

## Cistinosis

Gema Ariceta<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

en representación del Grupo de Trabajo multidisciplinar para el tratamiento de los pacientes con cistinosis y su transición desde las unidades pediátricas a las de adultos. Barcelona T-CiS.bcn (Juan Antonio Camacho. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital San Joan de Déu. Barcelona, Matilde Fernández-Obispo. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Aurora Fernández-Polo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Josep Gamez. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Judit García-Villoria. Servicio Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Universitari Clínic. IDIBAPS y CIBERER, Barcelona, Enrique Lara Monteczuma. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Pere Leyes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Clínic. Barcelona, Nieves Martín-Begué Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, Federico Oppenheimer Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Universitari Clínic. Barcelona, Manel Perelló. Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d' Hebron. Barcelona, Guillem Pintos-Morell. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona, Roser Torra. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. AIRG-E. Redinren. Barcelona, Anna Vila Santandreu. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital San Joan de Déu. Barcelona, Ana Güell. Product affairs. Orphan Europe - Grupo Recordati (Spain),

Fecha actualización: 13/05/2021

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

La cistinosis es una enfermedad minoritaria grave, de transmisión autosómica recesiva, con incidencia de 1 /100.000-200.000 nacidos vivos, causada por mutaciones bialélicas del gen CTNS, que codifica la cistinosina, un cotransportador lisosomal cistina/protón. Se caracteriza por el depósito progresivo y sistémico de cistina intralisosomal y se manifiesta precozmente con afectación renal y cristales corneales [1] [2]. En ausencia de tratamiento específico, evoluciona al fallo renal a los 10-12 años de edad y afecta progresivamente a todos los órganos, lo que conduce a elevada

morbi-mortalidad y a esperanza de vida limitada [1]. La cistinosis es la primera causa del síndrome de Fanconi hereditario, que se ha relacionado no solo con el depósito de cistina, sino también con las alteraciones que la ausencia de cistinosina induce en los procesos de autofagia, función mitocondrial y estrés oxidativo de la célula tubular [3]. La historia natural de la cistinosis se ha transformado gracias al diagnóstico precoz, al tratamiento específico con cisteamina y al éxito de los programas de trasplante renal (TxR) en niños y adolescentes [4] [5]. A largo plazo, el tratamiento sostenido con cisteamina ha conseguido retrasar la edad del fallo renal, disminuir la severidad y frecuencia de la afectación extrarrenal, y paralelamente, aumentar la expectativa de vida de los pacientes más allá de la quinta década [6] [7] [8]. En la actualidad, hay más pacientes adultos que pediátricos, y la cistinosis ha trascendido del ámbito pediátrico a la medicina del adulto [4] [6].

El control de la cistinosis es complejo por su gravedad, su naturaleza multisistémica y por precisar un tratamiento con múltiples fármacos de régimen posológico muy estricto. El diagnóstico precoz, la administración temprana de cisteamina y la adherencia al tratamiento, condicionan la morbilidad y el pronóstico vital [6][7][8]. Pese a ello, el cumplimiento terapéutico, que suele ser adecuado en el niño, tiende a disminuir en el adolescente y en el adulto [7][8][9]. Paralelamente, cuando el paciente alcanza la edad adulta, suele ser transferido [2] desde el centro experto pediátrico hacia el hospital local con experiencia limitada en cistinosis, a la par que progresan las manifestaciones sistémicas y la complejidad de la enfermedad [2][4][9]. Este fenómeno es conocido en otras patologías renales crónicas de debut pediátrico y subraya la necesidad de implementar estrategias de transición y promover el autocuidado del paciente [10].

Se estima que en España hay diagnosticados unos 60 pacientes con cistinosis (más de la mitad adultos, y/o portadores de un TxR), que se controlan en más de 20 centros hospitalarios diferentes [7]. En el 2013, se creó el grupo multidisciplinar de trabajo de Barcelona para la transición en cistinosis de Barcelona (T-CiS.bcn) que reunía un equipo de expertos en la enfermedad, con el objetivo de elaborar unas recomendaciones clínicas prácticas dirigidas a la promover y mejorar la atención integral de la cistinosis [9] y la transición del adolescente a los servicios de adultos [10]. El manuscrito actual es una actualización del documento original [9], que representa una valiosa herramienta de soporte para los profesionales de la salud que atienden a pacientes con cistinosis, con el fin de reducir el impacto de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia, siguiendo las directrices de las Sociedades Internacionales de Nefrología (ISN) y Nefrología pediátrica (IPNA) [11].

ETIOPATOGENIA

La cistinosis es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por las mutaciones con pérdida de función del gen CTNS (cromosoma 17p13), que codifica la cistinosisina [12]. La cistinosisina es una proteína transmembrana del lisosoma con función de cotransportador específico cistina/proton que permite la salida de cistina (dímero del aminoácido cisteína tras un proceso de oxidación) desde el lisosoma al citoplasma celular [1-3]. En ausencia de cistinosisina se produce un depósito progresivo de cistina intralisosomal que constituye el principal marcador diagnóstico de la cistinosis [1]. Se estima una incidencia anual de 1/100.000-200.000 recién nacidos y una prevalencia de 1-9/1.000.000 de población [2]. La mutación más frecuente en el gen CTNS en población occidental es una deleción de 57 Kb que incluye también al gen CARKL que codifica el enzima sedoheptulokinase [2][13], observándose también en población española en un 34% de los pacientes [14]. La cistinosis nefropática se suele asociar con dos mutaciones severas o truncantes del gen CTNS, que afectan al promotor, la secuencia principal, las regiones transmembrana o no-transmembrana, incluyendo pequeñas deleciones/insersiones, o mutaciones de tipo missense o splicing [1].

En el interior del lisosoma, el aminoácido cisteína se oxida y forma cistina, que es un compuesto poco soluble. En pacientes con cistinosis se produce un acúmulo de cistina que precipita en forma de cristales en todas las células del organismo, especialmente en tejido renal y ocular [15]. Estudios recientes han demostrado que la alteración de la célula tubular no se debe únicamente al acúmulo de cristales, sino que también la ausencia de cistinosisina se asocia con un aumento de la apoptosis celular, presencia de mitocondrias alteradas y un aumento del estrés oxidativo, que conducen a alteraciones de la proliferación y función de la célula tubular [16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29]. Otros mecanismos patogénicos involucrados son de tipo inflamatorio [3][20] y de sobrecarga o «estrés de retículo endoplásmico», que conducen finalmente a la muerte celular [21] [22].

## CLÍNICA

La cistinosis es una enfermedad multisistémica [22][23], siendo el riñón y el ojo los primeros órganos afectados. Se han descrito tres formas clínicas: cistinosis nefropática infantil (OMIM#219800) que es el subtipo más grave y de aparición precoz; cistinosis nefropática juvenil (OMIM #219900) que es un subtipo menos grave, de debut juvenil o tardío, y de gravedad intermedia y la cistinosis no-nefropática o del adulto (OMIM#219750), con afectación ocular exclusiva [24]. No obstante, en la práctica clínica, se diferencian dos subtipos principales: cistinosis nefropática de debut en la primera infancia con síndrome de Fanconi severo, que representa el 95%

de todos los casos y cistinosis no-nefropática de debut tardío, que aparece en el joven o adulto, con afectación renal y/o ocular, que representa menos del 5% del total de afectos. En algunos pacientes, la afectación ocular puede preceder en años a la afectación renal [25].

#### AFECTACIÓN RENAL Síndrome de Fanconi

El cuadro clínico típico en el debut de la enfermedad consiste en la aparición de un síndrome de Fanconi severo que evoluciona a enfermedad renal crónica (ERC) (Figura 1). Es característico que la tubulopatía se manifieste en el segundo semestre de la vida, tras un intervalo libre de síntomas [2][9][24]. Los recién nacidos afectos son aparentemente normales, si bien es posible detectar alteraciones urinarias muy precoces (orina alcalina con glucosuria y/o proteinuria) precediendo a los síntomas [26]. La cistinosis representa la causa más frecuente de síndrome de Fanconi de etiología genética [24] y en lactantes debe ser considerada en primer lugar en el diagnóstico diferencial. No obstante, se han descrito casos de pacientes con cistinosis que se manifestaron con cuadros atípicos no sugerentes de síndrome de Fanconi sino de tubulopatía distal, tales como diabetes insípida nefrogénica o síndrome de Bartter. De ahí que sea importante considerar el diagnóstico de cistinosis en cualquier lactante con una tubulopatía compleja, sobre todo, si presenta afectación del crecimiento y el paciente es anoréxico [1]. El diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de una tubulopatía proximal secundaria [27][28]. La gravedad del síndrome de Fanconi asociado a cistinosis requiere de un riguroso tratamiento con frecuencia muy complejo [29] (Tabla 1).

#### Enfermedad renal crónica

A partir de los dos años de edad, en ausencia de tratamiento específico, se produce una afectación glomerular progresiva con descenso del filtrado glomerular (FG) y aumento de la creatinina plasmática a partir de los 4-6 años, con evolución a ERC avanzada [1][2] [23]. Paralelamente, suele atenuarse el síndrome de Fanconi y en consecuencia, es posible reducir los suplementos hidroelectrolíticos (Tabla 1). En ausencia del tratamiento farmacológico específico con cisteamina, la edad media de aparición de fallo renal es 9,2 años. En las series más contemporáneas, que incluyen pacientes tratados precozmente con cisteamina, se observa un retraso en la progresión de la enfermedad renal con inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) alrededor de los 13 años [5], si bien en la actualidad, se observa un porcentaje creciente de pacientes que continúan con tratamiento médico de la ERC después de la adolescencia [6][8].

Existen formas de cistinosis atenuada o de debut tardío, que se manifiestan en la adolescencia o en adultos jóvenes como una enfermedad glomerular con proteinuria y sin síndrome de Fanconi,

aunque ocasionalmente con datos sugestivos de tubulopatía proximal. Habitualmente, los pacientes también presentan manifestaciones oculares de la enfermedad que pueden ser poco sintomáticas [25] (Figura 1).

La biopsia renal, aunque no es necesaria para el diagnóstico, demuestra lesiones inespecíficas de glomeruloesclerosis y otras más características como irregularidades en el «borde en cepillo» de la célula tubular proximal, lesiones en «deformidad en cuello de cisne» y ocasionalmente depósitos de cristales de cistina y podocitos gigantes multinucleados [1][3][16][24].

## Diálisis

El tratamiento renal sustitutivo (TRS) de elección en la cistinosis es el TxR, ya que la enfermedad no recurre en el injerto. No obstante, la limitación de órganos o el diagnóstico tardío condiciona el inicio de diálisis en muchos casos. Según el registro NAPRTCS el 1,4% de los pacientes < 18 años que iniciaron diálisis crónica padecían cistinosis [30]. Por otro lado, en el registro europeo ESPN/ERA-EDTA Registry un 0,9% de los pacientes < 20 años con TRS padecían cistinosis. En Europa, la diálisis peritoneal representó la modalidad inicial más frecuente (39,6%), seguido por el TxR preventivo (35,1%). Un 17,9% de los pacientes recibió hemodiálisis [5].

El síndrome de Fanconi puede persistir tras el inicio de diálisis, lo que incide en la prescripción dietética del agua y la dieta del paciente y en la necesidad o no de administrar otros fármacos como los quelantes de fósforo. Aunque la pérdida salina urinaria y la poliuria suelen disminuir en la ERC avanzada, es posible que el paciente continúe necesitando suplementos hidroelectrolíticos y carnitina (Tabla 1). Raramente, la gravedad del síndrome de Fanconi justifica realizar nefrectomía de los riñones nativos [31]. Por otro lado, es característico que muchos pacientes con cistinosis en diálisis presenten afectación extrarrenal que requiere la intervención de otros especialistas de manera integrada (ver apartado de afectación extrarrenal), lo que puede representar un reto para el nefrólogo responsable [32].

## Trasplante renal

Como se ha comentado, el TRS de elección en la cistinosis es el TxR. La indicación de nefrectomía bilateral previa al trasplante puede considerarse en pacientes con poliuria severa, si bien no es rutinaria en todos los centros. Las células del injerto no portan el defecto lisosomal y por ello la enfermedad no recurre en el órgano trasplantado. Sin embargo, es posible observar depósitos intersticiales de cristales de cistina, que representan leucocitos del receptor y no tienen significado patológico [21]. El trasplante de donante emparentado también es curativo y los portadores

heterocigotos de la mutación de CTNS pueden ser donantes adecuados ya que no padecen la enfermedad [4][6][33].

Existen datos indirectos de pacientes con cistinosis y fallo renal avanzado y de registros internacionales que sugieren la conveniencia de realizar un TxR preventivo en esta entidad, sobre todo cuando exista un donante vivo disponible [4], evitando el inicio de diálisis [5]. Por ello, la indicación de TxR se establece cuando el FG es  $< 20\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ , algo más precoz que en patología renal de otro origen [1].

En EE. UU. (USRDS 2013), la edad media de los pacientes con cistinosis en el primer TxR es de 13,8 años (rango 2-24), cifra que no ha variado en las últimas décadas. De ellos, un 32,4% recibieron un TxR preventivo [34]. Así mismo, los datos del Registro Europeo (ESPN/ERA-EDTA Registry) muestran un porcentaje similar del 35,1% trasplantados prediálisis, porcentaje mucho más elevado que en otras nefropatías [5] (17,1%). Del global de pacientes con cistinosis en TRS, un 85% eran trasplantados renales. Respecto al tipo de donante, en EE. UU., un 54% de los pacientes recibieron un órgano de donante vivo y un 46% de donante cadáver [34]. De modo similar en Europa, el 48,9% recibieron un trasplante de donante vivo [5].

Es de destacar que la duración del injerto renal funcionante en los pacientes con cistinosis es superior que el observado en la población trasplantada por otra causa [5] [35].

## AFECCIÓN EXTRARRENAL

El mejor pronóstico y el aumento de la supervivencia de los pacientes con cistinosis ha permitido conocer la afectación multiorgánica de la enfermedad [4][6][8][32] (Figura 1).

### Afectación ocular

La afectación ocular en la cistinosis es universal. La presencia de cristales de cistina en la córnea es un criterio diagnóstico de esta enfermedad [36], si bien su ausencia antes del primer año de vida no excluye que el paciente padezca cistinosis [1].

El depósito de cistina en la córnea es una de las manifestaciones más precoces de la cistinosis (Figura 1). Los cristales están ausentes al nacimiento, pero pueden observarse en niños de pocos meses de vida [1]. Inicialmente, se depositan en las capas superficiales de la córnea periférica, pero progresivamente afectan a todas las capas y extensión de la córnea. Sin tratamiento, hay una inexorable progresión del depósito de cristales en la córnea, que aumenta con la edad. La consecuencia del depósito es la fotofobia, que puede ser muy incapacitante, y la alteración en la sensibilidad corneal. Con el tiempo, se producen erosiones corneales recidivantes y edema estromal,

que pueden provocar disminución de la agudeza visual. En casos no tratados y con afectación grave, se ha descrito depósito de calcio en la membrana de Bowman o queratopatía en banda, que cuando afecta al eje visual provoca disminución de visión [37].

Los cristales de cistina también se depositan en otras estructuras oculares como la conjuntiva, cámara anterior, iris, cuerpo ciliar, coroides y retina. La afectación retiniana provoca una degeneración de los fotorreceptores, principalmente de los bastones, que altera el campo visual periférico y la visión nocturna, pero que puede reducir la visión central. Más raramente, se han descrito sinequias posteriores, adherencia del iris a la cápsula anterior del cristalino y neovascularización de la córnea periférica [38][39]. Por otro lado, se observa disminución de la producción de lágrimas y ojo seco, junto con manifestaciones neuro-oftalmológicas (papiledema y oftalmoplejía) secundarias al aumento de la presión intracraneal descrito en esta enfermedad [4]. En las formas tardías de la enfermedad, la presencia de cristales puede no ser detectada hasta la edad adulta [25].

#### Crecimiento y desarrollo. Enfermedad mineral-ósea

El retraso de crecimiento constituye un síntoma clásico de cistinosis y con frecuencia representa el motivo de consulta precoz [39]. En relación con otros pacientes con ERC, los afectados de cistinosis tienen un riesgo aumentado de hasta 11 veces de presentar deformidades óseas, de necesitar cirugía ortopédica y de alcanzar talla baja [2][39][40]. El mecanismo subyacente es multifactorial, aunque se relaciona con la gravedad del síndrome de Fanconi y frecuentemente con hipofosfatemia, hipocalcemia y disminución de hormona paratiroidea. La concurrencia de acidosis metabólica, hiponutrición, pérdidas digestivas y renales aumentadas y la ERC conducen a un hipocrecimiento que puede ser muy grave [40][41], en el que se observa una mineralización alterada y un aumento en la reabsorción ósea [40]. Así mismo, los pacientes presentan alteraciones endocrinas (ver apartado afectación endocrina) y raramente un déficit primario de secreción de hormona de crecimiento (GH) [42].

Los pacientes con cistinosis no controlados adecuadamente son los que presentan una estatura inferior [39]. Clásicamente, la talla adulta descrita en pacientes con tratamiento subóptimo es de 144 cm y el peso de 45 kg (25 cm y 25 kg por debajo de la media de la población normal, respectivamente) [1] [4]. En las series más recientes, con mejor control terapéutico, se observa menor retraso estatural [8] y un impacto favorable del tratamiento sobre los mecanismos reguladores del crecimiento [43]. No obstante, un 27% de pacientes con cistinosis trasplantados y un 44% en diálisis continúan presentando talla baja en la actualidad [5].

La administración precoz de GH mejora la talla, si bien la respuesta terapéutica suele ser inferior a la observada en ERC de otro origen, pese al control óptimo de la enfermedad. La GH constituye una herramienta terapéutica esencial en esta enfermedad, tanto por su efecto sobre el crecimiento en longitud como por su efecto anabólico [40] [44].

En cistinosis se desarrolla una enfermedad ósea metabólica característica causada por distintos factores: el depósito de cristales de cistina en hueso, la mineralización deficiente, el raquitismo de origen renal [24] y la ERC per se [45]. También se han descrito anomalías óseas atribuidas a un déficit de cobre, posiblemente secundario al síndrome de Fanconi de larga duración [46]. Por ello, es frecuente detectar osteopenia, especialmente en los trasplantados, también en relación con otras alteraciones endocrinas de la enfermedad (ver apartado afectación endocrina) y potencialmente con el tratamiento [23] [47]. En algunos casos, se detecta fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas [32]. En la actualidad, se admite que la cistinosis se asocia con una enfermedad ósea metabólica característica [40] que además de los factores ya descritos se explica por la presencia de miopatía, alteraciones hormonales, por causas yatrogénicas y también por el propio impacto que el déficit de cistinosina produce a nivel del osteoblasto/osteoclasto [47].

#### Afectación endocrina

Las manifestaciones endocrinas se producen por destrucción de las glándulas afectas debida a los depósitos de cistina; su incidencia y edad de aparición están asociadas a la instauración del tratamiento específico con cisteamina [2][4][8].

El hipotiroidismo primario es la complicación endocrinológica más frecuente [4][23], es de curso progresivo y requiere tratamiento crónico con levotiroxina [1][4][8]. La diabetes mellitus se caracteriza por una alteración progresiva de la secreción de insulina [48], con inmunología negativa y requiere tratamiento con insulina [2]. Se observa en pacientes trasplantados que reciben corticosteroides [23]. En los varones se produce hipogonadismo primario y la azoospermia es constante [2][4][48]. Recientemente, se ha demostrado que la espermatogénesis está preservada a nivel testicular en algunos pacientes, lo que ha permitido la paternidad de varones con cistinosis utilizando técnicas de reproducción asistida [49]. En las mujeres, sin embargo, ni el hipogonadismo ni la infertilidad son prevalentes, por lo que las pacientes afectas pueden tener hijos [2][4], aunque existe un riesgo aumentado de prematuridad [50] y mayor riesgo obstétrico asociado con la situación clínica de las mujeres con cistinosis [51].

#### Afectación cardiovascular



La aparición de dislipemia y calcificación vascular por la propia cistinosis y por la ERC per se representan factores de riesgo cardiovascular aumentado [2][4][23][31][41]. Un 42% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial habitualmente post-trasplante. También se han descrito aneurismas aórticos y afectación de los vasos coronarios, así como cuadros de cardiomiopatía asociados con el depósito de cristales de cistina en miocardio [31]. En pacientes adultos se recomienda el despistaje de cardiopatía isquémica [4].

#### Afectación neurológica

La cistinosis se asocia con alteraciones de la estructura cerebral y aumento de los niveles de cistina en distintas áreas del sistema nervioso y tejido muscular [4][6][31][51][52]. En general, las complicaciones neurológicas empeoran el pronóstico de la enfermedad:

**1) Miopatía progresiva isquémica** [4][31][51][52][53][54][55] de predominio distal, de inicio en las manos, Se objetiva además una pérdida de masa muscular con posterior afectación de la capacidad ventilatoria y dificultades en la deglución. Algunos autores atribuyen la debilidad muscular que presentan los pacientes al déficit de carnitina [28].

Se ha descrito un descenso en la fuerza muscular en pacientes con inicio retardado del tratamiento con cisteamina, así como en pacientes adultos con escasa actividad física y con dificultades en la deglución [56].

**2) Afectación del sistema nervioso central (SNC)** [4][31] sobre todo en pacientes con tratamiento subóptimo con cisteamina:

De presentación aguda: epilepsia, ictus, encefalopatía, cefalalgia [54][55][57]. De presentación subaguda/progresiva: hipertensión endocraneal, atrofia cerebral, ataxia, piramidalismo, trastornos en la marcha, calcificaciones en los ganglios basales y periventriculares, desmielinización de la sustancia blanca, deterioro mental [58][59][60][61][62][63][64][65][66].

Alteraciones neurocognitivas: En pacientes con cistinosis, se ha descrito un perfil específico de alteraciones en la integración visuo-motora, la memoria visual, la atención sostenida, la planificación, la velocidad de procesamiento motor y en el cálculo aritmético. En consecuencia, presentan una incidencia significativa de dificultades sociales que podría justificar el fenotipo conductual de algunos de los pacientes. La inteligencia suele ser normal [67][68][69][70][71][72].

La detección precoz de complicaciones neurológicas en la cistinosis permite diseñar mejores

estrategias terapéuticas, reducir el número de ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida. La participación de un neurólogo ayudará a evaluar la capacidad funcional de los pacientes, detectando precozmente aquellas manifestaciones neurológicas que puedan afectar la autonomía en las actividades básicas de la vida diaria [8][31][32][54].

## **Miscelánea**

La ubicuidad de la cistinosis se pone de manifiesto por sintomatología no específica, como la gastrointestinal, así como otras alteraciones de base genética como la intolerancia al calor y la hipoforesis entre otras. Así mismo, la naturaleza sistémica de la enfermedad explica la aparición progresiva de otra sintomatología clínica secundaria al depósito de cristales de cistina en los distintos órganos y sistemas, como se detallan a continuación (Figura 1):

### **Aparato digestivo [73]:**

- Náuseas, vómitos, epigastralgia, anorexia
- Aumento de la secreción de gastrina (asociada con la toma de cisteamina)
- Disminución de la salivación
- Dificultad mecánica en la deglución
- Retraso de vaciamiento gástrico y dismotilidad intestinal
- Pseudo-obstrucción intestinal
- Enfermedad inflamatoria intestinal

### **Hígado [32][74]:**

- Hiperplasia nodular regenerativa sin insuficiencia hepática
- Hepatomegalia
- Hipertensión portal no cirrótica con hiperesplenismo
- Colestasis
- Hipercolesterolemia

### **Piel [1][4]:**

- Hipopigmentación en piel y cabello por alteración de la melanogénesis
- Alteraciones de la sudoración e intolerancia al calor

### **Médula ósea [4]:**

- Anemia
- Coagulopatía por plaquetas disfuncionales

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cistinosis se establece mediante los datos clínicos y se confirma con el diagnóstico bioquímico y molecular.

### Diagnóstico clínico

Los signos guía son el síndrome de Fanconi my grave de aparición precoz y la detección de cristales corneales. Evolutivamente es posible observar afectación sistémica (Figura 1). En pacientes con formas menos graves, se observa fallo renal y proteinuria. Ocasionalmente, la visualización de cristales en córnea en pacientes adultos con ERC de causa no filiada conduce al diagnóstico de cistinosis [25]. La utilidad de la biopsia renal es limitada, pero puede ser de utilidad en presentaciones atípicas [2][30][31], siendo el diagnóstico genético de elección ante una sospecha clínica [2].

### Diagnóstico bioquímico general

Se basa en la detección de trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base y eventualmente de la función renal, característicos del síndrome de Fanconi [2][4][22].

### Diagnóstico bioquímico específico

Consiste en la detección de niveles elevados de cistina intraleucocitaria en leucocitos totales [75]. En la actualidad, se aplican las técnicas de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS) en muestra de granulocitos, que es la técnica más sensible [76][77]. Los valores de referencia son:

- Individuo sano 0,5 tienen significación diagnóstica y se recomienda repetir la determinación)
- Individuo afecto sin tratamiento > 1 nmol 1/2 cistina/mg proteína (habitualmente > 2)
- Individuo tratado con buen control terapéutico < 1 nmol hemicistina/mg proteína

Un valor normal de cistina intragranulocitaria en lactantes de corta edad no excluye el diagnóstico de manera absoluta. De ahí que en casos con alta sospecha de cistinosis, se recomiende realizar una segunda determinación a los 3-6 meses de la primera, cuando esta no sea concluyente [78] (Tabla 2).

### Diagnóstico molecular

La cistinosis se confirma con la detección de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen CTNS. Se han descrito > 100 mutaciones diferentes y la más frecuente es la delección ~57 kb de los primeros 10 exones, sobre todo en pacientes con ascendente nor-europeo. Las mutaciones puntuales se traducen en la ausencia de proteína o en una proteína truncada probablemente no

funcional [2][22][23]. El diagnóstico genético de cistinosis está disponible en muchos centros (Tabla 3).

### Consejo genético

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, la probabilidad de una familia con un hijo afecto, de tener un segundo hijo con cistinosis es del 25% [2]. El consejo genético incluye, en este caso, la información sobre las técnicas de diagnóstico prenatal y selección de embriones [79][80]. La probabilidad que tiene una mujer con cistinosis de tener un hijo afecto es muy bajo excepto en familias consanguíneas o poblaciones endogámicas [2].

El consejo genético suele incluir información referente a las asociaciones de pacientes y las estrategias institucionales en enfermedades minoritarias [80][81][82][83][84].

### TRATAMIENTO Tratamiento sintomático de la afectación renal

Los objetivos del tratamiento incluyen el control del síndrome de Fanconi (Tabla 1) y sus complicaciones y el de los factores involucrados en la progresión del fallo renal [2][4][9]. En situación de fallo renal, es prioritario promover el TxR. Independientemente de la función renal, todos los pacientes deberán recibir tratamiento específico con cisteamina para la prevención y el control terapéutico de la enfermedad sistémica.

El tratamiento de la ERC seguirá las guías internacionales [85][86][87]. En los pacientes trasplantados, se recomienda minimizar o evitar los corticoides [23].

### Tratamiento específico con cisteamina (Tabla 2) Cisteamina oral

El único tratamiento específico de la cistinosis es la cisteamina oral. La cisteamina entra en el lisosoma mediante un transportador desconocido, fragmentando la cistina en cisteína y un compuesto cisteína-cisteamina, que de este modo salen del lisosoma a través del transportador de cisteína y del transportador lisina/arginina (PQLC2), respectivamente. La cisteamina demostró su capacidad quelante reduciendo el contenido de cistina de las células, mejorando significativamente el pronóstico de los pacientes [4][8][88].

El primer tratamiento farmacológico específico para la cistinosis fue Cystagon® (bitartrato de cisteamina oral en cápsulas duras), autorizado para uso clínico en la década de los 90, y que en la actualidad, se conoce como cisteamina de liberación inmediata [8][89][90][91]. En los últimos años, se ha desarrollado una fórmula de cisteamina de liberación retardada (Procysbi®), aprobada por la agencia europea del medicamento en el año 2013, y en programa de uso compasivo en nuestro medio [92][93][94].

La (Tabla 2) resume la posología y modo de administración de la cisteamina oral

La dosis de cisteamina oral se calcula en relación a la superficie corporal. La dosis se debe alcanzar de modo progresivo hasta una dosis máxima de 1,95 g/m<sup>2</sup>/día. Dosis más elevadas se relacionan con la aparición de efectos secundarios como dolor óseo, mialgia, estrías y la aparición de angioendoteliomatosis [8].

**Beneficios terapéuticos:** La cisteamina oral debe introducirse desde el momento del diagnóstico y mantenerse durante toda la vida. Cuando la adherencia es consistente, la cisteamina es capaz de deplecionar hasta un 95% los depósitos celulares de cistina [61]. La reducción de estos depósitos se correlaciona con la gravedad de la cistinosis [4][8][31]. Se ha demostrado que la cisteamina prolonga la vida del paciente, retrasa la progresión de la enfermedad renal y el inicio de tratamiento renal sustitutivo [2][4][8][95]. Así mismo, disminuye la gravedad y frecuencia de las manifestaciones extra-renales [4][8][31]. El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con el inicio precoz y la duración del tratamiento. Incluso cuando el diagnóstico de cistinosis es tardío, la administración de cisteamina ha demostrado beneficios clínicos [4][8][95][96]. Aunque el síndrome de Fanconi no suele ser reversible con cisteamina [19], en algunos casos aislados de diagnóstico prenatal, la instauración de cisteamina en las primeras semanas de vida evitó la aparición de tubulopatía [26].

Los efectos secundarios de la cisteamina oral son la halitosis producida por los metabolitos de degradación que contienen compuestos sulfúricos volátiles [8][97], que contribuyen a una pobre adherencia en adolescentes y adultos [7]. Otros efectos secundarios son la aparición de rash cutáneo, hipertermina, letargia, neutropenia, convulsiones y molestias gastrointestinales [98], que pueden aminorarse iniciando el tratamiento de modo gradual [8].

### **Monitorización del tratamiento con cisteamina oral**

La base del tratamiento consiste en la depleción de cistina intralisosomal, que en la práctica clínica, se refleja en la reducción de los niveles de cistina intragranulocitaria, con un objetivo terapéutico óptimo fijado por debajo de 1 nmol de hemicistina/mg de proteína. En la (Tabla 3) se describe el procedimiento de la extracción de niveles en relación con el tratamiento administrado.

Se recomienda monitorizar los niveles al inicio del tratamiento y mensualmente tras los cambios en la dosis prescrita. En pacientes en seguimiento con niveles estables, se recomienda la monitorización cada 6 meses. Así mismo, de modo individualizado, se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas situaciones de cambios clínicos significativos como el inicio de diálisis [99] o tras el TXR [8].

## Tratamiento oral en situaciones especiales Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante

No existe una correlación entre el FG y los niveles de cisteamina en plasma, por lo que no se precisa ajuste de dosis por función renal, sino que la dosis prescrita del fármaco se debe ajustar a la cuantificación de los niveles de cistina intragranulocitaria. Tampoco se precisa ajustes por síndrome de Fanconi [8].

## Embarazo y lactancia

Aunque no existen datos suficientes, se ha observado en animales una toxicidad reproductiva y efectos teratogénicos de la cisteamina [100]. Por ello, está contraindicada durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Se recomienda la planificación familiar en mujeres en edad reproductiva. Además, debe evitarse su administración durante la lactancia [92][93][94].

## Cisteamina tópica (gotas oftálmicas)

El tratamiento específico de la afectación ocular de la cistinosis requiere, además de la cisteamina oral, la administración de cisteamina tópica en forma de gotas oftalmológicas. La estrategia terapéutica oftalmológica [32][36][37] distingue entre:

### Afectación de estructuras corneales

Los depósitos de cristales de cistina deben tratarse con la administración tópica de cisteamina dado que la córnea es una estructura avascular y como consecuencia el fármaco oral no es eficaz a nivel de córnea [36][37][101][102][103]. La prescripción recomendada se indica en la (Tabla 3).

Clásicamente, los colirios utilizados se basaban en fórmulas magistrales de tipo acuoso, elaboradas por los servicios de farmacia hospitalaria. La recomendación posológica de instilar una gota en cada ojo durante las horas de vigilia a lo largo de toda la vida, es en la práctica de muy difícil cumplimiento, sobre todo en niños pequeños. Los resultados obtenidos en series de pacientes tratados en centros de referencia demuestran las limitaciones de las fórmulas oftalmológicas acuosas [104][105].

En los últimos años, se han desarrollado formulaciones oftálmicas viscosas para conseguir una mayor permanencia de la cisteamina en contacto con la superficie ocular y poder disminuir la frecuencia de instilación con igual eficacia [106]. En el año 2017, Cystadrops®(cysteamine ophthalmic solution 0.37%) fue aprobado para el tratamiento de la cistinosis ocular por la EMA, y en el año 2020, por la FDA [107][108]. Estudios a largo plazo han demostrado una disminución de la fotofobia a partir de 3 meses y una tendencia a la disminución del depósito de cristales hasta los 27

meses de tratamiento, con estabilización posterior [109].

#### Afectación de estructuras no corneales

La cisteamina oral es eficaz sobre la retina y otras estructuras oculares. La incidencia de retinopatía ha disminuido por el uso sistémico de cisteamina. La frecuencia y gravedad de las manifestaciones oftalmológicas no corneales están directamente relacionadas con la adherencia al tratamiento oral con cisteamina, con riesgo de pérdida importante de la visión si no se realiza un tratamiento sistémico correcto [4][32][36][37].

#### MONITORIZACION DEL TRATAMIENTO Niveles de Cis IL

En la práctica clínica, la monitorización del tratamiento con cisteamina reside en la cuantificación de los niveles de Cistina intraleucocitaria en leucocitos totales mediante técnicas de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS) [75][76][77]. Se considera que una concentración  $\leq 1$  nmol de hemicistina/mg proteína es indicativo de buen control, aunque es difícil de conseguir [8].

Es esencial que la extracción de los niveles de Cis IL se realice en el lapso de tiempo correcto dependiendo del tipo de cisteamina oral que reciba el paciente (Tabla 3).

Se ha publicado que en más del 60% de las muestras, los niveles de Cis IL fuera de rango expresan un control terapéutico deficiente. A mayor intervalo de tiempo entre determinaciones, más elevado el nivel de Cis IL [110].

#### Adherencia al tratamiento específico con cisteamina

El impacto de la no-adherencia en cistinosis se refleja en un peor pronóstico y una mayor progresión de la enfermedad renal y extrarrenal en los pacientes no adherentes respecto a los cumplidores [2][4][5][8].

La información sobre adherencia en pacientes con cistinosis es limitada, si bien la monitorización de niveles de cistina intragranulocitaria permite detectar a los pacientes no cumplidores [75][77]. Otros estudios han constatado una adecuada adherencia a Cystagon® en el paciente pediátrico, pero disminuye significativamente en adolescentes y adultos [4][7][8]. No obstante, en grupos de pacientes muy motivados, se ha descrito que únicamente un 8% presenta problemas de adherencia [111].

En cistinosis concurren factores de riesgo de no adherencia a cisteamina tales como la pauta posológica, los problemas de tolerancia, los efectos secundarios y los requerimientos de múltiples medicaciones para el control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Otros factores de

riesgo no menos importantes y no exclusivos de cistinosis son el conocimiento limitado sobre la enfermedad, la falta de motivación, la transición inadecuada del paciente a los servicios de adultos y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida [7][8][9][10].

Se están desarrollando dispositivos electrónicos que faciliten la adherencia del paciente [112], y se ha descrito mayor adherencia en los pacientes que reciben cisteamina oral de liberación retardada, si bien no de modo universal [112][113].

Con el fin de optimizar la adherencia de los pacientes con cistinosis se recomiendan estrategias correctoras de los factores de riesgo y la promoción del autocuidado del paciente [10][114][115][116][117][118].

## FUTUROS TRATAMIENTOS

Las limitaciones del tratamiento con quelante con cisteamina son la falta de respuesta del síndrome de Fanconi, la ausencia de curación de la enfermedad, los efectos adversos y la complejidad del tratamiento indicado por vida. Recientemente, el conocimiento del impacto de otros factores patogénicos relacionados no con el depósito de cristales de cistina, sino con la ausencia de cistinosina, ha derivado en un desarrollo emergente de nuevas moléculas y productos biológicos que actúan sobre la disfunción mitocondrial o la inflamación, entre otros mecanismos de disfunción de la célula tubular, y que se están estudiando para su uso aislado o en combinación con la cisteamina oral. Entre ellos, una de las moléculas más prometedoras es la ELX-02, que actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 [119]. ELX-02 es un análogo de los aminoglucósidos con potencial terapéutico en enfermedades monogénicas ya que permite la lectura a través de las mutaciones non-sense mediante interacción en el ribosoma, obteniendo proteínas completas y funcionales, lo que representa una esperanza terapéutica en pacientes con cistinosis con mutaciones tributarias de este fármaco [120], si bien constituyen un pequeño porcentaje del colectivo de pacientes. Otra aproximación terapéutica para curar la cistinosis se basa en el trasplante de células madre hematopoyéticas a las que previamente se les ha transferido ex vivo el gen CTNS funcional para revertir el fenotipo de la enfermedad, a través de un lentivirus modificado [121]. En la actualidad está activo un ensayo en fase 1-2 orientado a evaluar la seguridad y la eficacia de esta terapia a la espera de publicación, si bien los primeros resultados son esperanzadores

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03897361?recrs=ab&cond=cystinosis&draw=2&rank=4>).

Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento del paciente con cistinosis

El grupo T-CiS.bcn publicó una serie de recomendaciones para el seguimiento y tratamiento del



paciente con cistinosis que siguen vigentes en la actualidad [9] y que se resumen en las (Tabla 4) (Tabla 5) (Tabla 6) (Tabla 7) (Tabla 8) (Tabla 9) (Tabla 10).

## TABLAS

**TABLA 1:** Tratamiento sintomático de la afectación renal de la cistinosis [9]

Objetivo terapéutico	Tratamiento
Preservar el balance hídrico con reposición de las pérdidas	- Reponer agua según necesidades (entre 1,5 y 6 L/día). Por vía oral o valorar necesidad de sonda nasogástrica o gastrostomía - Reducir la poliuria: Indometacina por vía oral (1 a 3 mg/kg/día)
Preservar el balance electrolítico con reposición de las pérdidas	- Potasio (entre 2 y 10 mmol/kg/día) - ClNa (1-2 mEq/kg/día, con aumento progresivo de la dosis) - Fósforo (entre 1 y 4 g/día)
Neutralización de la acidosis (mantener pH sanguíneo normal y bicarbonato sérico entre 22 y 24 meq/L)	- Bicarbonato o citrato a dosis inicial de 1-2 mEq/kg/día, con aumento progresivo de la dosis)
Soporte nutricional	- Valoración nutricional con aporte de suplementos calóricos adecuados según la edad y la función renal
Tratamiento de la afectación ósea	- Colecalciferol - Suplementos de Calcio - Vitamina D activa (1-Alfacalcidol, Calcitriol, Paricalcitol, otros) - Hormona de Crecimiento (si está indicado)
Otros	- Carnitina (100 mg/kg/día) - iECAs/ARAs (valorar tolerancia)

Tabla 1.

**TABLA 2:** Tratamiento específico con cisteamina

Cisteamina oral <sup>2,20,32</sup>		
Tipo de cisteamina	Cisteamina de liberación inmediata	Cisteamina de liberación prolongada
Dosis recomendada diaria Posología según: superficie corporal en ≤ 12 años (g/m <sup>2</sup> /día) o peso en > 12 años y/o > 50 kg	Niños ≤ 12 años: 1,3 g/m <sup>2</sup> /día Pacientes > 12 años ó > 50 Kg: 2 g/día	Niños ≤ 12 años: 1,30 g/m <sup>2</sup> /día Pacientes > 12 años ó > 50 Kg: 2 g/día
Frecuencia de dosis	Dosis diaria dividida en cuatro tomas al día, cada 6 horas estricto	Dosis diaria dividida en dos tomas al día, cada 12 horas estricto
Dosis inicial	Para evitar intolerancias, administrar de 1/4 a 1/6 de la dosis estimada diaria prevista y aumentar progresivamente en un periodo de 4 - 6 semanas	
Ajustar dosis inicial	La dosis inicial debe aumentarse según tolerancia y niveles de cistina. Incrementar la dosis si el nivel de cistina intragranulocitaria es >1 nmol hemicistina/mg proteína	
Insuficiencia renal	No precisa modificación de la dosis	
Dosis máxima	1,95 g/m <sup>2</sup> /día La sobredosificación no está aconsejada por no mejorar el pronóstico y asociarse con efectos adversos	
Administración	Las cápsulas deben ingerirse enteras sin aplastar  En menores de 6 años se recomienda abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos, o mezclado con los mismos en pacientes con alimentación por vía enteral.  Es importante mantener unos patrones consistentes entre la dosis y los alimentos ingeridos simultáneamente  Evitar administrar junto con alimentos-bebidas ácidas, o suplementos de potasio concomitantes, para prevenir epigastralgia por hipersecreción ácida.	Las cápsulas deben ingerirse enteras sin aplastar  En menores de 6 años se recomienda abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos, o mezclado con los mismos en pacientes con alimentación por vía enteral.  Es importante mantener unos patrones consistentes entre la dosis y los alimentos ingeridos simultáneamente  Evitar administrar junto con alimentos-bebidas alcalinas, o suplementos de bicarbonato o citrato. Se recomienda no tomar bicarbonato desde 1 hora antes y hasta 1 hora después de la dosis de cisteamina, para prevenir la liberación rápida de cisteamina.
RECOMENDACIONES para mejorar la tolerabilidad digestiva:	Administrar en las comidas o inmediatamente después. Se recomienda la ingesta simultánea con pequeñas porciones de alimentos como la leche, las patatas y otros ricos en almidón  Administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones	Se recomienda ingesta simultánea con zumo ácido de naranja o de frutas o agua y debe evitarse su administración con alimentos ricos en grasa o proteínas, o helado congelado.  Se recomienda evitar los productos lácteos y el ayuno (o ingesta de hasta 100 gr de alimentos, preferiblemente carbohidratos) desde 1 hora antes y hasta 1 hora después de la dosis de cisteamina.
Efectos secundarios	Trastornos gastrointestinales por hipersecreción ácida Olor corporal específico y la halitosis que puede aminorarse con pastillas mentoladas Otros efectos adversos: consultar ficha técnica No significativas. Se puede administrar conjuntamente con suplementos electrolíticos o minerales, análogos de la vitamina D, tiroxina o inmunosupresores	
Interacciones medicamentosas	Cisteamina en solución oftálmica tópica [36][101][102][103][104][105][106][107][108]	
Cystadrops®	Solución viscosa de cisteamina Posología 3-4 gotas en cada ojo durante el día	
Fórmulas magistrales	Solución salina de cisteamina 0,55% (posología 1 gota horaria en cada ojo durante el día [10-12]/día) Solución viscosa de cisteamina 0,55% (3-4 gotas en cada ojo) durante el día	

Tabla 2.

**TABLA 3:** Diagnóstico bioquímico y monitorización de niveles de cistina. Diagnóstico molecular.

Requerimientos para la determinación de cistina intragranulocitaria [75][76][77][92].	
Condiciones de obtención de muestra	No precisa ayuno En pacientes tratados con cisteamina oral, la extracción de los niveles varía en función del tipo : Cisteamina de liberación inmediata: a las 6 horas post-dosis cisteamina (inmediatamente antes de la siguiente) Cisteamina de liberación prolongada: a los 30 minutos post-dosis cisteamina
Tipo de tubo	Con heparina de sódica o de litio.
Volumen mínimo	Pacientes con < 10 kg: 6 mL de sangre total Pacientes con > 10 kg: 10 mL de sangre total
Condiciones de conservación y envío	Una vez obtenida la muestra, enviarla inmediatamente a temperatura ambiente, ya que debe llegar al laboratorio antes de 24 horas.
RECOMENDACIONES para la monitorización de los niveles de cistina	Al inicio del tratamiento y mensualmente hasta alcanzar niveles adecuados por ajustes de dosis de cisteamina En pacientes estables: cada 6 meses Se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas situaciones de cambios clínicos significativos (TxR y diálisis)
Requerimientos para el diagnóstico molecular del gen CTNS [9][12][13][14]	
Estudio mutacional de pacientes y familiares	
Muestra	2-3 mL de sangre en EDTA a temperatura ambiente DNA a temperatura ambiente
Diagnóstico prenatal	
Preferentemente biopsia corial o en amniocitos cultivados. Se requiere la detección previa de mutación en el caso índice y en progenitores Es indispensable concertación previa con el laboratorio.	
LABORATORIO de Referencia: Hospital Clínic de Barcelona	

Tabla 3.

**TABLA 4.** Medidas para promover la adherencia [9]

Identificar factores de riesgo que afectan a la adherencia y aplicar medidas correctivas en lo posible:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores intrínsecos al paciente y socioeconómicos</li> <li>- Factores relacionados con la enfermedad</li> <li>- Factores relacionados con el tratamiento</li> <li>- Barreras de organización sanitaria</li> </ul>
Identificar y asignar el "coordinador/gestor del paciente"
Promover la educación del paciente y el soporte al tratamiento:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implementar programas de educación en la enfermedad</li> <li>- Acordar planes terapéuticos: de fácil seguimiento y con medidas de soporte para el cumplimiento terapéutico</li> <li>- Utilizar cuestionarios para la detección de la no adherencia</li> <li>- Seguimiento de las citas médicas y las ausencias</li> </ul>
Desarrollar programas de soporte al paciente, involucrando familiares, amigos y asociación de pacientes.
Crear un equipo médico multidisciplinar
Implementar programas de transición protocolizados a la medicina del adulto

Tabla 4.

**TABLA 6.** Recomendaciones para el manejo y seguimiento oftalmológico del paciente con cistinosis [9]

Tipo de exploración	Estructura ocular	Frecuencia	Observaciones
Biomicroscopía con lámpara de hendidura	Estudio córnea y resto segmento anterior	Anual	
Medir presión intraocular	Descartar hipertensión ocular	Anual	
Fondo de ojo bajo midriasis	Valorar papila y pigmentación de la retina	Anual (En pacientes con GH valoración basal y a los 4 meses de rutina para detectar hipertensión intracraneal [120])	Urgente: si el paciente refiere disminución severa AV (infrecuente)
ERG fotópico y escotópico	Funcionalidad conos y bastones	Solo si el paciente refiere alteración visión nocturna o alterado el fondo de ojo	
Instrumental necesario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lámpara de hendidura*</li> <li>- Tonómetro</li> <li>- Oftalmoscopio indirecto</li> </ul>		
* Muy sensible para diagnosticar los cristales de cistina en la córnea pero es menos útil para el seguimiento dado que la cuantificación de los cristales es bastante subjetiva. Por ello es interesante recoger en cada exploración, de forma detallada la distribución de los cristales en la córnea, especificando si solo se depositan en la periferia o de forma difusa y si se localizan en epitelio, estroma y/o endotelio.			
Subrayar la importancia del tratamiento con cisteamina oral y cisteamina tópica			

Tabla 6.

**TABLA 5. Recomendaciones para el manejo del paciente con cistinosis en diálisis o trasplante renal [9]**

Recomendaciones en Diálisis	
-	Promover el TxR preventivo como modalidad inicial de tratamiento renal sustitutivo en pacientes con ERC avanzada
-	Monitorizar el volumen de diuresis residual y la pérdida salina urinaria para adaptar la prescripción de diálisis y evitar la ultrafiltración excesiva
-	Mantener el tratamiento general del Síndrome de Fanconi y adaptar la dieta de modo individualizado
-	Monitorizada cuidadosamente la afectación extrarrenal con un enfoque multidisciplinar de todos los especialistas implicados
-	Es necesario mantener el tratamiento oral y tópico ocular con cisteamina
-	No se debe ajustar la dosis de cisteamina al filtrado glomerular (Ver apartado Tratamiento específico con cisteamina)
Recomendaciones en Trasplante renal	
<b>Entrada en lista de espera</b>	
-	Impulsar la realización de trasplante renal preventivo cuando el filtrado glomerular $\leq 20$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>
-	Donante vivo o cadáver
-	Evaluación del síndrome de Fanconi asociado (diuresis residual –puede ser muy elevada-, pérdida salina, raquitismo, acidosis tubular, déficit de carnitina).
-	Monitorizar niveles de cistina intragranulocitaria y optimizar el tratamiento con cisteamina (oral y tópica)
-	Valoración de la posible afectación sistémica y su impacto sobre el trasplante (hipotiroidismo, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad ósea, trastornos deglutorios)
-	Prescripción de líquidos y dieta individualizada. Valoración de necesidades de suplementos de fosfato, potasio, bicarbonato y carnitina
<b>Pre-trasplante y trasplante inmediato</b>	
-	Evitar depleción de volumen en el preoperatorio y durante la cirugía (fluidoterapia endovenosa intensiva para garantizar la euvolemia, incluyendo suplementos de K y Bicarbonato)
-	Inmunosupresión según protocolo del centro
-	Suspensión transitoria del tratamiento con cisteamina
<b>Post-trasplante inmediato</b>	
-	Fluidoterapia y administración electrolítica suficiente para mantener un balance hidroelectrolítico adecuado y un buen control del síndrome de Fanconi residual
-	Vigilar la posible aparición de diabetes
-	Inmunosupresión según protocolo del centro
<b>Atención continuada post-trasplante</b>	
-	Reintroducir la cisteamina una vez que el paciente y el trasplante se encuentren estables aproximadamente a las 3-4 semanas post-trasplante en dosis crecientes hasta la dosis terapéutica
-	Monitorizar los niveles de cistina intragranulocitaria
-	Inmunosupresión según protocolo del centro, promoviendo reducción y/o suspensión de corticoides
-	Controles y seguimiento de acuerdo a las recomendaciones y guías clínicas
-	Mantener el tratamiento tópico ocular con cisteamina y estimular el cumplimiento terapéutico
-	Valoración de la posible afectación sistémica y su impacto sobre el trasplante. Promover y estandarizar un plan de atención que incluya el cuidado multidisciplinar de la cistinosis
<i>En cualquier situación clínica, se precisa tratamiento con cisteamina oral para mantener los niveles de cistina recomendados &lt;1 nmol hemocistina/mg proteína y cisteamina tópica para eliminar los depósitos corneales</i>	

**Tabla 5.**

**TABLA 7. Recomendaciones para el manejo y seguimiento endocrinológico del paciente con cistinosis [9]**

Trastorno	Exámenes complementarios	Frecuencia	Tratamiento	Observaciones
Hipotiroidismo	TSH, T4L, Ac anti-tiroideos. No es necesaria prueba de imagen TSH, T4L	Al diagnóstico Control rutinario: Trimestral (ajuste dosis) Anual, si TSH normal	Tiroxina	Iniciar tratamiento cuando TSH > 10 mU/L Si hay síntomas valorar inicio con TSH entre 5-10 mU/L
Diabetes Mellitus	Glucemia, HbA1c (opcional: o péptido) Si síntomas poliuria-polidipsia: bioquímica con ionograma, Equilibrio venoso y cetonurias Glucemia, HbA1c Perfil lipídico: colesterol total, LDL, HDL y TG Fondo de ojo Sensibilidad alérgica y vitreorria Exploración pie y pulsos	Diagnóstico Control trimestral o bianual, según criterio clínico. Anual, en ausencia de clínica.	Insulina  Tratamiento dislipemia Según criterio oftalmológico Educación para la prevención lesiones	Valorar inicialmente dosis única diaria de insulina retardada, si reserva pancreática suficiente.
Retraso Pondoestatural	Valoración nutricional Peso y Talla Ver apartado 5. Fanconi Edad ósea GH, IGF-1, IGFBP-3 Si no insuficiencia renal: pruebas de secreción de GH Edad ósea, IGF-1 Examen de fondo de ojo Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH-D3, PTH Densitometría ósea	Según criterio clínico En cada visita  Diagnóstico Control anual Antes de iniciar GH y a los 3-4 meses de tratamiento Urgente si cefalea o disminución de la visión. Anual En la edad adulta. Control e valorar según resultado.	Optimizar nutrición  Tratamiento del 5 Fanconi  r-GH  Vitamina D, si déficit. Calcitriol, si insuficiencia renal. Si osteoporosis, valorar tratamiento específico	Valorar suplementos y consulta e dietética Hasta completar la maduración ósea Descartar hipogonadismo en el paciente puberal. En paciente trasplantado valorar retirada o disminución de corticoides  La hipermutación intrasplática secundaria a GH suele presentarse al inicio del tratamiento (media 3-4 meses). Descartar raquitismo y déficit nutricional de vitamina D
Hipogonadismo	Expi física: maduración sexual y caracteres sexuales secundarios Testosterona, SHBG, LH, FSH + valoración de función tiroidea (ver más arriba) T, LH, FSH	En cada visita  Diagnóstico Control anual	Testosterona transdérmica diaria (si pánico a inyecciones) o Testosterona IM depot (si problemas de cumplimiento)	Periodo puberal hasta la maduración completa Si testosterona baja, con LH y FSH normales: Resonancia magnética hipofisaria
Fertilidad	Seminograma Si embarazo, considerar de alto riesgo	Diagnóstico		La infertilidad es una característica constante en los varones afectados Suspender cisteamina oral durante gestación

*En cualquier situación clínica, se precisa tratamiento con cisteamina oral para mantener los niveles de cistina recomendados <1 nmol hemocistina/mg proteína y cisteamina tópica para eliminar los depósitos corneales.*

*25(OH)D3: 25-hidroxicolecalciferol (calciferol); FSH: Folículoestimulante; GH: Hormona del crecimiento; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; IGF-1: Factor de crecimiento 1 similar a la insulina; IGFBP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina; LH: Luteotropina; PTH: Parathormona; rGH: Hormona del crecimiento recombinante.; SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales; T: testosterona; T4L: Tiroxina libre; TG: Triglicéridos; TSH: Tirotrona*

**Tabla 7.**

**TABLA 8. Recomendaciones para el manejo y seguimiento neurológico del paciente con cistinosis [9]**

Trastorno	Evaluación	Exámenes complementarios	Frecuencia	Tratamiento	Observaciones
Función motora de la musculatura esquelética	Grado de atrofia muscular Progresión de la enfermedad Grado de discapacidad	Escala MRC	Anual	Rehabilitación	Utilizar instrumentos validados
		Determinaciones cuantitativas de la fuerza muscular en las manos (dinamómetro de Jamar, vigorímetro de Martin y Jamar Hydraulic Pinch Gauge) Electromiograma RM muscular Biopsia muscular	Anual Según criterio clínico Según criterio clínico Según criterio clínico		
Función motora oro-facial (lenguaje) y deglutoria	Musculatura facio-bulbar: fuerza y rango del movimiento de labios, lengua, velo del paladar, mandíbula y músculos faciales en la fonación, la articulación, la deglución, la respiración y la expresión	Exploración física dirigida	Anual	Reeducación si se detecten los primeros síntomas de disfagia con el fin de prevenir broncoaspirados	Objetivo: evaluar las diferentes fases de la deglución y el movimiento de un bolo de comida dentro de la cavidad oral y su paso a través del esófago
		Videofluoroscopia	Según criterio clínico		
Función muscular respiratoria	Presencia de disnea, apneas y/o ronquidos durante el sueño, cefaleas matutinas, hipersomnia diurna, pérdida de fuerza en la tos o aumento de anómalo en la expectoración	Espirometría, Saturación de oxígeno Gasometría, Polisomnografía	Anual	Sintomático Fisioterapia respiratoria, soporte ventilatorio (CPAP).	Especialmente en pacientes con trastornos de deglución, riesgo de broncoaspiración o que presenten síntomas de insuficiencia respiratoria neuromuscular
Sistema Nervioso Central	Signos/guía de afectación (cefalea, episodios de pérdida de conocimiento, rendimiento escolar defectuoso, deterioro en funciones cognitivas, alteraciones en la conducta, etc.)	Exploración física dirigida Pruebas neurofisiológicas Neuroimagen	Anual Según criterio clínico Según criterio clínico	Dirigido al trastorno subyacente	Pruebas complementarias si se detectan anomalías.
Alteraciones neurocognitivas	Exploración neuropsicológica	Cuestionarios específicos evaluadores del rendimiento cognitivo global, la atención y las funciones ejecutivas, el lenguaje, la memoria, las funciones perceptivas, visuoespaciales y visuoconstructivas, así como el control motor cognitivo voluntario	Anual	Dirigido al trastorno subyacente	Adaptados a la edad del paciente (niños en etapa escolar y adultos)

**Tabla 8.**

**TABLA 9.** Suplementos y medicaciones habitualmente utilizadas en el tratamiento del paciente con cistinosis [9]

PRINCIPIO ACTIVO	MEDICAMENTO/PRODUCTO	CONTENIDO	
<b>Suplementos alcalinos</b>			
Sódico bicarbonato	Bicarbonato de sosa Torres Muñoz 500mg (30 comp.)	500mg/comp.	EFP
	Bicarbonato de sosa Torres Muñoz 60g; 200g; 750g		EFP
	Bicarbonato sod Serra 180g (polvo)		
	Bicarbonato sod Viviar 210g; 250g; 500g (polvo)		EFP
	Bicarbonato sódico NM 1g; 2g (sobres)		EFP
	Bicarbonato sódico 1M (8,4%) solución oral FM	1g/sobre; 2 g/sobre / 1 mEq/ml	PF / FM
Citrato sódico	Bicitra solución oral FM	1meq Bicarbonato/ml; 1meq	FM
Citrato potásico	Polycitra solución oral FM	2meq Bicarbonato; 1meq	FM
	Polycitra LC con fósforo solución oral FM		FM
<b>Suplementos de potasio</b>			
Potasio ascorbato	Boi-K (20 comp. efervescentes)	10meq K/comp.	EF
	Bok-K Aspártico (20 comp. efervescentes)	25meq K/comp.	EF
Potasio cloruro	Potasion 600mg (60 cápsulas)	8meq K/cápsula	EF
	Potasion 1,32g/5 ml (125ml; 250ml)	1meq K/ml	EF
<b>Suplementos de fósforo</b>			
Fosfato sódico	Solución de fósforo oral o solución de Joulie	1mmol P/ml (30,9mg P/ml)	FM
	Phosphate sandoz 500mg (100 comp)	16,1mmol P/comp (500mg)	EX
	Fosfato sódico monobásico NM (100 sobres)	26mmol P/sobre (800mg)	PF
	Polycitra LC con fósforo solución oral FM	2meq Bicarbonato; 1meq	FM
<b>Otros</b>			
Carnitina	Carnicor 1,5g/5 ml (40 ml solución oral)	300mg/ml carnitina	EF
	Carnicor 1g viales bebibles (10ml)	100mg/ml carnitina	EF
	Secabiol 300mg/ml (40ml solución oral)	300mg/ml carnitina	EF
Indometacina	Artinovo 25 mg (30 cápsulas)	25mg indometacina	EF
	Flogoter 25 mg (40 cápsulas)	25mg indometacina	EF
	Inacid 25 mg (30 cápsulas)	25mg indometacina	EF
	Indonilo 25 mg (24 cápsulas)	25mg indometacina	EF
	Indometacina 2 mg/ml solución oral FM	2mg/ml indometacina	FM

Comp: comprimido; PF: producto parafarmacia; EFP: Especialidad farmacéutica publicitaria; FM: fórmula magistral; EF: especialidad farmacéutica financierable; EX: Especialidad farmacéutica extranjera

Tabla 9.

**TABLA 10.** Formulaciones magistrales habitualmente utilizadas en el tratamiento del paciente con cistinosis [9]

COMPOSICIÓN FÓRMULAS MAGISTRALES LÍQUIDAS	
<b>Bicarbonato sódico 1M (8,4%) solución oral<sup>a</sup></b>	Bicarbonato sódico.....8,4 g Agua destilada estéril (csp).....100 ml
<b>Bicitra solución oral<sup>b</sup></b>	Sodio, citrato 2H <sub>2</sub> O (Tri-).....10 g Ácido cítrico monohidratado.....6,7 g Jarabe simple con conservantes.....50 ml Agua destilada estéril .....40 ml
<b>Polycitra solución oral<sup>b</sup></b>	Potasio, citrato H <sub>2</sub> O (Tri-).....11 g Sodio, citrato 2H <sub>2</sub> O (Tri-).....10 g Ácido cítrico monohidrato.....6,7 g Jarabe simple con conservantes.....50 ml Agua destilada estéril .....38 ml
<b>Polycitra LC con fósforo solución oral<sup>c</sup></b>	Sodio hidrogenofosfato-12 .....1,4 g Ácido fosfórico 85%.....1,4 ml Aigua destilada estéril.....32 ml Potasio, citrato H <sub>2</sub> O.....11 g Sodio, citrato.....10 g Ácido cítrico monohidrato.....6,7 g Jarabe simple (csp).....100 ml Esencia de naranjas dulces.....1 gts
<b>Indometacina 2 mg/ml solución oral<sup>d,e,f,g</sup></b>	Indometacina.....0,2 g Alcohol etílico.....0,7 ml Agua destilada estéril.....0,3 ml Jarabe simple+ Nipagin/nipazol.....100 ml
<b>Fosfatos solución oral (Solución de Joulie)<sup>b</sup></b>	Ácido orto-fosfórico 85%.....5,45 g Fosfato disódico 12 H <sub>2</sub> O (di).....18,72 g Agua destilada estéril (csp) .....100 ml
<b>Cisteamina 0,55% Colirio<sup>h</sup></b>	Benzalconio cloruro.....0,045 g Sodio cloruro 0,9%.....225 ml Cisteamina clorhidrato.....1,2375 g

- a. Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 3rd Ed. American Pharmacists Association, Washington DC; 2005:388-389.  
 b. The United States Pharmacopeial convention. USP-Pharmacists' Pharmacopeia, 2nd Ed., Rockville MD; 2008.  
 c. Hospital Sant Joan de Déu, Servicio de Farmacia, Barcelona, 2014.  
 d. DasGupta V et al. Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrynic acid, indomethacin, methylodopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. Am J Hosp Pharm 1978;35:1382-1385.  
 e. Martindale. The complete Drug Reference, 33 Ed. Pharmaceuticals Press. Massachusetts. 2002;45.1.  
 f. Atienza M, Vila MN. Formulación magistral en pediatría. 1ª Ed: Edika Med SL. Barcelona, 2005;118.  
 g. The Hospital Sick Children, Department of Pharmacy, Toronto, 2000.  
 h. Gahl WA, Kuehl EM, Iw ata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI et al. Corneal crystals in nephropathic cistinosis: natural history and treatment. with cysteamineeyedrops. Mol Genet Metab. 2000;71:100-120.

Tabla 10.

## IMÁGENES

**FIGURA 1.** Manifestaciones clínicas de la cistinosis en pacientes no tratados con cisteamina. RN: recién nacido, ERC: enfermedad renal crónica, ERCT: enfermedad renal crónica terminal, TRS: tratamiento renal sustitutivo [9]

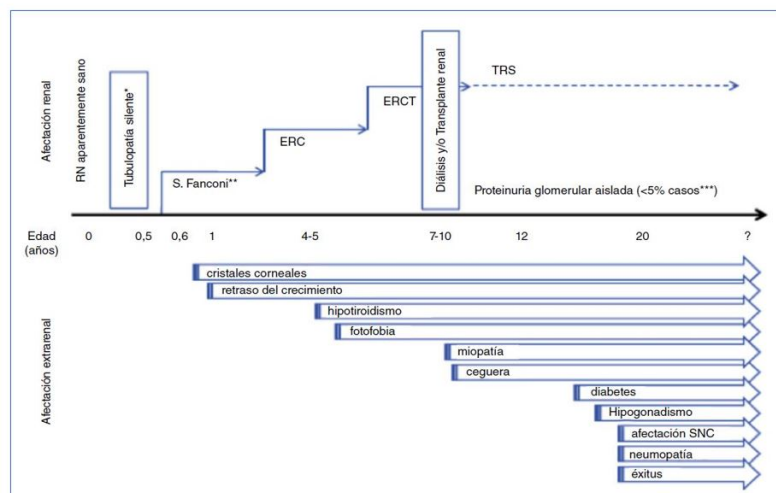


Figura 1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New Engl J Med.* 2002; 347; 111-121. [PubMed]
2. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Apr 22;11:47. doi: 10.1186/s13023-016-0426-y. PMID: 27102039; PMCID: PMC4841061 [PubMed]
3. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Feb;13(2):115-131. doi: 10.1038/nrneph.2016.182. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27990015; PMCID: PMC5657490 [PubMed]
4. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(6): 863-878. [PubMed]
5. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(10):2485-2491. [PubMed]
6. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012; 81: 179-189. [PubMed]
7. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer 4, Vara J, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 (0): 1-6. [PubMed]
8. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Apr;34(4):571-578. doi: 10.1007/s00467-017-3856-4. Epub 2017 Dec 19. PMID:

29260317; PMCID: PMC6394685. [Pubmed]

9. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, Lara Monteczuma E, Leyes P, Martín-Begué N, Oppenheimer F, Perelló M, Morell GP, Torra R, Santandreu AV, Güell A; Grupo T-CiS.bcn. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*. 2015;35(3):304-21. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.010. PMID: 26523297. [Pubmed]

10. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, Lara E, Leyes P, Martín-Begué N, Perelló M, Pintos-Morell G, Torra R, Torregrosa JV, Torres-Sierra S, Vila-Santandreu A, Güell A; Grupo T-CiS.bcn. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrologia*. 2016 Nov-Dec;36(6):616-630. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.012. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27595514.. [Pubmed]

11. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int*. 2011; 80(7): 704-707. [Pubmed]

12. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat. Genet*. 1998; 18: 319-324. [Pubmed]

13. Anikster Y, Lucero C, Touchman JW et al. Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (CTNS). *Mol Genet Metab*. 1999; 66 (2): 111-116. [Pubmed]

14. J Macías\_Vidal, M Rodés, JM Hernández-Pérez, MA Vilaseca, MJ Coll. 2009. Analysis of the CTNS gene in 32 cystinosis patients from Spain. *Clin. Genet* 2009; 76: 486-489. [Pubmed]

15. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15: 50-56. [Pubmed]

16. Park MA, Thoene JG. Potential role of apoptosis in development of the cystinotic phenotype. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 441-446. [Pubmed]

17. Levtchenko E, de Graaf-Hess A, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Altered status of glutathione and its metabolites in cystinotic cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1828-1832. [Pubmed]

18. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1987; 316(16): 971-977. [Pubmed]

19. Prencipe G, Caiello I, Cherqui S, Whisenant T, Petrini S et al. Inflammasome Activation by Cystine Crystals: Implications for the Pathogenesis of Cystinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun; 25(6): 1163-1169. [Pubmed]

20. Wilmer MJ, Emma F, Levtchenko EN. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299(5): F905-916 [Pubmed]

21. Chevalier RL. The proximal tubule in cystinosis : fight or flight? *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(6): 1131-1132. [Pubmed]

22. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, Midgley JP, Ottolenghi C, Servais A, Soliman NA, Thoene JG, Levtchenko EN; Conference Participants. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016 Jun;89(6):1192-203. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.033. PMID: 27181776. [Pubmed]

23. Nesterova G and Gahl WA. Cystinosis. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2001 Mar 22 [updated 2017 Dec 7  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301574/> [PubMed]
24. Pintos-Morell G. 2011. Cistinosis Nefropática. *Nefrología. Sup Ext* 2011; 2(1): 80-87. [PubMed]
25. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 27-35. [PubMed]
26. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr*. 2004; 145: 555-560. [PubMed]
27. Ariceta G, Rodriguez Soriano J. Síndrome de Fanconi. En: Sanjurjo P, Baldellou A Eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ergon SA, Madrid (Spain), 4ª edición, 2014. ISBN 978-84-15351-96-2. [PubMed]
28. Besouw M1, Cornelissen E, Cassiman D, Kluijtmans L, van den Heuvel L, Levtchenko E. Carnitine Profile and Effect of Supplementation in Children with Renal Fanconi Syndrome due to Cystinosis. *JIMD Rep*. 2014 May 6. [Epub ahead of print] [PubMed]
29. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2010 and 2011. Annual Reports. <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html> (2010-2011, accessed June) 2011 [PubMed]
30. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel L, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 205-215 [PubMed]
31. Gahl W, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 242-250. [PubMed]
32. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care. Cystinosis Research Network. <https://cystinosis.org> [PubMed]
33. United States Renal Data System (USRDS). Annual Report 2013. <http://www.usrds.org> [PubMed]
34. Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: An analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep; 29 Suppl 4: iv1-8. [PubMed]
35. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:2459-2467. [PubMed]
36. 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: 100-120. [PubMed]
37. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986; 104: 706-711. [PubMed]
38. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52: 97-105. [PubMed]
39. Besouw M, Levtchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr*. 2010;

62(3): 307-314. [Pubmed]

40. Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Büscher A, Kemper MJ, Oh J, Billing H, Thumfart J, Stangl G, Baur AC, Föllner M, Feger M, Weber LT, Acham-Roschitz B, Arbeiter K, Tönshoff B, Zivicnjak M, Haffner D. Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):dgaa267. doi: 10.1210/clinem/dgaa267. PMID: 32413117. [Pubmed]

41. Besouw MT, Van Dyck M, Francois I, Van Hoyweghen E, Levtchenko EN. Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(11): 2123-2127. [Pubmed]

42. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(11): 3257-3261. [Pubmed]

43. Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O. European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr.* 2001;138 (6): 880-887. [Pubmed]

44. Zimakas PJ, Sharma AK, Rodd CJ. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 384-390. [Pubmed]

45. Besouw MT, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr.* 2013; 163(3): 754-760. [Pubmed]

46. Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2011; 159(6): 1004-1011. [Pubmed]

47. Machuca-Gayet I, Quinaux T, Bertholet-Thomas A, Gaillard S, Claramunt-Taberner D, Acquaviva-Bourdain C, Bacchetta J. Bone Disease in Nephropathic Cystinosis: Beyond Renal Osteodystrophy. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9):3109. doi: 10.3390/ijms21093109. PMID: 32354056; PMCID: PMC7246679 [Pubmed]

48. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtchenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1880-1883. [Pubmed]

49. Veys KR, D'Hauwers KW, van Dongen AJCM, Janssen MC, Besouw MTP, Goossens E, van den Heuvel LP, Wetzels AAMM, Levtchenko EN. First Successful Conception Induced by a Male Cystinosis Patient. *JIMD Rep.* 2018;38:1-6. doi: 10.1007/8904\_2017\_19. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28405942; PMCID: PMC5874217 [Pubmed]

50. Blakey H, Proudfoot-Jones J, Knox E, Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clin Kidney J.* 2019 Apr 28;12(6):855-858. doi: 10.1093/ckj/sfz047. PMID: 31807299; PMCID: PMC6885685. [Pubmed]

51. Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L, Chen KT, Pezeshkpour GH et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1988; 319(22): 1461-1464. [Pubmed]

52. Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M, Gilliatt RW, Bernardini I et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann Neurol.* 1994; 35(2): 181-188. [Pubmed]

53. Martín-Begué N, Alarcón S, Wolley-Dod C, Lara LE, Madrid Á, Cano P, Del Toro M, Ariceta G. Intracranial Hypertension in Cystinosis Is a Challenge: Experience in a Children's Hospital. *JIMD Rep.* 2017;35:17-22. doi: 10.1007/8904\_2016\_18. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27858370; PMCID: PMC5585107. [Pubmed]



54. Müller M, Baumeier A, Ringelstein EB, Husstedt IW. Long-term tracking of neurological complications of encephalopathy and myopathy in a patient with nephropathic cystinosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2008; 2: 235. [Pubmed]
55. Berger JR, Dillon DA, Young BA, Goldstein SJ, Nelson P. Cystinosis of the brain and spinal cord with associated vasculopathy. *J Neurol Sci.* 2009; 284(1-2): 182-185. [Pubmed]
56. Iyob-Tessema H, Wang CS, Kennedy S, Reyes L, Shin S, Greenbaum LA, Hogan J. Grip Strength in Adults and Children with Cystinosis. *Kidney Int Rep.* 2020 Nov 24;6(2):389-395. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.017. PMID: 33615064; PMCID: PMC7879123. [Pubmed]
57. Sonies BC, Almajid P, Kleta R, Bernardini I, Gahl WA. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine (Baltimore).* 2005 May; 84(3): 137-146. [Pubmed]
58. Levine S, Paparo G. Brain lesions in a case of cystinosis. *Acta Neuropathol.* 1982; 57(2-3):217-220. [Pubmed]
59. Fink JK, Brouwers P, Barton N, Malekzadeh MH, Sato S et al. Neurologic complications in long-standing nephropathic cystinosis. *Arch Neurol.* 1989; 46(5): 543-548. [Pubmed]
60. Vogel DG, Malekzadeh MH, Cornford ME, Schneider JA, Shields WD, Vinters HV. Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1990; 49(6): 591-599. [Pubmed]
61. Gahl WA, Charnas L, Markello TC, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metab Biol.* 1992; 48(3): 275-285. [Pubmed]
62. Marquardt L, Kuramatsu JB, Roesch J, Engelhorn T, Huttner HB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in cystinosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(5): 644-645. [Pubmed]
63. Neutel D, Geraldles R, Pereira P, Gomes da Costa A, Pimentel J, e Melo TP. Recurrent ischemic stroke in an adult with cystinosis: a clinical-pathological case. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(8): e674-675. [Pubmed]
64. Ross DL, Strife CF, Towbin R, Bove KE. Nonabsorptive hydrocephalus associated with nephropathic cystinosis. *Neurology.* 1982; 32(12): 1330-1334. [Pubmed]
65. Broyer M, Tête MJ, Guest G, Berthéléme JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inherit Metab Dis.* 1996; 19(1): 65-75. [Pubmed]
66. Bava S, Theilmann RJ, Sach M, May SJ, Frank LR et al. Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex.* 2010; 46(2): 206-216. [Pubmed]
67. Nichols SL, Press GA, Schneider JA, Trauner DA. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol.* 1990; 6(6): 379-381. [Pubmed]
68. Delgado G, Schatz A, Nichols S, Appelbaum M, Trauner D. Behavioral profiles of children with infantile nephropathic cystinosis. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47(6): 403-407. [Pubmed]
69. Spilkin AM, Ballantyne AO, Trauner DA. Visual and verbal learning in a genetic metabolic disorder. *Neuropsychologia.* 2009 Jul;47(8-9):1883-1892. [Pubmed]
70. Besouw MT, Hulstijn-Dirkmaat GM, van der Rijken RE, Cornelissen EA, van Dael CM et al.

Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33(6): 787-793. [Pubmed]

71. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Executive function in nephropathic cystinosis. *Cogn Behav Neurol.* 2013; 26(1): 14-22. [Pubmed]

72. Viltz L, Trauner DA. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013; 163(2): 489-492. [Pubmed]

73. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr.* 2003; 143(2): 224-230. [Pubmed]

74. Topaloglu R, Keser AG, Gülhan B, Ozaltin F, Demir H, Çiftci T, Demir N, Temucin ÇM, Yuce A, Akhan O. Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jul 29;20(1):242. doi: 10.1186/s12876-020-01385-x. PMID: 32727395; PMCID: PMC7392712. [Pubmed]

75. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science.* 1967; 157: 1321-1322. [Pubmed]

76. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA. An improvement method for heterozygote detection of Cystinosis using polymorphonuclear leucocytes. *Am J Hum Genet.* 1987; 41: 266-275. [Pubmed]

77. García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2013; 46: 271-274. [Pubmed]

78. Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K et al. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab.* 1999; 67: 283-293. [Pubmed]

79. Ars E, Torra R, Oliver A. Diagnóstico molecular de las enfermedades renales hereditarias. *Nefrologia.* 2003; 23 Suppl 1: 2-10. [Pubmed]

80. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod.* 2011 Jan;26(1):14-24 [Pubmed]

81. Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas en España: AIRG-E: [www.airg-e.org](http://www.airg-e.org) [Pubmed]

82. Grupo de pacientes con cistinosis en España: [www.grupocistinosis.org](http://www.grupocistinosis.org) [Pubmed]

83. Red de comunidades de pacientes con enfermedades raras: Rare Connect: <https://www.rareconnect.org/es/community/cistinosis> [Pubmed]

84. Grupo de Expertos en enfermedades raras de la Unión Europea: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/expert\\_group/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm) [Pubmed]

85. The National Kidney Foundation - Kidney disease outcomes quality initiative: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm> nefropática [Pubmed]

86. Kidney disease - Improving global outcomes: [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org) [Pubmed]

87. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C et al. European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrologia.* 2014; 34(3): 293-301.

[Pubmed]

88. Gahl WA, Tietze F, Butler JD, Schulman JD. Cysteamine depletes cystinotic leucocyte granular fractions of cystine by the mechanism of disulphide interchange. *Biochem J.* 1985; 228: 545-550.

[Pubmed]

89. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Ficha Técnica Cystagon® <http://www.aemps.gob.es/> [Pubmed]

90. European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Pubmed]

91. U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/> [Pubmed]

92. European Medicines Agency. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/procysbi-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/procysbi-epar-summary-public_es.pdf) [consultado 26-04-2021]. [Pubmed]

93. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(7): 1112-1120. [Pubmed]

94. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P et al. Quality of Life is Improved and Kidney Function Preserved in Patients with Nephropathic Cystinosis Treated for 2 Years with Delayed-Release Cysteamine Bitartrate. *J Pediatr.* 2014; 165(3): 528-533. [Pubmed]

95. Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 929456. [Pubmed]

96. Reznik VM, Adamson M, Adelman RD, Murphy JL, Gahl WA et al. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *J Pediatr.* 1991; 119: 491-493. [Pubmed]

97. Belldina EB, Mei Y Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *J Clin Pharmacol.* 2003; 56(5): 520-525. [Pubmed]

98. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr.* 2003; 143(2): 224-230. [Pubmed]

99. Besouw M, Levtchenko EN. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26 (4): 639-640. [Pubmed]

100. Beckman DA, Mullin JJ, Assadi FK. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: effects on embryo-fetal development. *Teratology.* 1998; 58:96-102. [Pubmed]

101. Kaiser-kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 689-693. [Pubmed]

102. Dureau P, Broyer M, Dufier JL. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003; 40 (3): 142-146. [Pubmed]

103. Labbe, P. Niaudet, C. Loirat, et al., In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology.* 2009; 116(5): 870-876. [Pubmed]

104. Biswas S, Sornalingam K. The Ocular Status of Cystinosis Patients Receiving a Hospital Pharmacy-Made Preparation of Cysteamine Eye Drops: A Case Series. *Ophthalmol Ther*. 2019 Mar;8(1):125-136. doi: 10.1007/s40123-018-0156-4. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519924; PMCID: PMC6393247. [PubMed]
105. Peeters F, Cassiman C, Van Keer K, Levtchenko E, Veys K, Casteels I. Ophthalmic Outcome in a Belgian Cohort of Cystinosis Patients Treated with a Compounded Preparation of Cysteamine Eye Drops: Retrospective Analysis. *Ophthalmol Ther*. 2019 Dec;8(4):623-633. doi: 10.1007/s40123-019-00216-x. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31560113; PMCID: PMC6858413. [PubMed]
106. Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Mol Genet Metab*. 2014; 111(3):314-320. [PubMed]
107. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cystadrops> [consultado 26-04-2021]. [PubMed]
108. <https://www.fda.gov/Cystadrops> [consultado 26-04-2021]. [PubMed]
109. Liang H, Labbé A, Baudouin C, Plisson C, Giordano V. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jun 27;bjophthalmol-2020-316450. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316450. Epub ahead of print. PMID: 32593979. [PubMed]
110. Linden S, Klank S, Harms E, Grüneberg M, Park JH, Marquardt T. Cystinosis: Therapy adherence and metabolic monitoring in patients treated with immediate-release cysteamine. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jul 13;24:100620. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100620. PMID: 32685378; PMCID: PMC7358454. [PubMed]
111. <https://www.cystinosisresearch.org/cure-cystinosis-international-registry/org> [PubMed]
112. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschênes G, Morin D, Vianey-Saban C, Acquaviva-Bourdain C, Ranchin B, Bacchetta J, Kassai B, Nony P, Bodéan E, Laudy V, Rouges C, Zarrabian S, Subtil F, Mercier C, Cochat P, Bertholet-Thomas A. Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: A unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CrYSTObs. *Pediatr Nephrol*. 2021 Mar;36(3):581-589. doi: 10.1007/s00467-020-04722-0. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32901297. [PubMed]
113. Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, Pape L. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan;32(1):91-97. doi: 10.1007/s00467-016-3438-x. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27350621. [PubMed]
114. Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. (2014) 29: iv87-iv94 doi: 10.1093/ndt/gfu090. [PubMed]
115. Forbes TA, Watson AR, Zurowska A, Shroff R, Bakkaloglu S. et al. European Paediatric Dialysis Working Group. Adherence to transition guidelines in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1617-24. doi: 10.1007/s00467-014-2809-4. Epub 2014 Apr 9. [PubMed]
116. Quittner A, Modi A, Lamanek K, Ievers-Landis C, Rapoff M. Evidence-based Assessment of Adherence to Medical Treatments in Pediatric Psychology. *J Pediatr Psychol*. 2008; 33(9): 916-936; discussion 937-8. Epub 2007 Sep 10. [PubMed]
117. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*. 1999; 21: 1074-1090. [PubMed]

118. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012; 344: e3718. [Pubmed]

119. Haverty T, Wyatt DJ, Porter KM, Leubitz A, Banks K, Goodyer P, Hu MY. Phase 1 Renal Impairment Trial Results Supports Targeted Individualized Dosing of ELX-02 in Patients With Nephropathic Cystinosis. *J Clin Pharmacol*. 2020 Dec 23. doi: 10.1002/jcph.1807. Epub ahead of print. PMID: 33355924. [Pubmed]

120. Kerem E. ELX-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation-related genetic disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Dec;29(12):1347-1354. doi: 10.1080/13543784.2020.1828862. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32972261. [Pubmed]

121. Rocca CJ, Cherqui S. Potential use of stem cells as a therapy for cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):965-973. doi: 10.1007/s00467-018-3974-7. Epub 2018 May 22. PMID: 29789935; PMCID: PMC6250595. [Pubmed]

---