



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Portal de formación  
**POLIQUISTOSIS RENAL  
AUTOSÓMICA DOMINANTE**

ACCEDA AQUÍ

Patrocinado por: Otsuka

CPS-A019UIN 1035

## Cistinosis

Alba Temprado Collado<sup>a</sup>, Gema Ariceta<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

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

Fecha actualización: 01/04/2025

### TEXTO COMPLETO

#### 1. INTRODUCCIÓN

La cistinosis es una enfermedad minoritaria de herencia autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas del gen CTNS, que afecta al transporte de cistina en los lisosomas. Se caracteriza por el depósito progresivo y sistémico de cistina intralisosomal principalmente a nivel renal y ocular [1]. Además, la cistinosis nefropática es la primera causa del síndrome de Fanconi hereditario [2]. Sin tratamiento específico evoluciona a fallo renal a los 10-12 años de edad y afecta progresivamente a todos los órganos, con elevada morbimortalidad [3]. Gracias al diagnóstico precoz, tratamiento con cisteamina y éxito de los programas de trasplante renal (TxR) en niños y adolescentes, la historia natural de esta enfermedad se ha transformado [4]. El tratamiento 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 [5]. En la actualidad hay más

pacientes adultos que pediátricos, y la cistinosis ha trascendido del ámbito pediátrico a la medicina del adulto [6].

## 2. ETIOPATOGENIA

La cistinosis es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CTNS (cromosoma 17p13), que codifica la cistinosina [7], proteína transmembrana del lisosoma con función de cotransportador específico cistina/protón que permite la salida de cistina (dímero del aminoácido cisteína tras un proceso de oxidación) desde el lisosoma al citoplasma celular [1]. En ausencia de cistinosina se produce un depósito progresivo de cistina intralisosomal que constituye el principal marcador diagnóstico, además del estudio genético [3]. La enfermedad tiene una incidencia de 1/100.000-200.000 nacidos y una prevalencia de 1-9/1.000.000. La mutación más común en población occidental es una deleción de 57 Kb que incluye también al gen CARAL que codifica el enzima sedoheptulokinase [8], observándose también en el 34% de la población española [9]. La cistinosis nefropática se suele asociar con dos mutaciones severas o truncantes del gen CTNS, que afectan al promotor, secuencia principal, regiones transmembrana o no-transmembrana, incluyendo pequeñas deleciones/inserciones, o mutaciones de tipo missense o splicing [3].

En el interior del lisosoma, el aminoácido cisteína se oxida y forma cistina, compuesto poco soluble. Se produce un acúmulo de cistina que precipita en forma de cristales en todas las células del organismo, especialmente en tejido renal y ocular [10]. Además del acúmulo de cristales, los defectos del gen CTNS afectan a vías intracelulares, inflamatoria y fibrótica. Aumenta la apoptosis en las células epiteliales del túbulo proximal (PTEC), podocitos y fibroblastos, disminuyen los niveles de ATP y AMPc, y causa disfunción mitocondrial, alterando la autofagia y el anabolismo [7] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25]. Junto con los efectos deletéreos secundarios del depósito de cristales, estos mecanismos contribuyen a la patogenia de la cistinosis.

## 3. FORMAS CLÍNICAS

La cistinosis es una enfermedad multisistémica [17], siendo el riñón y el ojo los primeros órganos afectados. Se han descrito tres formas clínicas: cistinosis nefropática infantil (OMIM#219800) es el subtipo más grave, de aparición precoz; cistinosis nefropática juvenil (OMIM #219900) que es un subtipo menos severo, de debut juvenil o tardío, de severidad intermedia y la cistinosis no-nefropática o del adulto (OMIM#219750), con afectación ocular exclusiva [19]. 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; representa el < 5% del total de afectos. En algunos pacientes la afectación ocular puede preceder en años a la afectación renal [20].

#### 4. AFECTACIÓN RENAL Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi severo se considera el cuadro clínico al debut de la enfermedad con progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC) (Figura 1). Se suele manifestar en el segundo semestre de vida, tras un intervalo libre de síntomas [1]. 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 [21]. La cistinosis representa la causa más frecuente de síndrome de Fanconi de etiología genética [19] y debe ser considerada en primer lugar en el diagnóstico diferencial en lactantes. No obstante, se han descrito casos de pacientes con cistinosis con cuadros atípicos de tubulopatía distal, tales como diabetes insípida nefrogénica o síndrome de Bartter. Por tanto, ante cualquier tubulopatía compleja, sobre todo si existe afectación del crecimiento y/o anorexia debemos considerar la cistinosis [3]. Dada la severidad del cuadro requiere de un riguroso tratamiento que debe ser iniciado de modo inmediato [24] (Tabla 1).

#### Enfermedad Renal Crónica

A partir de los dos años, sin 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]. En consecuencia, la edad media de aparición de fallo renal es 9,2 años. En las series contemporáneas que incluyen pacientes tratados precozmente con cisteamina, se observa un retraso en la progresión de ERC, comenzando el Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) alrededor de los 13 años [4], incluso existe un porcentaje creciente que no ha iniciado TRS después de la adolescencia [6].

Existen formas de cistinosis atenuada o de debut tardío que se manifiestan en la adolescencia o en adultos jóvenes como enfermedad glomerular y proteinuria sin síndrome de Fanconi, aunque ocasionalmente con datos sugestivos de tubulopatía proximal. Habitualmente, los pacientes presentan manifestaciones oculares paucisintomáticas [20] (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 [2] [11]. No obstante, estos hallazgos histológicos pueden ayudar a identificar pacientes con cistinosis juvenil con proteinuria no nefrótica.

#### Diálisis (Tabla 2)

Idealmente el TxR es la técnica de elección si bien la limitación de órganos o el diagnóstico tardío condiciona el inicio de diálisis. Según 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 anticipado (35,1%) y hemodiálisis (17,9%) respectivamente [4].

A diferencia de otras enfermedades renales, el síndrome de Fanconi puede persistir tras el inicio de diálisis. Como consecuencia de esto, no suelen precisar restricción en la ingesta hídrica ni uso de quelantes de fósforo. Recientemente se ha descrito que los pacientes con cistinosis y ERC avanzada presentan unos niveles de FGF23 y PTH significativamente inferiores a pacientes con ERC de otra etiología, posiblemente por una afectación ósea primaria característica [26].

#### Trasplante renal (Tabla 2)

El TxR es la técnica de elección de TRS. Las células del injerto no portan el defecto lisosomal y por ello la enfermedad no recurre en el órgano trasplantado [16].

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 [6] [27]. Se sugiere realizar un TxR anticipado, sobre todo cuando exista un donante vivo disponible [27]. Así, la indicación de TxR se establece cuando el FG es < 20ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, algo más precoz que en otras patologías renales [3].

Los datos del Registro Europeo (ESPN/ERA-EDTA Registry) muestran un 35,1% de trasplantes anticipados. Del global de pacientes con cistinosis en TRS, un 85% estaban trasplantados. Respecto al tipo de donante, en Europa el 48,9% recibieron un TxR de donante vivo [4].

Es de destacar que la duración del injerto renal funcional en los pacientes con cistinosis es superior que el observado en otras etiologías de enfermedad renal [4].

La indicación de nefrectomía unilateral o bilateral previa al trasplante puede considerarse en pacientes con poliuria severa, si bien no existe un consenso al respecto y tampoco está bien definido el momento de realizarlo (previo, durante la cirugía del trasplante o después de éste) [28] [29] [30].

## 5. AFECTACIÓN EXTRARRENAL

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 (Figura 1):

### Afectación ocular

La afectación ocular es universal. La presencia de cristales de cistina en la córnea es una de las manifestaciones más precoces y criterio diagnóstico de esta enfermedad [3] [31]. Los cristales están ausentes al nacimiento, pero pueden observarse a los pocos meses de vida [3]. Inicialmente se depositan en las capas superficiales de la córnea periférica, pero progresivamente afectan a todas las capas y extensión de la córnea. Su consecuencia es la fotofobia, que puede ser 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 severa, se ha descrito depósito de calcio en la membrana de Bowman o queratopatía en banda [32]. Estos cristales también se depositan en otras estructuras oculares (conjuntiva, cámara anterior, iris, cuerpo ciliar, coroides y retina) [33]. Por otro lado, se observa disminución de la producción de lágrimas y ojo seco, y manifestaciones neuro-oftalmológicas (papiledema y oftalmoplejía) secundarias al aumento de la presión intracraneal [27]. En las formas tardías de la enfermedad la presencia de cristales puede no ser detectada hasta la edad adulta [20].

### Crecimiento y desarrollo. Enfermedad mineral-ósea

El retraso de crecimiento es un síntoma clásico y suele ser motivo de consulta precoz [34]. Estos pacientes presentan hasta 11 veces más riesgo de deformidades óseas, cirugía ortopédica y talla baja [1]. La etiología es multifactorial relacionándose con la severidad del síndrome de Fanconi, frecuentemente con hipofosfatemia, hipocalcemia y disminución de hormona paratiroidea. La concurrencia de acidosis metabólica, desnutrición, pérdidas digestivas y renales aumentadas y la ERC conducen a un déficit de crecimiento, en el que se observa una mineralización alterada y aumento en la reabsorción ósea [26] [35].

Históricamente, los pacientes con cistinosis nefropática mal controlados alcanzaban menor estatura [34], con una talla adulta promedio de 144 cm y un peso de 45 kg, 25 cm y 25 kg por debajo de la media [27]. Con un mejor control terapéutico, se observa menor retraso estatural [5]. A pesar de ello, un 44% de los pacientes en diálisis y un 27% de los trasplantados siguen teniendo talla baja y aspecto grácil [4]. La administración temprana de GH mejora la talla, aunque la respuesta es menor que en otros tipos de ERC. La GH es esencial por su efecto anabólico y sobre el crecimiento [26] [36].

Se desarrolla una enfermedad ósea metabólica característica multifactorial no sólo por el depósito

de cristales de cistina en el hueso, mineralización deficiente, raquitismo de origen renal [19], la ERC per se [37] y al déficit de cobre (posiblemente secundario al síndrome de Fanconi de larga duración), sino por la propia afectación ósea de la cistinosis [38]. Por ello es frecuente detectar osteopenia, especialmente en trasplantados, también en relación con otras alteraciones endocrinas y con el tratamiento [18]. En algunos casos se detecta fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas [25] [39].

#### 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 con cisteamina [1]. El hipotiroidismo primario es la complicación más frecuente [27], de curso progresivo y requiere tratamiento crónico con levotiroxina [3]. La diabetes mellitus se caracteriza por una alteración progresiva de la secreción de insulina [40], con inmunología negativa y requiere tratamiento con insulina [1]. Se observa en pacientes trasplantados que reciben corticosteroides [18]. Es importante tratar el hipogonadismo hipergonadotrófico que se observa en los varones afectos. Así mismo es frecuente la diabetes mellitus en el paciente adulto [1] [6].

#### Afectación cardiovascular

La aparición de dislipemia y calcificación vascular por la propia cistinosis y por la ERC per se, aumentan del riesgo cardiovascular [1] [18] [25]. Un 42% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial postrasplante. También se han descrito aneurismas aórticos y afectación de vasos coronarios, así como cuadros de miocardiopatía asociados al depósito de cristales de cistina en miocardio [25] [30]. En pacientes adultos se recomienda el despistaje de cardiopatía isquémica [27].

#### Afectación neurológica

Pueden presentar una miopatía progresiva [27], de predominio distal de inicio en manos; objetivándose pérdida de masa muscular con posterior afectación de la capacidad ventilatoria y dificultades en la deglución. Algunos autores atribuyen la debilidad muscular al déficit de carnitina [23].

La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) [27] sobre todo en pacientes con tratamiento subóptimo con cisteamina puede ser:

1. De presentación aguda: cefaleas, epilepsia, ictus, encefalopatía. [41] [42] [43]
2. 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 [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50]

## Afectación gastrointestinal y hepática

Las náuseas, los vómitos, el dolor epigástrico y la anorexia son frecuentes debidos al aumento de la secreción de gastrina asociado al uso de cisteamina, antiácidos y bloqueadores de los receptores H2. Puede producirse reflujo gastroesofágico, dificultades mecánicas para tragar, retraso en el vaciado gástrico, alteración de la motilidad intestinal, pseudo-obstrucción intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal. A nivel hepático, puede observarse hepatomegalia, hipertensión portal no cirrótica con hiperesplenismo, colestasis e hipercolesterolemia [25] [51] [52].

## Afectación hematológica

La anemia es de origen multifactorial (déficit nutricional, alteración hormonal, hiperesplenismo, inflamación y asociada a la ERC). Se pueden encontrar depósitos de cristales de cistina en la médula ósea que pueden provocar citopenias [25] [53]. Se ha descrito casos de coagulopatía asociada a la disfunción plaquetaria [17] [25] [53].

## Afectación dermatológica

Puede observarse hipopigmentación de la piel y el pelo debido a una melanogénesis alterada, así como alteración de la sudoración e intolerancia al calor [3] [25] [27].

## 6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cistinosis se establece mediante el diagnóstico clínico y se confirma con el diagnóstico bioquímico y molecular.

### Diagnóstico clínico

Los signos guía son el síndrome de Fanconi severo de aparición precoz (retraso del crecimiento, náuseas, vómitos, poliuria-polidipsia, deshidratación y/o raquitismo) y la detección de cristales corneales [20] [25]. En pacientes con formas menos severas, se observa fallo renal y proteinuria. Ocasionalmente la visualización de cristales en córnea, que es patognomónica de la enfermedad, en pacientes adultos con ERC de causa no filiada conduce al diagnóstico [20]. La utilidad de la biopsia renal es limitada, pero puede ser de utilidad en presentaciones atípicas [1] [30] [54], siendo el diagnóstico genético de elección ante una sospecha clínica [1].

### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico general consiste en la detección de trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base y eventualmente de la función renal, característicos del síndrome de Fanconi

[1] [17] [27].

El diagnóstico específico consiste en la detección de niveles elevados de cistina intraleucocitaria en leucocitos totales (CiS IL) [55]. 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 una técnica más sensible [25] [56] [57]. Los valores de referencia son:

- \* Individuo sano 0,5 tienen significación diagnóstica y se recomienda repetir la determinación)
- \* Individuo afecto sin tratamiento >1 nmol hemicistina/mg de proteína (habitualmente > 2)
- \* Individuo tratado con buen control terapéutico 2 nmol hemicistina/mg de 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 recomienda realizar una segunda determinación a los 3-6 meses de la primera, cuando esta no sea concluyente [58] (Tabla 3).

#### 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 ~57kb 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 [1] [17] [18]. El diagnóstico genético de cistinosis está disponible en muchos centros (Tabla 3).

#### Screening de cistinosis

El inicio muy precoz de tratamiento con cisteamina retrasa la aparición de complicaciones, incluso previene o aminora el Síndrome de Fanconi, demostrando la utilidad del cribado neonatal [7] [25] [59]. Se ha demostrado que las técnicas de la qPCR (permite detectar la variante patogénica 57-kb en heterocigosis) combinada con la NGS (para confirmar el diagnóstico) puede utilizarse como una herramienta rentable y de alto rendimiento en el cribado neonatal de este tipo de enfermedades [60] [61].

#### 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% [1]. Todos los niños nacidos de un progenitor con cistinosis serán portadores obligados [62]. La probabilidad que tiene una mujer con cistinosis de tener un hijo afecto es muy bajo excepto en familias consanguíneas o poblaciones



endogámicas [1]. El consejo genético incluye la información referente a las asociaciones de pacientes y las estrategias institucionales en enfermedades minoritarias [63] [64] [65] [66] [67] y sobre las técnicas de diagnóstico prenatal y selección de embriones [63] [68]. Las pruebas de diagnóstico prenatal mediante biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis son una opción para las parejas de riesgo [61] [62].

## 7. TRATAMIENTO Tratamiento sintomático de la afectación renal

Los objetivos del tratamiento incluyen el control del síndrome de Fanconi (Tabla 1) y sus complicaciones (Tablas 4) y (Tabla 5) [1] [27] [69].

La prescripción cautelosa de indometacina en niños pequeños con Síndrome de Fanconi grave consigue reducir el volumen urinario, permitiendo mejorar el estado nutricional de los pacientes y su tolerancia a los suplementos y medicaciones que precisan. Su uso es más habitual en algunos países europeos, y potencialmente puede conducir a nefrotoxicidad y molestias gastrointestinales, que pueden aumentar la irritación gástrica causada por la cisteamina, por lo que siempre se recomienda ser prudente con su prescripción [35].

Los IECA/ARA-II hipotéticamente contribuirían a retrasar la progresión de la enfermedad glomerular en la cistinosis, pero también pueden causar hipoperfusión renal en sujetos hipovolémicos, por lo que su prescripción debe indicarse con máxima cautela en estos pacientes que suelen ser poliúricos y con frecuencia no toleran estos fármacos [35].

El tratamiento de la ERC seguirá las guías internacionales [70] [71] [72]. En los pacientes trasplantados se recomienda minimizar o evitar los corticoides por la afectación ósea y muscular [18].

### Tratamiento específico con cisteamina (Tabla 6) A. Cisteamina oral

El único tratamiento específico es la cisteamina oral, que es un quelante de cistina. 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 respectivamente a través del transportador de cisteína y del transportador lisina/arginina (PQLC2). La cisteamina ha demostrado de modo indudable su capacidad quelante reduciendo el contenido de cistina de las células, mejorando significativamente el pronóstico de los pacientes [5] [27] [73].

La primera fórmula farmacológica de cisteamina 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 [5] [74] [75] [76]. 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 [75] [77] [78]. La (Tabla 6), resume la posología y modo de administración de la cisteamina oral. La dosis se calcula con relación a la superficie corporal y 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 (dolor óseo, mialgia, estrías y angioendoteliomatosis) [5].

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios frecuentes de la cisteamina oral son la halitosis producida por los metabolitos de degradación que contienen compuestos sulfúricos volátiles y el mal olor corporal [5] [79], que contribuyen a una pobre adherencia en adolescente y adultos [80]. Otros efectos son la aparición de rash, hipertermia, letargia, neutropenia, convulsiones, y molestias gastrointestinales [52], que pueden aminorarse iniciando el tratamiento de modo gradual [5]. Se ha descrito cuatro casos de colonopatía fibrosante que se asocian al ácido metacrílico (Eudragit L 30D-55), componente del recubrimiento entérico en la cisteamina de liberación retardada [81] [82] [83]. Se ha descrito también un caso encefalopatía aguda y tetraparesis espástica por toxicidad con cisteamina en relación con un déficit de cobre y que se resolvió reduciendo la dosis de cisteamina [84].

### **Tratamiento 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 precisa ajuste de dosis por insuficiencia renal, sino que la dosis prescrita se debe ajustar a la cuantificación de los niveles de CiS IL. El trasplante cura las manifestaciones renales de la cistinosis, pero el paciente debe continuar recibiendo cisteamina para la prevención y el tratamiento de la enfermedad sistémica.

**Embarazo:** El tratamiento con cisteamina debe ser interrumpido por su potencial teratogénico [5].

### **Beneficios terapéuticos**

La cisteamina oral debe introducirse desde el momento del diagnóstico y mantenerse de por vida. Cuando la adherencia es consistente, la cisteamina es capaz de deplecionar hasta un 95% los depósitos celulares de cistina [45]. La reducción de estos depósitos se correlaciona con la gravedad de la cistinosis [5] [27] [30]. Se ha demostrado que la cisteamina prolonga la vida del paciente, retrasa la progresión de la enfermedad renal y el inicio TRS. Así mismo, disminuye la severidad y frecuencia de las manifestaciones extrarrenales [1] [5] [27] [85]. 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 [5] [27] [61] [85] [86]. Más allá, el inicio del tratamiento con cisteamina antes de los 2 meses de

edad ofrece aún mejores resultados observando así una presentación clínica más leve, adecuado crecimiento, preservando la función renal y evitando el síndrome de Fanconi grave y la necesidad de suplementación [21] [35] [59] [87].

### **Transición de cisteamina de liberación inmediata a prolongada**

La cisteamina de liberación prolongada es igual de eficaz (manteniendo un FG y niveles de cistina estables) y ha demostrado varios beneficios como menor tasa de efectos secundarios (olor corporal, halitosis y efectos gastrointestinales), mejora del crecimiento, reducción significativa de los días de hospitalización, favorece la adherencia y mejora la calidad de vida gracias a la dosificación [88] [89] [90].

#### **B. Cisteamina tópica (gotas oftálmicas)**

El tratamiento específico de la afectación ocular requiere, además de la cisteamina oral, la administración de cisteamina tópica en forma de gotas oftalmológicas [31] [32] [39].

La cisteamina tópica se utiliza para tratar los depósitos en la córnea, ya que es una estructura avascular [31] [32] [91] [92] [93]. La prescripción recomendada se indica en la (Tabla 6).

Las fórmulas acuosas tradicionales son difíciles de aplicar [94] [95], especialmente en niños, por lo que se han desarrollado formulaciones viscosas para mejorar la adherencia y reducir la frecuencia de instilaciones [96]. Cystadrops® (cysteamine ophthalmic solution 0.37%) fue aprobado en 2017 por la EMA y en 2020 por la FDA [97] [98], mostrando mejoras en la fotofobia y reducción de depósitos tras 3 meses de tratamiento [99].

Para las estructuras oculares no corneales, la cisteamina oral es efectiva y reduce la incidencia de retinopatía. La adherencia al tratamiento oral es clave para evitar la pérdida de visión [27] [31] [32] [39].

#### **Monitorización del tratamiento**

En la práctica clínica la monitorización reside en la cuantificación de los niveles de CiS IL en leucocitos totales [55] [56] [57]. Se considera que un nivel  $\leq 1$  nmol hemicistina/mg de proteína es indicativo de buen control, aunque es difícil de conseguir. Si la determinación se realiza en granulocitos, el nivel indicativo de buen control terapéutico es  $>2$  nmol hemicistina/mg de proteína [5]. Los requerimientos para la determinación de CiS IL se muestran en la (Tabla 6).

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 cada 6 meses. Así mismo, de modo individualizado, se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas

situaciones de cambios clínicos (al inicio de diálisis y TxR) [5] [100].

#### Adherencia al tratamiento

Una mala adherencia al tratamiento implica peor pronóstico con mayor progresión de enfermedad renal y extrarrenal [1] [4] [5] [27].

La monitorización de niveles de CiS IL permite detectar a los pacientes no cumplidores [55] [57]. La adherencia es mayor en niños y disminuye en adolescentes y adultos [5] [27] [80].

Los factores de riesgo de no adherencia incluyen: pauta estricta, problemas de tolerancia, efectos secundarios y la polifarmacia. Otros factores son el conocimiento limitado sobre la enfermedad, la falta de motivación, una transición inadecuada a servicios de adultos y el impacto en la calidad de vida [5] [69] [80] [101].

Se están desarrollando dispositivos electrónicos para mejorar la adherencia [102], y se ha observado mayor adherencia con cisteamina oral de liberación retardada [102] [103].

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 (Tabla 7) [104] [105] [106] [107] [108].

#### Futuros tratamientos

Las limitaciones del tratamiento con cisteamina incluyen la falta de respuesta al Síndrome de Fanconi, la ausencia de curación, los efectos adversos y la complejidad del tratamiento indicado de por vida. Recientemente, se están investigando nuevas moléculas y productos biológicos que actúan sobre la disfunción mitocondrial e inflamación, entre otros mecanismos de disfunción celular tubular, para su uso solo o junto con la cisteamina oral.

Algunos potenciales tratamientos son la molécula ELX-02, un análogo de los aminoglucósidos que permite reparar mutaciones non-sense [109] [110] [111], la terapia génica mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas a las que previamente se les ha transferido ex vivo el gen CTNS funcional a través de un lentivirus modificado [112] [113], los inhibidores mTOR [114] o la dieta cetogénica entre otros [115].

## 8. SALUD REPRODUCTIVA, FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

En los varones se produce retraso en la pubertad, hipogonadismo primario y la azoospermia [1] [17] [25] [27]. La espermatogénesis está preservada a nivel testicular en algunos pacientes, lo que ha permitido la paternidad utilizando técnicas de reproducción asistida [25] [114].

En los últimos años, el embarazo se ha convertido en una preocupación importante para las mujeres

adultas con cistinosis [115]. Las pacientes en edad fértil deben recibir asesoramiento previo al embarazo [116] [117]. Una serie europea recoge 12 pacientes con 19 embarazos y como resultados, 13 niños nacidos vivos (68,4% de éxito) mostrando así resultados satisfactorios [115], si bien son embarazos de alto riesgo materno por la presencia de preeclampsia, hipertensión, desproporción pelvicocefálica, diabetes gestacional, debilidad muscular respiratoria, parto pretérmino así como el riesgo desconocido de progresión de la cistinosis al interrumpir la cisteamina, y de mayor riesgo fetal (prematuridad, bajo peso y muerte neonatal) [62] [115] [118] [119]. Por este motivo, los embarazos requieren una planificación multidisciplinar previa a la concepción y un seguimiento prenatal [115]. Se han publicado gestaciones en pacientes con ERC, en diálisis o trasplantadas [115] [116].

Aunque los datos son insuficientes, se ha observado toxicidad reproductiva y efecto teratogénico de la cisteamina en animales [115] [116] [117] [120]. La administración de cisteamina está contraindicada durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, y se recomienda evitarla durante la lactancia [75] [77] [78]. Sin embargo, una reciente publicación ha demostrado que se secretan bajas cantidades de cisteamina en leche materna que probablemente no sean clínicamente significativas [117].

## 9. MANEJO MULTIDISCIPLINAR Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ADULTO

Se estima que en España hay diagnosticados ~60 pacientes con cistinosis, la mayoría adolescentes, adultos y/o trasplantados, atendidos en más de 20 centros hospitalarios diferentes [80]. En el 2013, se creó el grupo multidisciplinar T-CiS.bcn para mejorar la atención integral y la transición de adolescentes a servicios de adultos [69] [101].

Es aconsejable la formación de equipos multidisciplinarios en el tratamiento de los pacientes adultos con cistinosis, dirigidos por un coordinador (frecuentemente, un nefrólogo o especialista en metabolismo), idealmente en centros especializados, que permita la atención integral y coordinación de los aspectos extrarrenales. Además, se sugieren consultar documentos sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento en diferentes etapas de la vida, abordando temas como fertilidad, planificación familiar y bienestar psicológico [121].

Os dejamos varios documentos publicados para consultar:

- Nephropathic Cystinosis Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2016) [17]
- Nephropathic cystinosis: an international consensus document [35]
- Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis [69]

- Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients [121]

### Aspectos psicosociales

Se recomienda evaluación psicológica durante la adolescencia y transición al adulto, debido a la presencia de dificultades (ansiedad, depresión, baja adherencia al tratamiento, aislamiento social y estrés emocional). Los adolescentes y adultos jóvenes presentan riesgo de desarrollar estas complicaciones, por lo que deben someterse a revisiones periódicas y recibir apoyo psicológico y psicosocial. Sugerimos discutir con el paciente y la familia los objetivos a largo plazo para conseguir una vida independiente, mientras se proporciona un apoyo adecuado durante los cuidados pediátricos. El momento de transferencia a la atención de adultos debe ser individualizado, previamente se habrá realizado una preparación psicosocial que permita la adquisición progresiva de independencia y responsabilidad [122]. Las asociaciones de pacientes brindan un apoyo fundamental al paciente y su familia. En España la asociación de pacientes es el grupo cistinosis (<https://www.grupocistinosis.org>) [65]

Otras situaciones con alta demanda de soporte psicológico o social son las situaciones médicas críticas (comunicación del diagnóstico, necesidad de inicio de TRS, pérdida del injerto renal y progresión de clínica extrarrenal) o situaciones vitales/sociales (retos de la adolescencia, inicio de educación profesional e incorporación al mundo laboral, relaciones sociales y de pareja, y planificación familiar) [122].

### 10. CONCEPTOS CLAVE

\* La cistinosis es una enfermedad minoritaria autosómica recesiva.

\* La cistinosis nefropática es la forma más frecuente y se debe sospechar si existe alteración del crecimiento y/o síndrome de Fanconi.

\* El diagnóstico precoz, inicio temprano de cisteamina y la adherencia al tratamiento, condicionan la morbilidad y el pronóstico.

\* Es necesario implementar programas de transición al adulto, con el nefrólogo como coordinador principal debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad.

TABLAS

**TABLA 1: Tratamiento sintomático de la afectación renal de la cistinosis (69)**

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 (1Alfacalcidol, Calcitriol, Paricalcitol, otros) - Hormona de Crecimiento (si está indicado)
Otros	- Carnitina (100 mg/kg/día) - iECAs/ARAs (valorar tolerancia)

Tabla 1.

**Tabla 2. Diagnóstico bioquímico y monitorización de niveles de cistina. Diagnóstico molecular.**

Requerimientos para la determinación de cistina intragranulocitaria (55-57)	
Condiciones de obtención de muestra	- No precisa ayuno - En pacientes tratados con cisteamina oral, la extracción de los - Cisteamina de liberación inmediata: a las <b>6 horas post-dosis cisteamina (inmediatamente antes de la siguiente)</b> - Cisteamina de liberación prolongada: a los <b>30 minutos post-dosis cisteamina</b>
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 Tª ambiente,
RECOMENDACIONES para la monitorización de los niveles de cistina	- Al inicio del tratamiento y mensualmente hasta alcanzar niveles - En pacientes estables: cada 6 meses - Se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas
LABORATORIO de Referencia: Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Err	
<b>Requerimientos para el diagnóstico molecular del gen CTNS (69) (7)(8) (9)</b>	
<b>Estudio mutacional de pacientes y familiares</b>	
Muestra	2-3 mL de sangre en EDTA a Tª ambiente DNA a Tª ambiente
<b>Diagnóstico prenatal</b>	
- 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.	

Tabla 2.

**Tabla 3: Tratamiento específico con cisteamina**

Cisteamina oral (1,5,74-76)		
Tipo de cisteamina	Cisteamina de liberación inmediata	Cisteamina de liberación prolongada
Dosis recomendada diaria Posología según: SC ≤12 a (g/m2/día) o peso en >12 a y/o >50 kg Frecuencia de dosis (estricto)	≤12 años: 1.30 g/m2/día >12 años ó >50 Kg: 2 g/día Dosis diaria dividida en <b>cuatro</b> tomas al día, <b>cada 6 horas</b>	≤12 años: 1.30 g/m2/día >12 años ó >50 Kg: 2 g/día Dosis diaria dividida en <b>dos</b> tomas al día, <b>cada 12 horas</b> estricto
Dosis inicial	Para evitar intolerancias, administrar de 1/4-1/6 de la dosis de 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 para mejorar la tolerabilidad digestiva:	Las cápsulas deben ingerirse enteras sin aplastar. En < 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 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. 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	Las cápsulas deben ingerirse enteras sin aplastar. En < 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 después de la dosis, para prevenir la liberación rápida de cisteamina. 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	
Interacciones medicamentosas	No significativas. Se puede administrar junto a suplementos electrolíticos o minerales, análogos de la vitamina D, tiroxina o inmunosupresores	
Cytedrops*	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 (4 veces al día)	

**Tabla 3.**

**Tabla 4. Medidas para promover la adherencia (69):**

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 5. Recomendaciones para el manejo del paciente con cistinosis en diálisis o trasplante renal (69):**

<b>Recomendaciones en Diálisis</b>
Promover el TxR anticipado como modalidad inicial de TRS 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
<b>Recomendaciones en Trasplante renal</b>
<b>Entrada en lista de espera</b>
Impulsar la realización de TxR anticipado con FG ≤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 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) + 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 Tx 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 cuidado multidisciplinar de la cistinosis

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

**Tabla 5.**



**Tabla 6.** Suplementos y medicaciones habitualmente utilizadas en el tratamiento del paciente con cistinosis (69):

PRINCIPIO ACTIVO	MEDICAMENTO/PRODUCTO	CONTENIDO	
<b>Suplementos alcalinos</b>			
Sodio bicarbonato	Bicarbonato de sosa Torres Muñoz 500mg (30 comp.)	500mg/comp.	EFP
	Bicarbonato de sosa Torres Muñoz 60g; 200g; 750g (polvo)		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. 1meq/ml	PF / FM
Citrato sódico	Bicitra solución oral FM	1meq Bicarbonato/ml; 1meq Na/ml; 0,5mmol citrato/ml	FM
Citrato potásico	Polycitra solución oral FM	2meq Bicarbonato; 1meq Na/ml; 1meq K/ml; 1mmol Citrato/ml	FM
	Polycitra LC con fósforo solución oral FM	2meq Bicarbonato; 1meq Na/ml; 1meq K/ml; 1mmol Citrato/ml; 0,6mmol P/ml	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
Potasio glucoheptonato	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 P/comp.)	EX
	Fosfato sódico monobásico NM (100 sobres)	26mmol P/sobre (800mg P/sobre)	PF
	Polycitra LC con fósforo solución oral FM	2meq Bicarbonato; 1meq Na/ml; 1meq K/ml; 1mmol Citrato/ml; 0,6mmol P/ml	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 financiable; EX: Especialidad farmacéutica extranjera

**Tabla 6.**

**Tabla 7.** Formulaciones magistrales habitualmente utilizadas en el tratamiento del paciente con cistinosis (69)

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 Agua 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/nipasol.....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, Washinton 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. 1ªEd: 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 7.**

## 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 (69)

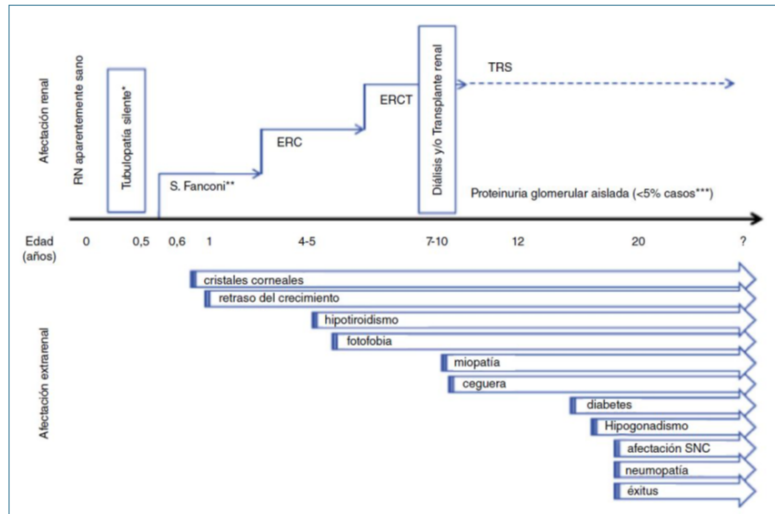


Figura 1.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Feb;13(2):115-31.
3. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):111-21.
4. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F, Laube GF, et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2485-91.
5. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2019 Apr;34(4):571-8.
6. Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012 Jan;81(2):179-89.
7. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet.* 1998 Apr;18(4):319-24.
8. Anikster Y, Lucero C, Touchman JW, Huizing M, McDowell G, Shotelersuk V, et al. Identification and detection of the common 65-kb deletion breakpoint in the nephropathic cystinosis gene (CTNS). *Mol Genet Metab.* 1999 Feb;66(2):111-6.
9. Macías-Vidal J, Rodés M, Hernández-Pérez JM, Vilaseca MA, Coll MJ. Analysis of the CTNS gene in 32 cystinosis patients from Spain. *Clin Genet.* 2009 Nov;76(5):486-9.
10. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2000 Nov;15(12):50-6.

11. Park MA, Thoene JG. Potential role of apoptosis in development of the cystinotic phenotype. *Pediatr Nephrol.* 2005 Apr;20(4):441-6.
12. 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 Sep;20(9):1828-32.
13. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1987 Apr 16;316(16):971-7.
14. Prencipe G, Caiello I, Cherqui S, Whisenant T, Petrini S, Emma F, et al. Inflammasome activation by cystine crystals: implications for the pathogenesis of cystinosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;25(6):1163-9.
15. Wilmer MJ, Emma F, Levtchenko EN. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Nov;299(5):F905-16.
16. Chevalier RL. The proximal tubule in cystinosis: fight or flight *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun;25(6):1131-2.
17. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, et al. 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.
18. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
19. Pintos Morell G. Cistinosis nefropática. *Nefrología.* 2011 May 1;
20. Servais A, Morinière V, Grünfeld J-P, Noël L-H, Goujon J-M, Chadeaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):27-35.
21. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr.* 2004 Oct;145(4):555-60.
22. Ariceta G, Rodriguez Soriano J. Síndrome de Fanconi . In: P. S, A. B, editors. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.* 4a. Madrid (Spain): Ergon SA,; 2014.
23. Besouw M, 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;16:25-30.
24. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2010 and 2011. Annual Reports. [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>
25. Topaloglu R. Extrarenal complications of cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2024 Aug;39(8):2283-92.
26. Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Büscher A, Kemper MJ, Oh J, et al. Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8).
27. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jun;23(6):863-78.
28. Acharya R, Bush R, Johns F, Upadhyay K. Utility of post-transplant native nephrectomy in children with nephropathic cystinosis: A single centre retrospective study. *Nephrology (Carlton).* 2023 Aug;28(8):469-71.
29. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation.*

2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11&103.

30. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26(2):205&15.

31. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1&2):100&20.

32. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986 May;104(5):706&11.

33. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C-C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):97&105.

34. Besouw M, Levtchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr*. 2010 Jun;62(3):307&14.

35. Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int*. 2021 Nov;100(5):1112&23.

36. Zimakas PJA, Sharma AK, Rodd CJ. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2003 Apr;18(4):384&90.

37. Besouw MTP, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F, Cornelissen EA, et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):754&60.

38. Besouw MTP, Bowker R, Dutertre J-P, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr*. 2011 Dec;159(6):1004&11.

39. Infantile Nephropathic Cystinosis & Standards of Care [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://cystinosis.org/publications/infantile-nephropathic-cystinosis-standards-of-care/>

40. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtchenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):1880&3.

41. Berger JR, Dillon DA, Young BA, Goldstein SJ, Nelson P. Cystinosis of the brain and spinal cord with associated vasculopathy. *J Neurol Sci*. 2009 Sep 15;284(1&2):182&5.

42. 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&46.

43. 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 Reports*. 2008 Jul 18;2:235.

44. Vogel DG, Malekzadeh MH, Cornford ME, Schneider JA, Shields WD, Vinters HV. Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1990 Nov;49(6):591&9.

45. 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 Dec;48(3):275&85.

46. Marquardt L, Kuramatsu JB, Roesch J, Engelhorn T, Huttner HB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in cystinosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 May;115(5):644&5.

47. Neutel D, Geraldine 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 Nov;22(8):e674-5.

48. Ross DL, Strife CF, Towbin R, Bove KE. Nonabsorptive hydrocephalus associated with nephropathic cystinosis. *Neurology*. 1982 Dec;32(12):1330-4.
49. Broyer M, Tête MJ, Guest G, Berthélémy JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inher Metab Dis*. 1996;19(1):65-75.
50. Bava S, Theilmann RJ, Sach M, May SJ, Frank LR, Hesselink JR, et al. Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex*. 2010 Feb;46(2):206-16.
51. Topaloglu R, Gültekingil A, Gülhan B, Ozaltin F, Demir H, Çiftci T, et al. Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jul 29;20(1):242.
52. 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 Aug;143(2):224-30.
53. El-Ghamrawy M, Soliman NA. Hematological involvement in nephropathic cystinosis: new insights. *J Rare Dis*. 2024 Sep 2;3(1):27.
54. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 21;147(4):242-50.
55. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science*. 1967 Sep 15;157(3794):1321-2.
56. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet*. 1987 Aug;41(2):266-75.
57. 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 Feb;46(3):271-4.
58. Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K, Lucero C, et al. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1999 Aug;67(4):283-93.
59. Nießl C, Boulesteix A-L, Oh J, Palm K, Schlingmann P, Wygoda S, et al. Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol Genet Metab*. 2022 Aug;136(4):268-73.
60. Fleige T, Burggraf S, Czibere L, Häring J, Glück B, Keitel LM, et al. Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. *Eur J Hum Genet*. 2020 Feb;28(2):193-201.
61. Hohenfellner K, Elenberg E, Ariceta G, Nesterova G, Soliman NA, Topaloglu R. Newborn screening: review of its impact for cystinosis. *Cells*. 2022 Mar 25;11(7).
62. Langman CB, Delos Santos RB, Ghossein C, Atherton AM, Levchenko EN, Servais A. Fertility management in cystinosis: A clinical perspective. *Kidney Int Rep*. 2024 Feb;9(2):214-24.
63. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, et al. 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.
64. Home AIRGE - AIRG-E [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://airg-e.org/>
65. GrupoCistinosis - JUNTOS ES MÁS FÁCIL | GrupoCistinosis - JUNTOS ES MÁS FÁCIL [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.grupocistinosis.org/>
66. RareConnect [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.rareconnect.org/es/community/cistinosis>
67. Grupo de Expertos en enfermedades raras de la Unión Europea [Internet]. [cited 2025 Feb 13].

Available from: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/expert\\_group/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm)

68. R. Torra , E. Ars , A. Oliver. Diagnóstico molecular de las enfermedades renales hereditarias. *Nefrología*. 2003 Feb 1;

69. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis. *Nefrologia*. 2015;35(3):304-311.

70. NKF KDOQI clinical practice guidelines | National Kidney Foundation [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi>

71. KDIGO ¿ KIDNEY DISEASE | IMPROVING GLOBAL OUTCOMES [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://kdigo.org/>

72. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-1807.

73. 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 Jun 15;228(3):545-550.

74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Ficha Técnica Cystagon® [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/>

75. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

76. Dolin G. U.S. food and drug administration. *Pharmaceutical Public Policy*. CRC Press; 2016. p. 105-121.

77. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschênes G, 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 Jul;7(7):1112-1120.

78. Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P, Deschenes G, 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 Sep;165(3):528-33.e1.

79. Belldina EB, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Nov;56(5):520-5.

80. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, et al. Cysteamine (Cystagon®) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Mar;30(3):475-80.

81. Joseph MW, Stein DR, Stein AC. Gastrointestinal challenges in nephropathic cystinosis: clinical perspectives. *Pediatr Nephrol*. 2024 Oct;39(10):2845-60.

82. Fiore D, Sohini V, Mileti E, Fiore N. Fibrosing Colonopathy Presenting in a Patient with Cystinosis. *JPGN Rep*. 2023 Aug;4(3):e321.

83. Kishk OA, Kim I, Cheng C, Summan M, Muñoz MA. Fibrosing colonopathy associated with cysteamine bitartrate delayed-release capsules in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol*. 2024 Aug;39(8):2429-33.

84. Allen C, Armstrong K, Game D, Kinton L. Cysteamine toxicity presenting with acute encephalopathy and spastic tetraparesis. *Pract Neurol*. 2024 Nov 17;24(6):515-8.

85. Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol*. 2011 Oct 13;2011:929456.
86. Reznik VM, Adamson M, Adelman RD, Murphy JL, Gahl WA, Clark KF, et al. Treatment of cystinosis with cysteamine from early infancy. *J Pediatr*. 1991 Sep;119(3):491-3.
87. Hohenfellner K, Nießl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol Genet Metab*. 2022 Aug;136(4):282-8.
88. van Stein C, Klank S, Grüneberg M, Ottolenghi C, Grebe J, Reunert J, et al. A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Sep 14;16(1):387.
89. Ariceta G, Santos F, López Muñoz A, Hermida A, Matoses ML, Ventura A, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in patients with nephropathic cystinosis: from clinical trials to clinical practice. *Clin Kidney J*. 2024 Apr;17(4):sfae049.
90. Bjerre A, Aase SA, Radtke M, Siva C, Gudmundsdottir H, Forsberg B, et al. The effects of transitioning from immediate release to extended release cysteamine therapy in Norwegian patients with nephropathic cystinosis: a retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2023 Nov;38(11):3671-9.
91. 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 May;108(5):689-93.
92. Dureau P, Broyer M, Dufier J-L. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(3):142-6.
93. Labbé A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):870-6.
94. 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):125-36.
95. 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):623-33.
96. Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, 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 Mar;111(3):314-20.
97. Cystadrops | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cystadrops>
98. <https://www.fda.gov/Cystadrops> [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.fda.gov/Cystadrops>
99. 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*. 2021 May;105(5):608-13.
100. Besouw M, Levtchenko E. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2011 Apr;26(4):639-40.
101. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrologia*. 2016 Aug 30;36(6):616-30.

102. Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschênes G, Morin D, Vianey-Saban C, et al. 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):581-9.
103. Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan;32(1):91-7.
104. Forbes TA, Watson AR, Zurowska A, Shroff R, Bakkaloglu S, Vondrak K, et al. Adherence to transition guidelines in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1617-24.
105. Quittner AL, Modi AC, Lemanek KL, Ievers-Landis CE, Rapoff MA. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol*. 2008 Oct;33(9):916-36; discussion 937.
106. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999 Jun;21(6):1074-90; discussion 1073.
107. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012 Jun 1;344:e3718.
108. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-94.
109. 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):1347-54.
110. Leubitz A, Vanhoutte F, Hu M-Y, Porter K, Gordon E, Tencer K, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of ELX-02 in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Aug;10(8):859-69.
111. Haverty T, Wyatt DJ, Porter KM, Leubitz A, Banks K, Goodyer P, et al. Phase 1 Renal Impairment Trial Results Supports Targeted Individualized Dosing of ELX-02 in Patients With Nephropathic Cystinosis. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jul;61(7):923-31.
112. Rocca CJ, Cherqui S. Potential use of stem cells as a therapy for cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):965-73.
113. Cherqui S. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis: From Bench-to-Bedside. *Cells*. 2021 Nov 23;10(12).
114. Veys KR, D'Hauwers KW, van Dongen AJCM, Janssen MC, Besouw MTP, Goossens E, et al. First successful conception induced by a male cystinosis patient. *JIMD Rep*. 2018;38:1-6.
115. Servais A, Janssen MCH, Blakey H, Greco M, Lemoine S, Martin-Moreno PL, et al. Pregnancy in cystinosis patients with chronic kidney disease: A European case series. *J Inherit Metab Dis*. 2022 Sep;45(5):963-8.
116. Robertson G, McCulloch M, Wearne N, Jones E, Barday Z, Blumenthal A, et al. A successful adolescent pregnancy in a patient with cystinosis and CKD not yet on kidney replacement therapy. *Kidney Int Rep*. 2022 Jul;7(7):1711-5.
117. Chan L, Wichart J, Kiang T, Khurana R, Gangoiti JA, Barshop BA, et al. Pregnancy and breastfeeding in nephropathic cystinosis with native kidneys. *Kidney Int Rep*. 2022 Jul;7(7):1716-9.
118. Gahl WA, Dalakas MC, Charnas L, Chen KT, Pezeshkpour GH, Kuwabara T, et al. Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1988 Dec 1;319(22):1461-4.
119. Blakey H, Proudfoot-Jones J, Knox E, Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clin Kidney J*.



2019 Dec;12(6):855-8.

120. Beckman DA, Mullin JJ, Assadi FK. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: effects on embryo-fetal development. *Teratology*. 1998;58(3-4):96-102.

121. Levtschenko E, Servais A, Hulton SA, Ariceta G, Emma F, Game DS, et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clin Kidney J*. 2022 Sep;15(9):1675-84.

122. Stabouli S, Sommer A, Kraft S, Schweer K, Bethe D, Bertholet-Thomas A, et al. Addressing the psychosocial aspects of transition to adult care in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2024 Oct;39(10):2861-74.

---