poseen cinco veces más de cistina libre en sus leucocitos polimorfonucleares, o en cultivo de sus fibroblastos, que los sujetos normales.

## TRATAMIENTO

Por último diremos que en lo se refiere al tratamiento de la cistinosis infantil, la situación ha mejorado sensiblemente en los años más recientes (1,10). Antaño, el tratamiento se limitaba, como primera medida, a corregir las pérdidas de agua y electrolitos; en segundo término, se procuraba reducir la acidosis metabólica, para lo que a menudo se utilizaba la indometacina (sustancia que disminuía el volumen urinario, aumentaba el apetito y la reabsorción de sodio a nivel del asa de Henle, mejorando así la acidosis, el estado general y el crecimiento); en cuanto al raquitismo, se suministraban fosfatos y vitamina D.

En la actualidad el medicamento específicamente utilizado es la cisteamina (15). Es un producto derivado de la mercaptamina que convierte la cistina en cisteína y en una asociación disulfuro cisteamina-cisteína. Con su uso disminuyen los niveles de la cistina intracelular; ello sucede de manera especial cuando la terapia se inicia muy precozmente (preferentemente en

el primer año de vida). De gran importancia, además, es que el establecimiento de la insuficiencia renal antes referida, se retrasa considerablemente respecto a cómo se produce en los pacientes sin este tratamiento. Otro aspecto positivo es que previene, en cierto modo, el retraso en el crecimiento, si bien para ello es también imprescindible que su tratamiento empiece pronto en la vida del niño, lo antes posible. De todos modos, y cuando un importante retraso del crecimiento está instalado previo a la iniciación de la terapia, no hay recuperación del mismo. Un último, y no inferior beneficio, es que controla, en alguna manera, las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad.

El objetivo principal del medicamento es, sin duda, reducir el nivel de cistina intraleucocitaria hasta 1 nmol de hemicistina/mg de proteína; para tales efectos se considera deseable comenzar su administración, volvemos a insistir, con la mayor precocidad, a la dosis de 10 mg/Kg diarios, aumentándola en otros 10 mg/Kg y día cada dos semanas, hasta llegar a una dosis de 50-80 mg/kg y día, la cual será mantenida hasta los 12 años de edad, momento a partir del cual se proporcionarán ya, de forma permanente, 2 g diarios. Hay quien considera preferible calcular la dosificación en referencia a la superficie corporal, estimándola entre 1,30 y 1,90 mg/m<sup>2</sup>. Considerada la dosis de cualquier forma, se suministrara una cuarta parte de la misma cada 6 horas, incluida su administración en las horas nocturnas. La razón es que transcurrido ese tiempo, la cisteamina ya no existe en el paciente. Finalmente debe indicarse que la terapia con cisteamina deberá mantenerse de por vida.

El medicamento tiene múltiples efectos secundarios: anorexia, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarreas, todos ellos inducidos por un aumento en la acidez gástrica (16,17); otras manifestaciones son el mal aliento y el olor desagradable que produce, así como una hipertermia, letargo, neutropenia y reacciones alérgicas. Todos estos problemas junto a la existencia de un rígido horario, son causa de que no más de una tercera parte de los pacientes sigan adecuadamente los esquemas de dosificación.

Un hecho interesante es que la administración intestinal del medicamento resulta más eficaz que cuando el suministro no se hace en el estómago. A tales efectos la industria prepara cápsulas provistas de una cubierta que permite el traspaso gástrico permaneciendo intactas. Está claro que cuando se trata de niños pequeños la deglución de una capsula es imposible, por lo que el contenido de la misma habrá de suministrarse con algún alimento.

Peculiar es el tratamiento de la patología corneal (12). Dado que no existe vascularización en la córnea, la cisteamina tiene que aplicarse directamente en forma de colirio, y muy repetidas veces (unas 10 o 12 al día).

Otros complementos terapéuticos deben ser considerados. Tal es el suministro precoz de la hormona GH que, aunque levemente, mejora la talla y el anabolismo del enfermo. Por supuesto que en el caso de existir un hipotiroidismo como patología extrarrenal en la infancia (es relativamente frecuente a partir de los 5 o 6 años), el tratamiento correspondiente debe ser implantado.

Debe manifestarse finalmente que, aunque normal para su edad, el niño debe recibir una dieta hipercalórica, considerando su deficiencia nutricional.

Si pese a todas las medidas aplicadas el paciente ha llegado a desarrollar una insuficiencia renal completa, el tratamiento óptimo es el trasplante renal (18). Hay casos, no obstante, en que, por razones diversas, este no puede llevarse a cabo; en tal situación, la diálisis puede resultar indispensable. Unas veces se ha preferido la forma peritoneal, y otras la hemodiálisis.

La experiencia ha demostrado que el trasplante renal soluciona definitivamente los problemas nefrológicos, dado que en el riñón trasplantado no se reproducen; además se ha observado que tales riñones son mejor tolerados que los utilizados por otras patologías (un 60% de los trasplantados en casos de cistinosis siguen funcionando después de 10 años).

Es importante tener en cuenta, finalmente, que el trasplante no va a influir en absoluto en la patología extrarrenal que pudiera existir; antes al contrario, pues con el transcurso del tiempo, ahora mayor, aquella se va a acentuar. Es por ello que el tratamiento con cisteamina deberá mantenerse de por vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:47-55
2. McDowell GA, Gahl WA, Stephenson LA et al. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 1995; 10: 246-248.
3. Laguna Serrano C, Casado de Frías E. Cistinosis: Asociación Española de Pediatría, II Reunion Anual. Santiago de Compostela; 1962.
4. Casado de Frías E, Etayo F. Cistinosis. *Acta Paediatr Esp* 1962; 20: 273-292.
5. Besouw M, Levtchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr* 2010; 62(3): 307-314.
6. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: Late complications of a multisystemic disease. *Pediatric Nephrol* 2008; 23(6): 863-878.
7. Bickel H, Smallwood WC, Smellie JM, Baar HS, Hickmans EM. Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism: Lignac Fanconi disease. *Acta Paediatr* 1952; 42 (sup 90) : 9-21.
8. Foreman JW. Fanconi syndrome. *Ped Clin North Am* 2019; 66(1): 159-167.
9. Van't Hoff WG, Ledermann SE, Waldron M, Trompeter RS. Early-onset chronic renal failure as a presentation of infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(4): 483-484.
10. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2485-2491.
11. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatric Nephrol* 2013; 28(1):51-59.

12. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000;71(1-2):100-120.
13. Martínez Llamas MS, Cabrera Morales CM, Bravo Soto JA, Cantón J, Pedrinaci S. Cistinosis: diagnóstico mediante la determinación del contenido de cistina intraleucocitaria por cromatografía líquida de alta resolución. *Med Clin* 2004; 123(3): 97-99.
14. Patrick AD, Young EP, Mossman J, Warren R, Kearney L, Rodeck CH. First trimester diagnosis of cystinosis using intact chorionic villi. *Prenat Diag* 1987; 7(2):71-74.
15. Da Silva VA, Zurbrügg RP, Lavanchy P et al. Long term treatment of infantile nephropathic cystinosis with cysteamine. *N Engl J Med* 1985; 313 (23): 1460-1463.
16. Wenner W, Murphy J. The effects of cysteamine on the upper gastrointestinal tract of children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5): 600-603.
17. Dohil R, Newbury RO, Sellers Z et al. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr* 2003; 143(2): 224-230.
18. Mahoney CP, Striker GE, Hickman RO, Manning GB Marchioro TL. Renal transplantation for childhood cystinosis. *N Engl J Med* 1970; 283: 397-402.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

---

#### Si desea citar nuestro artículo:

Casado-de-Frías E.

Cistinosis Infantil

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (02) · páginas 167–171

DOI: 10.32440/ar.2019.136.02.rev10

---