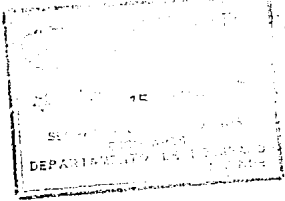


11237
2/30
2 eje.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.



CISTINOSIS

REVISION BIBLIOGRAFICA PARA OBTENER
EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DRA. SARÁ DOLORES PERTUZ MARTINEZ

ASESOR

DR. EDUARDO AUGUSTO ORDOÑEZ GUTIERREZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.



1994



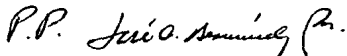
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. EDUARDO AUGUSTO ORDONEZ GUTIERREZ
ASESOR DE TESIS



P.P. 
DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. JOSE ALBERTO HERNANDEZ MARTINEZ
JEFE DE ENSEÑANZA DE PEDIATRIA MEDICA


DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE INVESTIGACION


DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
H. R. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE


DRA. SARA DOLORES BERTUZ MARTINEZ
AUTORA DE LA INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

A MIS PADRES

Gabriel Pertuz Ternera y
Tirzah Martínez Gutiérrez con
admiración, amor y eterno -
agradecimiento por su apoyo -
incondicional.

A MI ESPOSO

James Javes Portocarrero, por
su gran amor y apoyo que me ha
brindado durante todo este --
tiempo, mi gratitud perenne por
tu impulso generoso.

A MI QUERIDO HIJO

Alejandro David, que mi ejem-
plo lo impulse para llegar --
hasta este momento.

A MIS HERMANOS

Soraya, Siramys, Gabriel José
y Ma. del Mar.
Compañeros inseparables de mi
vida.

A MIS SUEGROS

Daniel y Magrith de los que siempre he recibido estímulo y comprensión.

A MIS ABUELITAS

Sara y Ma. Dolores.
Por el apoyo que me brindaron desde la infancia.

A LA FAMILIA

Martínez Hernández.
Por su cariño y afecto que siempre me han brindado.

A MI ASESOR

Dr. Eduardo Ordoñez Gutiérrez.
Por sus consejos, orientación y dirección en este trabajo.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
EPIDEMIOLOGIA.....	4
GENETICA.....	5
PATOGENIA.....	6
CLASIFICACION.....	8
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	11
RENALES.....	12
OTRAS MANIFESTACIONES.....	13
DIAGNOSTICO.....	21
TRATAMIENTO.....	23
SINTOMATICO.....	23
MEDICAMENTOSO.....	23
DIETETICO.....	25
QUIRURGICO.....	26
ANALISIS.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	30

INTRODUCCION

Es un trastorno metabólico raro, que se hereda en forma autosómica recesiva caracterizado bioquímicamente por la acumulación intracelular de cristales de cistina en el sistema reticuloendotelial, así como en diferentes tejidos del cuerpo, tal como riñón, hígado, médula ósea, córnea; entre otros. El error básico es una anomalía de las enzimas lisosómicas que normalmente transportan el aminoácido disulfuro. Las personas afectadas muestran grados diferentes de gravedad con variación en las manifestaciones clínicas dependiendo del sitio de máximo depósito de cistina.

Se han reconocido tres diferentes formas de la enfermedad dependiendo del grado de acumulación de cistina y son: la infantil nefropática, la forma benigna del adulto y una intermedia o del adolescente.

La forma infantil es la más común y la más grave, encontrándose daño tanto tubular como glomerular, presentándose esta última con los rasgos del síndrome de Lignac-Fanconi. La enfermedad suele ser progresiva y se produce insuficiencia renal suficiente para requerir trasplante renal. Las formas juvenil y adulta no son tan graves y presentan por lo tanto un mejor pronóstico.

ANTECEDENTES

En 1903 Abderhalden fué quien reconoció la enfermedad al notar por primera vez la presencia de cristales en los tejidos hepáticos y esplénicos en la autopsia de un niño de 21 meses. El padre del niño, un abuelo y dos hermanos habían también excretado excesivas cantidades de cistina por la orina.

En 1924 Lignac describió raquitismo, detección del crecimiento y nefropatía en asociación con los depósitos de cistina y cálculos cistínicos. En 1937, Beumer comunicó albuminuria, glucosuria y fué el primero en descubrir la uremia terminal. En la década de 1930, De Toni, Debre y Fanconi descubrieron todos ellos niños con raquitismo, enanismo, glucosuria, albuminuria y acidosis. Fanconi denominó a la enfermedad enanismo glucosúrico nefrótico con raquitismo hipofosfatémico. En 1951, Dent y Harris reconocieron la diferencia entre cistinosis y cistinuria, demostrando que los pacientes con cistinuria también excretaban lisina, arginina y ornitina además de cistina.

Patrick y Lake; en 1968, demostraron mediante microscopio electrónico que los cristales de cistina estaban probablemente dentro de los lisosomas. (1)

En 1971, Spear y colaboradores describieron las misteriosas células en la biopsia de riñón de pacientes con cistinosis. (2)

En 1976, Thoene y colaboradores demostraron la depleción de cistina intracelular en un paciente con cistinosis tratado con cisteamino. (3)

Broyer y colaboradores, en 1980 refiere que el trasplante renal es particularmente exitoso en la cistinosis.

Schneider en 1985, sugiere que el trastorno es el resultado de una deficiencia de un sistema específico de transporte para el flujo de la cistina lisosomal.

EPIDEMIOLOGIA

En Norteamérica, la incidencia de la cistinosis nefropática infantil (CNI) es de aproximadamente 1 x 100.000 ó 1 x 200.000 nacidos vivos y se estima que existen de 300 a 400 niños en Estados Unidos con esta enfermedad.

La incidencia de la cistinosis es más alta en ciertas subpoblaciones. La provincia francesa de Britania por ejemplo, tiene una incidencia estimada de 1 en 26.000, mientras que el resto de Francia la incidencia es de 1 por 326.000 nacidos vivos. (4)

La incidencia de cistinosis infantil y adolescente en la República Federal de Alemania es de aproximadamente 1 por 179.000 nacidos vivos, (de estos pacientes el 95% pertenecen a la forma infantil, el 4% al tipo intermedio y el 1% la forma adulta).

La cistinosis es frecuentemente considerada una enfermedad de los de "cara bonita"; ya que se presenta mucho en los europeos, aunque también ocurre en negros, hispanos y orientales.

GENETICA

Todas las variedades de la cistinosis se heredan en forma autosómica recesiva. Los padres de pacientes con cistinosis son heterocigotos obligados para cistinosis; llevan un gen particular para la enfermedad. La heterogeneidad de la enfermedad es sugerida por las variaciones en la gravedad entre las diferentes familias, y las manifestaciones clínicas similares de la enfermedad dentro de una familia. Los no heterocigotos para cistinosis siempre han sido reportados por tener cristales de cistina en cualquier tejido o célula, o por exhibir cualquiera manifestación clínica del trastorno.

Sería lo mismo afirmar que la expresión familiar es constante, en el sentido de que las formas intermedia y benigna se heredan como tales y los pacientes con una historia familiar de la forma grave desarrollan la forma nefropática si resultan afectados.

Su frecuencia es mayor si existe consanguinidad. La presentación clínica es alrededor de los 6 a 8 meses de edad en algunas familias pero en otras es alrededor de los 18 meses.

P A T O G E N I A

La cistinosis es la primera enfermedad que demuestra un deterioro en el transporte de la membrana lisosomal. La cistina es formada normalmente a partir de la cisteína que es la forma que entra en las vías del metabolismo. Aunque la oxidación tiene lugar dentro del retículo endoplásmico, la mayor parte del metabolismo de la cisteína tiene lugar en las mitocondrias, pero el almacenamiento tanto de la cisteína como de la cistina es lisosómico. La cistina fué también la primera molécula cuyo movimiento através de la membrana lisosomal fué comprobado por ser transportador mediador. En 1971, Schulman ha investigado el transporte de cistina através de la membrana lisosómica en los fibroblastos. No pudo perfilarse ninguna deficiencia enzimática específica, pero se sospechó intensamente la existencia de un defecto en el sistema metabólico implicado.

La cistina, es la forma disulfuro de el aminoácido cisteína, es liberada continuamente a los lisosomas de las células durante la degradación de las proteínas. La cistina libre es desde luego normalmente transportada através de la membrana lisosomal a el citoplasma para volver a usarse por la célula. En la cistinosis nefropática infantil la cistina es atrapada con el lisosoma debido a un defecto del sistema de transporte. Se demostró que la cistina no era almacenada específicamente en forma cristalina. Los estudios con el microscopio electrónico de los cristales presentes en las biopsias conjuntivales muestran que se localiza tanto en las mitocondrias como en los

lisosomas. Ello viene sugerido debido a que las mitocondrias afectas han sido captadas por los lisosomas mediante autofagia. El depósito de cistina va asociado con cambios en el túbulo contorneado proximal del riñón donde el epitelio está adelgazado, siendo reemplazado el epitelio cilíndrico normal por células ovoides en la porción proximal y el lumen se vuelve más estrecho y el túbulo más corto. Esto fué demostrado mediante las técnicas de microdissección, se ha descrito como la característica "deformidad en cuello de cisne". Va asociada con una disminución del transporte activo de la glucosa, aminoácidos, fosfato, calcio, bicarbonato, agua y ácidos orgánicos. El trastorno es progresivo y acaba afectando también al glomérulo, conduciendo finalmente a una disminución en el filtrado glomerular y a la insuficiencia renal.

La cistina libre que contienen leucocitos y fibroblastos de pacientes con cistinosis nefropática infantil (CNI) es 50 a 100 veces más que el normal. Los parientes de niños con CNI, quienes son heterocigotos obligados para la enfermedad, llegan a almacenar cerca de 5 veces lo normal de cistina en sus células polimorfonucleares, (5) y tienen sólo de 30-70% de la capacidad transportadora de la cistina normal en lisosomas de sus leucocitos periféricos. (6) Las células de pacientes con cistinosis benigna tienen disminución considerable del transporte de cistina lisosomal.

La cistina se deposita también en forma cristalina y no cristalina en otros tejidos, pudiendo encontrarse en la médula ósea, en la córnea, tiroides, páncreas, entre otros.

CLASIFICACION

Existen básicamente dos formas fenotípicas, la forma nefropática y la no nefropática. La forma nefropática se subdivide a su vez, basándose en la edad de presentación. Como presentamos en la tabla #1.

La forma nefropática infantil es la más común y la más severa. Los niños con CNI nacen generalmente normales al nacimiento pero esta aparece alrededor de los primeros 6 a 8 meses de vida. Como un defecto del túbulo renal proximal, desarrollando problemas en la reabsorción de agua y sodio, llevándolos a la poliuria y polidipsia, tornándose especialmente vulnerable a la deshidratación. Esto, y un defecto en la producción del sudor, frecuentemente lo llevan a presentar fiebres recurrentes, que no tienen explicación, correspondiente éste uno de los primeros síntomas en la presentación de la enfermedad. Al año de edad, usualmente el niño tendrá retraso en el crecimiento, raquitismo, acidosis metabólica, y otros trastornos, haciendo evidente anomalías en el túbulo renal, los que incrementan la excreción renal de glucosa, aminoácidos, fosfato y potasio. El paciente típico con CNI tiene talla corta, retinopatía, fotofobia, al primer año de vida. A los 2 años de edad, los cristales de cistina corneal y el raquitismo son aparentes. La falla progresiva glomerular es lenta, y el estadio renal final de la enfermedad es en promedio a los 9 años de edad.

En la forma intermedia (adolescente), la edad de presentación es de los 2 a los 26 años. La edad más usual es entre los 12 a 13 años. El diagnóstico es

menos complicado ya que generalmente existe el antecedente de un hermano con dicha enfermedad. Estos pacientes tienen depósitos cristalinos de cistina en la córnea y conjuntiva, así mismo en el aspirado de médula ósea. Los pacientes con la forma intermedia frecuentemente no desarrollan el Síndrome de Fanconi completo, pero su falla renal progresiva requiere trasplante renal como en la forma infantil. Llegando al estadio final renal a los pocos años después de haberle realizado el diagnóstico.

Otros pacientes tienen una forma benigna adulta de cistinosis, esto usualmente se descubre por casualidad cuando un examen oftalmológico revela opacidad cristalina en la córnea y conjuntiva. Estos pacientes pueden sufrir de fotofobia similar en las características a los pacientes con CNI, pero su fotofobia puede no llegar hasta la edad madura, y usualmente no es debilitante. Estos pacientes tienen depósitos cristalinos en la médula ósea y leucocitos, pero no desarrollan insuficiencia renal o retinopatía.

Tabla #1

CLASIFICACION DE LA CISTINOSIS

NEFROPATICA	NO NEFROPATICA
Infantil (6 - 18 meses) Intermedia Niños (.4 - .5 años) Adolescentes (12 - 13 años) Adultos jóvenes (25 años)	Benigna (adultos)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Estas fueron bien descritas por Bickel y colaboradores (1952). Como se describió anteriormente existe variación en la edad de comienzo, tipo de presentación y grado de trastorno constitucional.

Los síntomas agudos dependen inmediatamente del grado de trastorno metabólico subyacente, hipocalcemia, hipocalcemia y deshidratación, que son los causantes de la máxima dificultad. Aunque clasificada como un trastorno de almacenamiento, la cistinosis se comporta como un trastorno del transporte en muchos aspectos, ya que se produce una lesión de los túbulos renales. Las alteraciones clinicopatológicas, son, por lo tanto, mixtas. Las principales manifestaciones son:

- 1.- Detención del crecimiento con subsiguiente enanismo y atrofia.
- 2.- Anorexia, vómitos y náuseas.
- 3.- Polidipsia y poliuria.
- 4.- Episodios de fiebre inexplicada y deshidratación.
- 5.- Raquitismo y/o osteoporosis asociadas con hipofosfatasa.
- 6.- Tetania a veces precipitada por la administración demasiado rápida de álcalis.
- 7.- Infiltración corneal que produce fotofobia.
- 8.- Los pacientes tienden a ser de cabello rubio, con disminución de la pigmentación cutánea y ojos azules.

Algunas de estas manifestaciones serán estudiadas con más detalle en las siguientes líneas.

RENALES

Generalmente éstas se presentan a partir de los primeros 6 meses de vida, y, característicamente comienzan con polidipsia y poliuria; por lo que en el lactante se producen episodios recurrentes de deshidratación originados por la no reposición de las excesivas pérdidas renales de agua y de bases. Por lo tanto "la fiebre por deshidratación" recurrente en un niño de más de 6 meses de edad debe hacernos pensar en este diagnóstico. Los pacientes pueden también presentarse con colapso y crisis convulsivas sin razón aparente, estas van asociadas con acidosis, hipocalcemia y evidencia de deshidratación.

Como se describió anteriormente, existe una disfunción en el túbulo renal, lo cual se expresa clínicamente por pérdida renal de componentes (Ej: glucosa, fosfatos, aminoácidos, sales y agua); que son normalmente reabsorbidos en el túbulo proximal. La pérdida de bicarbonato se traduce en acidosis metabólica, la orina tiende ser alcalina y contiene gran cantidad de iones amonio. La hipocalcemia severa puede estar presente. El primer signo que frecuentemente vemos en la CNI es la deshidratación secundaria al defecto del túbulo renal para la reabsorción de agua y sodio.

La concentración sérica de creatinina está usualmente dentro de los rangos normales en etapas tempranas de la enfermedad, a pesar de que la depuración de urea y creatinina están substancialmente disminuidas. La hipofosfatemia está relacionada con la aparición de raquitismo, estando reflejada su actividad en un aumento de la concentración sérica de fosfatos alcalinos. La acidosis frecuentemente es extrema, aunque una corrección rápida con álcalis puede resultar en tetania.

La proteinuria se presenta frecuentemente y se estima que es 50 veces más de la excreción normal de la cadena ligera de gammaglobulinas. (7) Un exámen microscópico de la orina puede revelar cilindros granulares y ocasionalmente eritrocitos. Puede haber un aumento inexplicable de la velocidad de sedimentación globular.

Cuando se produce la insuficiencia renal, es rápidamente progresiva, produciéndose en un período de 6 a 12 meses. Su comienzo depende de la gravedad del defecto metabólico, puede llegar a presentarse durante los primeros años de vida, pero más frecuente se presenta durante la pubertad.

El curso de el riñon enfermo en la forma infantil es hacia la progresión incesable de deterioro glomerular, conduciendo a la falla renal final en un término medio de los 9 años de edad. (8) La disponibilidad del transplante renal y la aminoterapia específica ha cambiado notablemente el curso de la enfermedad.

OTRAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Antes del advenimiento del transplante renal, era raro que los pacientes con CNJ vivieran después de los 10 años de edad. En estos años, los únicos órganos que se pensaban estaban afectados por los depósitos de cistina eran los riñones, ojos y tiroides. Sin embargo, ahora sabemos que los pacientes que llevan este defecto genético pueden contar con la acumulación de cistina en cualquier célula de su organismo. Ahora, como los riñones cistinóticos pueden vivir hasta ser adultos, muchos otros órganos llegan a verse afectados por dicha acumulación. Estos son presentados en la tabla #2.

Tabla #2

OTROS ORGANOS AFECTADOS POR LA CISTINA

TIROIDES	PANCREAS	MUSCULO
OJOS	HUESO	HIGADO
NERVIOSO		

OJOS

La cistinosis tiene muchas manifestaciones dentro del ojo. Los cristales de cistina pueden ser descritos en la conjuntiva, córnea, iris, cuerpo ciliar, coroides, epitelio pigmentario retinal, esclerótica, músculos extraoculares y nervio óptico. Lo más característico es el hallazgo de depósitos de "centellantes cristales" dentro de la conjuntiva y la córnea de pacientes con cualquiera de las tres formas de la enfermedad. Los cristales son vistos mejor con una lámpara examinadora de hendidura y son virtualmente patognómicos de la enfermedad.

Los depósitos de cristales en la córnea comienzan en la periferia anterior en las etapas tempranas de la vida y procede en forma centripeta a la parte posterior conforme pasan los años. Aproximadamente a los 7 años de edad el estroma entero es infiltrado con cristales. El continuo incremento en la densidad de cristales en la córnea, da la apariencia de una córnea con vidrio pulverizado, frecuentemente reconocido a simple vista.

La retinopatía periférica es una característica que se presenta en los pacientes con la forma infantil, en la forma intermedia se ha visto en algunos pacientes, pero en la forma benigna nunca se ha visto. Los cambios consisten en una despigmentación generalizada con un contorno irregular variando en tamaño desde ser una décima parte del diámetro del disco hasta ser tan pequeño como un grano de sal. Los cambios pigmentarios tienden a ser periféricos en los estadios tempranos de la enfermedad, con cambios progresivos más centrales a medida que avanza la enfermedad.

Otras de las manifestaciones de los pacientes con CN1 es la fotofobia que

aparece generalmente a los 3 a 4 años de edad, la fisiología de esta no es muy clara.

Los pacientes aquejan resplandor en la periferia de los campos visuales, este ha sido atribuido a los depósitos de cristales de cistina.

La agudeza visual es generalmente normal en los pacientes jóvenes con cistinosis, aunque con la progresiva infiltración corneal, puede resultar una pérdida leve de la visión central. La agudeza recientemente cae aproximadamente a 20/30 por los años tempranos de la adolescencia.

TIROIDES

En 1970, Chan y colaboradores fueron los primeros en describir que los pacientes con cistinosis eran también hipotiroideos. La histología post-mortem de la glándula tiroides de pacientes cistinóticos revelaba una destrucción extensa e infiltración del epitelio con cristales de cistina. (9)

Los niveles séricos de la hormona estimuladora de la tiroides deben ser medidos por lo menos 1 vez al año y elevarlo cerca de los niveles normales antes que el nivel de tiroxina (T4) comience a descender. Esto considerando un diagnóstico temprano y comenzar con terapia substitutiva de T4. Desafortunadamente, la terapia substitutiva con T4 no mejora el crecimiento de estos pacientes. Más que la mitad de los pacientes con cistinosis requieren T4 a los 10 años de edad.

PANCREAS

Varios pacientes post-transplantados han desarrollado DMID (Diabetes mellitus Insulino-dependiente). Los hallazgos clínicos en estos pacientes no fueron compatibles con ser esteroide dependientes o Diabetes Insulino resistentes. Los depósitos pancreáticos de cistina son vistos histológica y bioquímicamente. Así parece razonable postular que muchos años de acumulación de cistina en el páncreas resulta una disfunción endocrina. Sin embargo, se sabe que la fracción beta de la célula pancreática en los niños con cistinosis están significativamente incrementadas.

Así pues, la razón exacta del porque los pacientes con cistinosis post-transplantados desarrollan Diabetes mellitus no es muy clara. Recientemente, una niña de 17 años de edad con cistinosis desarrolló una disfunción pancreática exócrina manifestada por mala absorción. (10) Ella respondió muy bien a la terapia substitutiva.

MADURACION SEXUAL

La maduración sexual en la cistinosis infantil es casi siempre tardía y la infertilidad no ha sido reportada, aunque por lo menos una mujer con cistinosis pudo dar a luz un infante sano a pesar de tener una placenta que estaba llena de cristales de cistina. (11)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La evidencia clínica de complicación del SNC en cistinosis nefropática generalmente es raro que se describa, ocurre entre pacientes con transplantes

renales. Un estudio de 80 pacientes con CNI con más de 10 años de evolución, hallaron 4 pacientes con crisis convulsivas, 4 pacientes con dificultad para el habla y 1 con ataque transitorio de isquemia y disfagia. (12)

Otros autores han reportado crisis ocasionales en pacientes post-transplantados, (13, 14) temblor y retraso mental, confusión y deterioro de la memoria reciente, (15) debilidad de extremidades, alteraciones en la marcha y el habla, (16) sacudidas lentas en los movimientos de los ojos, (17) y bradicinesia progresiva, demencia, espasticidad y alteraciones de la conducta. (18) Aunque pacientes con cistinosis pre-transplantados han sido generalmente libre de síntomas neurológicos. (19, 20)

Un estudio, (21) demostró déficit de la memoria visual reciente, y deterioro de la función motora en un grupo de 20 pacientes con cistinosis incluyendo 11 niños que no han sido transplantados.

La atrofia cerebral ha sido reportada por tac de cráneo y resonancia magnética. Nichols y colaboradores en un estudio en 1990, demostraron atrofia cortical en 10 pacientes de 11 que fueron estudiados por resonancia magnética. (22)

El análisis patológico de tejido del SNC en cistinosis está limitado principalmente a un estudio post-mortem seguida por la muerte urémica. En éstos reportes, el material cristalino ha sido observado en los plexos coroides, ganglios basales, tálamo y cerebelo. (23, 24)

La simetría de las lesiones sugieren un proceso progresivo causado por la disfunción metabólica de la cistinosis. (25)

MUSCULO

El último tejido deteriorado en pacientes post-transplantados con cistinosis es el músculo esquelético. (26) Gahl y colaboradores reportaron un caso de un hombre de 22 años de edad con cistinosis quién desarrolló una debilidad muscular generalizada en un período de 2 años. Los resultados de electromiografía y la biopsia muscular fué compatible con miopatía y el contenido de cistina en el músculo era 1000 veces más alto que el nivel normal. Los cristales de cistina fueron vistos en las células cercanas a la fibra muscular. Algunos pacientes post-transplantados han desarrollado serios problemas de disfagia. Una posible razón de la debilidad muscular en pacientes con cistinosis es un descenso significativo de la carnitina que es perdida en la orina como parte del síndrome de Fanconi. Gahl y colaboradores han tratado algunos pacientes cistinóticos con carnitina oral y hallaron que dichos pacientes pueden corregir la concentración de carnitina plasmática a niveles normales.

HIGADO

En algunos estudios se ha demostrado, que el hígado es el órgano que ha tenido el más alto contenido de cistina (por mg de proteína) de cualquier órgano estudiado. Aunque la función de éste se encuentra usualmente normal en éstos pacientes. En raras ocasiones, se ha observado que estos pacientes presenten cirrosis y enfermedad veno-oclusiva. Aunque también se ha especulado, que el manejo a base de cisteamine causó la enfermedad veno-oclusiva en un paciente. (27)

HUESO

Un trastorno del calcio, de las paratiroides y del metabolismo de la vitamina D con raquitismo de comienzo precoz y osteoporosis es un rasgo constante de la cistinosis. Suele responder a dosis comprendidas entre 1000 y 3000 UI de vitamina D al día pudiendo ser generalmente descrito como una forma de raquitismo "resistente" a la vitamina D. La patogenia del trastorno óseo es compleja y multifactorial. Se produce pobre captación de fosfato por el intestino y excesivas pérdidas tanto de fosfato como de calcio en los túbulos renales. Los niveles plasmáticos de fosfato subsiguientemente bajos deben ser un factor en la inhibición de la calcificación del osteoide en las extremidades óseas. Como es bien sabido, los propios túbulos renales desempeñan un papel muy importante en el metabolismo de la vitamina D. No parece ilógico sugerir que, o bien la presencia de cistina dentro de las células tubulares proximales, o bien el consiguiente daño anatómico que produce su degeneración limitan la formación de esta sustancia.

DIAGNOSTICO

El primer diagnóstico de la cistinosis nefropática en la familia invariablemente continúa a la sospecha de la enfermedad por la presencia de anomalías renales. El diagnóstico es confirmado por la observación de los depósitos de cistina en la córnea y conjuntiva en un examen oftalmológico con una lámpara de hendidura ó en la actualidad por la medición del contenido de cistina en los glóbulos blancos. En un niño que desarrolle síndrome de Fanconi entre los 6 y 18 meses de edad, en quién un experimentado oftalmólogo le observe los depósitos cristalinos típicos a la exploración con lámpara de hendidura, el diagnóstico es seguro. Utilizando una proteína específica ligadora de cistina, la cistina contenida en la periferia de los leucocitos puede ser medida con una dilución isotópica, en un tubo de ensayo con 3 mls. de sangre heparinizada.

El primer caso de cistinosis benigna en la familia es siempre detectado por un oftalmólogo al realizar un examen por alguna otra razón.

Los heterocigotos pueden ser determinados más convenientemente por mediciones de cistina contenida en los polimorfonucleares. Este es un procedimiento tedioso que no es realizable en un examen general, o de despistaje, sin embargo puede ser útil en familias de riesgo.

El diagnóstico prenatal puede ser elaborado en cultivos de amniocitos obtenidos por amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas. Por lo sucedido con el manejo con cisteamine, muchas familias, actualmente rechazan el

diagnóstico prenatal, pero solicitan que el diagnóstico sea hecho inmediatamente al nacimiento y de esta manera sean tratados con cisteamine o fosfocisteamine tan pronto como sea posible. Este puede ser hecho por mediciones del contenido en la placenta y/o en los glóbulos blancos obtenidos del cordón umbilical.

TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en: 1. sintomático, 2. medicamentoso, 3. dietético, 4. quirúrgico.

SINTOMÁTICO

Este persigue el objetivo de reponer las pérdidas renales, debiendo ser controlado mediante estudios de laboratorio. La ingestión de líquidos debe ser suficientemente adecuada para reponer dichas pérdidas por la poliuria, y la acidosis debe ser corregida mediante el empleo de una mezcla de solución de Albright (citrato sódico al 10%, ácido cítrico al 6%), o con una mezcla de citrato potásico. Se emplean cantidades suficientes para mantener la concentración de bicarbonato plasmático hasta 20 mmol/l. Estas sustancias son preferible administrarlas después de las comidas. El bicarbonato debe utilizarse en forma cuidadosa. Si se infunde rápidamente puede producirse una súbita reducción en la concentración de calcio ionizado con la consiguiente tetania. La dosis de vitamina D requerida para el raquitismo es de 10.000 a 15.000 UI al día. Algunos han empleado una dieta rica en fosfato y otros han demostrado que las infusiones de fosfato corrigen la deformidad ósea.

MEDICAMENTOSO

Han sido epleado los esteroides anabólicos en combinación con una dieta pobre en cistina, habiéndose asegurado que se consigue disminuir la

aminoaciduria. Existen evidentes peligros en el empleo de dichos fármacos que son hepatotóxicos y que, a pesar de su nombre, pueden producir virilización. Grawhall y colaboradores (1968) emplearon D-penicilamina y no comunicaron ninguna mejoría. Aunque las concentraciones plasmáticas en ayunas de cistina libre resultaron reducidas, los niveles intracelulares no resultaron afectados, indicando que la D-penicilamina no penetraba a las células.

Muchos centros médicos europeos, descubrieron que la indometacina es extremadamente benéfica en el tratamiento de estos niños. Usándose adecuadamente, reduce considerablemente la pérdida urinaria anormal.

Actualmente, para el tratamiento de la CNI ya se incluye la administración oral de cisteamine (B-mercaptoetilamina), un tiol libre que consume la cistina almacenada en las células. La cisteamine libremente atraviesa el plasma y la membrana lisosomal, y porque es una base débil, se concentra dentro de los lisosomas ácidos. Estos reaccionan con la cistina para formar el complejo cistina-cisteamine que deja a los lisosomas cistinóticos por intermedio de la lisina (aminoácido catiónico) el sistema transportador. Este complejo es apto para utilizar este sistema de transporte porque su estructura química es semejante a la de la lisina. (28,29)

En un estudio con cisteamine, 93 niños con CNI fueron tratados con cisteamine oral (a una dosis promedio de 51.3 mg/kg de peso/día) por más de 73 meses. La depleción intentada de cistina de los leucocitos fué de un 82%. Estos no vieron mejoría en los síntomas del síndrome de Fanconi que todos los pacientes presentaron antes de iniciar el estudio. Por otro lado, la función glomerular renal estuvo significativamente preservada en los pacientes. La

mayoría de los pacientes encontraron que la cisteamine tiene un sabor y olor aceptable. Las náuseas y los vómitos ocurrieron en un 14%. La fosfocisteamine, el fosfato ester de la cisteamine tiene efectos similares a la cisteamine, pero no tiene el buen olor y sabor de la cisteamine. (30) da Silva y colaboradores diagnosticaron un paciente a las 4 semanas de edad, e iniciaron tratamiento con cisteamine a las 5 semanas de vida y a los 8 años el paciente tuvo un crecimiento normal y una función tubular y glomerular normal. Sin embargo, se ha observado que muchos pacientes han tenido mejoría con el tratamiento a base de cisteamine y otros no, probablemente esto se pueda explicar debido a la heterogeneidad genética de la enfermedad. La cisteamine sistémica no produce cambios en el curso de los depósitos de cristales dentro del ojo. El tratamiento con cisteamine tópica para el segmento anterior del ojo está apenas a prueba clínica. (31) Un estudio, encontró que la fotofobia mejoraba con el tratamiento de cisteamine tópica pero los cristales en la córnea no tuvieron cambios. (32) Otro estudio demostró la reversión de los depósitos de cristales corneales en 2 jóvenes con CNL.

La concentración de cisteamine en las gotas oftálmicas, es aproximadamente 20 veces, la concentración máxima de cisteamine conseguida en la sangre de los niños que reciben la dosis oral estándar de la droga.

DIETÉTICO

Con el fin de limitar el acúmulo de cistina en las células, varios grupos han empleado dietas pobres en cistina y en metionina. La tesis de este tratamiento es que las fuentes de cistina en el organismo proceden de la dieta y de la metionina, homocisteína, cistationina y cisteína producidas

endógenamente. Se emplearon dos formas de dieta, una natural consistente en alimentos de una concentración pobre de cistina y metionina, tales como proteínas vegetales, siendo las lentejas la base principal, o bien el empleo de una dieta artificial consistente en una mezcla de aminoácidos con una baja concentración de cistina y metionina. En un estudio, la paciente recibió 20 mg de metionina y 10 mg de cistina/kg de peso/día, y en otro, no se administró cistina y 44 mg de metionina/kg de peso/día, siendo ésta última cantidad el mínimo requerimiento diario en cuanto a la metionina. La evidencia indica que el almacenamiento de cistina persiste aunque los niveles plasmáticos estén reducidos.

QUIRURGICO

Si las opacidades corneales se hacen muy molestas no parece existir razón por la que no deba procederse a efectuar un trasplante. Unos pocos pacientes han pasado por un trasplante corneal en el intento de aliviar los síntomas de la erosión corneal o fotofobia, o mejorar la agudeza visual. Se siguieron 2 de estos pacientes, largo tiempo después de habersele realizado el trasplante corneal. La agudeza visual no mejoró porque tuvieron hemorragias retinianas, aunque la cirugía proporcionó resolución inmediata y completa de la fotofobia severa previa. Interesantemente, los cristales típicos de la cistinosis aparecieron dentro de los estromas de las córneas donadas de ambos pacientes.

(33)

El papel del trasplante renal en el tratamiento de la enfermedad terminal es un proceso justificable. El trasplante renal en pacientes con cistinosis

han sido más exitosos que el trasplante renal en niños con otra enfermedad renal crónica. Los adelantos de trasplante renal en las últimas 2 décadas han extendido mucho la vida a pacientes con cistinosis nefropática. No obstante, la enfermedad progresa, ya que los riñones transplantados pueden reaccumular la cistina. Se sugiere que este acúmulo es producido por la migración de los linfocitos en el riñón transplantado.

ANALISIS

Es un error congénito del metabolismo, que se hereda en forma autosómica recesiva, en el cual la cistina se deposita en forma cristalina en los tejidos.

Dos objetivos futuros a investigar en este trastorno sería el entender la patofisiología de los daños que ocasiona la cistina en los diferentes tejidos y el gen de ésta.

Existen básicamente tres formas de la enfermedad que dependen según la edad de presentación y las manifestaciones clínicas: la infantil nefropática, la juvenil o intermedia y la adulta o benigna. De éstas la primera es la más importante ya que se presenta en etapas tempranas de la vida, alrededor de los 6 meses de edad, siendo progresiva, conduciendo irremediablemente al niño a una falla renal terminal en promedio a los 9 años de edad. El cuadro clínico varía según cada familia y sobre todo según el grado de acumulación de cistina.

El diagnóstico se puede realizar básicamente de dos formas: con la observación de los depósitos cristalinos de cistina por la lámpara de hendidura al examen de la córnea y conjuntiva o mediante la medición del contenido de cistina en los glóbulos blancos, incluso se puede elaborar un diagnóstico prenatal mediante cultivos de amniocitos obtenidos por amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas.

A pesar de los esfuerzos para ofrecerles una mejor vida el tratamiento

todavía puede considerarse siendo paliativo, ya que incluso el transplante renal sólo les ofrece alargarles la vida, porque se ha visto que estos riñones transplantados reaccumulan cistina en un término medio de 10 años.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Sinclair L. Enfermedades metabólicas de la infancia. 1ra. edic. España: Es paxs, 1981: 380.
2. Spear et al. Dark cells of cystinosis: occurrence in renal allografts. Human Pathology 1987; 20: 472-476.
3. Thoene JG. Oshima RG. Crawhall JC. Schneider JA. Cystinosis: intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. J Clin Invest 1976; 58: 180-189.
4. Bois E. Feingold J. Frenay P. Briard ML. Infantile cystinosis in France: - genetics, incidence, geographic distribution. J Med Genet 1976; 13: 434-438.
5. Smolin LA. Clark KF. Schneider JA. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leucocytes. Am J Hum Genet 1987; 41: 226-275.
6. Gahl WA. Bashan N. Tietze F. Schulman JD. Lysosomal cystine counter-transport in heterozygotes for cystinosis. Am J Hum Genet 1984; 36: 277-282.
7. Waldman TA. Mogielnicki RP. Strober W. The proteinuria of cystinosis its - pattern and pathogenesis. In Schulman JD (ed) Cystinosis. US Department of Health Education, and Welfare. Washington D.C. 1973; 55-66.
8. Gretz N. et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 19: 582-604.
9. Lucky AW. Howlwy PM. Megyesi K. Spielberg SP. Schulman JD. Endocrine studies in cystinosis: compensated primary hypothyroidism. J Pediatr 1977; 91: 204-210.
10. Fivush B. Flick JA. Gahl WA. Pancreatic exocrine insufficiency in a patient with nephropathic cystinosis. J Pediatric 1988; 112: 49-51.
11. Reiss RE. Kuwabara T. Smith ML. Gahl WA. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. N England J Med 1988; 83: 966-970.
12. Gahl WA. Schneider JA. Thoene KG. Chesney R. Course of nephropathic cystinosis after age 10 years. J Pediatric 1986; 109: 605-608.

13. Ehrich JHH. Wolff G. Stoeppler L. Hayer R. Offner G. Brodehl J. Psychoazial intellektuelle Entwicklung bet Kindern mit infantiler zystinose und Hirnatrophie, *Klin Padiatric* 1979; 191: 483-492.
14. Cochat P. Drachman R. Gagnadoux MF. Pariente D. Broyer M. Cerebral atrophy and nephropathic cystinosis. *Arc Dis Child* 1986; 61: 401-403.
15. Jonas AJ. Conley SB. Marshall R. Hohanson RA. Marks M. Rosenberg H. Nephropathic cystinosis with central nervous system involvement. *Am J Med* 1987; 83: 966-970.
16. Gahl WA. Kaiser-Kupfer MI. Complications of nephropathic cystinosis after renal failure, *Pediatric Nephrol* 1987; 1: 260-268.
17. Katz B. Melles RB. Trauner DA. Schneider JA. Saccadic abnormalities in nephropathic cystinosis, *J Clin Neuro Ophthalmol* 1988; 8: 115-119.
18. Fink JK. et al. Neurologic complications in long standing nephropathic cystinosis, *Arch Neurol* 1989; 46: 543-548.
19. Schulman JD. Cystinosis. US Department of Health, Education, and Welfare, no. (NIH) 72-249, Washington DC: 1-258.
20. Schneider JA. Cystinosis and the Fanconi syndrome. 2nd edn. New York: Plenum, 985-997.
21. Trauner DA. Chase C. Sheller J. Katz B. Schneider JA. Neurologic and cognitive deficits in children with cystinosis, *J Pediatr* 1988; 112: 912-914.
22. Nichols et al. Cortical Atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis, *Pediatr Neurol* 1990; 6: 379-381.
23. Koizumi F, Koeda T. Wakaki K. Matumoto M. Kobashi K. Akao T. Fukase M. Cystinosis with marked atrophy of the kidneys and thyroid. Histological and ultrastructural studies in an autopsy case, *Acta Pathol Jpn* 1985; 35: 145-155.
24. Ebbsen F. Mygind KI. Holch F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. *Dan Med Bull* 1976; 23: 216-222.
25. Levine S. Paparo G. Brain lesions in a case of cystinosis. *Acta Neuropathol* 1982; 57: 217-220.
26. Gahl WA et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1988; 319: 1461-1464.

27. Avner ED, Ellis D, Jaffe R. Veno-occlusive disease of the liver associated with cysteamine treatment of nephropathic cystinosis, *J Pediatr* 1983; 102: 793-796.
28. Pisoni RL, Thoene JG, Christensen HN. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts, *J Biol Chem* 1985; 260: 4791-4798.
29. Gahl WA, Redd GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, Denman DW, Schlesselman JJ, Corden BJ, Schneider JA. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis, *N Engl J Med* 1987; 316: 971-977.
30. Thoene JG, Lemons R. Cystine depletion of cystinotic tissues by phosphocysteamine (WR 638), *J Pediatr* 1980; 96: 1043-1044.
31. Kaise-Kupfer MI, Fujikawa T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis, *N Engl J Med* 1987; 316: 775-779.
32. Lambert SR, Taylor D. Results of a six month trial of topical cysteamine in two older children with nephropathic cystinosis (abstract), *Ophthalmology* 1989; 96 (Suppl 9): 131.
33. Katz B, Melles RB, Schneider JA. Recurrent crystal deposition after keratoplasty in nephropathic cystinosis, *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 190-191.