

## Cistinosis: acumulación de cistina por defecto de transporte translisosomal

Guillem Pintos Morell

Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona. España.

La cistinosis es un error congénito del metabolismo de baja incidencia (1:100.000-200.000), de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por una acumulación lisosomal de cistina debido a un defecto en el transportador específico<sup>1</sup>. La acumulación intralisosomal de cistina determina una disfunción celular, defecto de producción energética, alteración del metabolismo oxidativo y posterior destrucción tisular lentamente progresiva<sup>2</sup>. Es una enfermedad con afección multisistémica, siendo lo más conocido la disfunción tubular tipo síndrome de Fanconi, con evolución espontánea hacia la insuficiencia renal terminal alrededor de los 10 años, en la forma infantil nefropática<sup>3</sup>. La evolución clínica es variable: desde formas benignas a cuadros de afección neurológica central, pasando por aquellos con una clínica de gravedad intermedia<sup>4,5</sup>. Las principales manifestaciones clínicas de la cistinosis consisten en: tubulopatía proximal con episodios de deshidratación, poliuria, hipopotasemia, acidosis tubular renal, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, talla baja, raquitismo, afección ocular (fotofobia, queratitis por cristales de cistina, retinopatía), hepatopatía con hipertensión portal, diabetes mellitus, atrofia cerebral y miopatía. Es una enfermedad genética en la que se ha logrado identificar el gen responsable (*CTNS*) y la proteína codificada por dicho gen, la cistinosina<sup>6</sup>, proteína de 367 aminoácidos con 7 dominios transmembrana.

Ahora queda por conocer con detalle el mecanismo de acción de la cistinosina y poder explorar, con la ayuda de modelos experimentales, de qué manera el defecto en el transporte lisosomal de cistina conduce al desarrollo de una tubulopatía proximal compleja, tipo Fanconi, y a las alteraciones multiorgánicas progresivas que caracterizan a la enfermedad<sup>7</sup>. Ya en 1985 describimos importantes trastornos celulares, sobre todo en relación con una alteración del metabolismo oxidativo en las células cistinóticas, lo cual podría estar directamente relacionado con el daño tisular progresivo<sup>8</sup>.

El diagnóstico definitivo de cistinosis se basa en la demostración de unas concentraciones elevadas de cistina intracelular, generalmente en leucocitos de sangre periférica, o de manera más precisa en la población aislada de polimorfonucleares separados mediante gradientes de dextrano<sup>9</sup>. Los métodos utilizados para la determinación de cistina son variables y de diversa sensibilidad, desde la cromatografía de intercambio iónico a la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)<sup>10</sup> o los métodos isotópicos con <sup>35</sup>S, o utilizando la proteína específica de unión a la cistina y dilución isotópica<sup>11</sup>. La determinación de heterocigotos y de formas intermedias de cistinosis requiere la utilización de métodos

muy sensibles y, además, la separación de la población celular polimorfonuclear, que es más rica en lisosomas que la población general de los leucocitos circulantes.

El artículo de Martínez Llamas et al<sup>12</sup> publicado en este número de MEDICINA CLÍNICA describe la adaptación de un método bioquímico, la HPLC, para la determinación de pequeñas cantidades de cistina intracelular, utilizando la población celular polimorfonuclear, lo que permite el diagnóstico de una forma intermedia de cistinosis. La discreta elevación de la cistina intraleucocitaria viene además refrendada por el estudio molecular que permite la identificación de una mutación familiar en el gen *CTNS*, presente en los heterocigotos (cistina en el rango de portadores sanos), y en el paciente con manifestaciones clínicas de la forma intermedia y cistina en intervalo patológico.

Se conocen más de 50 mutaciones del gen *CTNS*, aunque aproximadamente el 50% de los pacientes del centro-norte europeo presentan una delección 57257 bp que elimina los primeros 9 exones del gen. Se espera que vayan apareciendo nuevas mutaciones, con carácter privado, con lo que es posible que en una determinada cantidad de pacientes no se llegue a detectar las 2 mutaciones. Es en estos casos en los que la determinación de la cistina intracelular es estrictamente necesaria para el diagnóstico.

La cistinosis presenta una posibilidad de tratamiento mediante un mecanismo original. Realizando un tratamiento con cisteamina, ésta penetra en el interior del lisosoma y convierte la cistina acumulada en otro producto, el disulfuro mixto de cisteína y cisteamina, que es reconocido por otro transportador lisosomal<sup>13</sup>. De esta manera, podemos disminuir la concentración de cistina intralisosomal, lo que está en relación con el ententamiento importante de la progresión de la afección renal<sup>14</sup>, la mejoría de los síntomas oculares, cuando se trata con colirio de cisteamina<sup>15</sup> y probablemente se consiga evitar la aparición de lesión progresiva multiorgánica. En esta fase de tratamiento es muy útil la monitorización de la efectividad terapéutica, lo que se puede conseguir utilizando una técnica como la que describen Martínez Llamas et al<sup>12</sup>, que permite la determinación de pequeñas cantidades de cistina intraleucocitaria y, de esta manera, poder ajustar las dosis de cisteamina para mantener unas concentraciones de cistina intracelular por debajo de 1 nmol/mg proteína<sup>16</sup>.

Aunque el cumplimiento terapéutico con la toma de cisteamina desde los primeros meses de vida no es tarea fácil, hay que tener presente que el tratamiento con cisteamina de forma temprana y efectiva podría evitar el desarrollo de la enfermedad o, al menos, retrasar de manera significativa la aparición de los síntomas<sup>17</sup>. Es por ello de gran importancia la monitorización de las concentraciones de cistina intracelular con técnicas muy sensibles, lo que nos permitirá ajustar las dosis de cisteamina individualmente con el objetivo de optimizar la eficacia terapéutica y limitar al máximo los efectos secundarios.

Correspondencia: Dr. G. Pintos Morell.  
Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Ctra. del Canyet, s/n. 08917 Badalona. Barcelona. España.

Recibido el 5-4-2004; aceptado para su publicación el 16-4-2004.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 1982;217:1263-5.
2. Bergeron M, Gouguoux A, Noël J, Parent L. The renal Fanconi syndrome. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 5023-38.
3. Foreman JW. Cystinosis and Fanconi syndroms. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; p. 789-806.
4. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347: 111-21.
5. Pintos G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosina. *Nefrología* 2003;23(Supl 1):60-70.
6. 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;18:319-24.
7. Cherqui S, Sevin C, Hamard G, Kalatzis V, Sich M, Pequignot MO, et al. Intralysosomal cystine accumulation in mice lacking cystinosin, the protein defective in cystinosis. *Mol Cell Biol* 2002;22:7622-32.
8. Pintos-Morell G, Niaudet P, Jean G, Descamps-Latscha B. Altered oxidative metabolism, motility, and adherence in phagocytic cells from cystinotic children. *Pediatr Res* 1985;19:1318-21.
9. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet* 1987;41:266-75.
10. De Graaf-Hess A, Trijbels F, Blom H. New method for determining cystine in leukocytes and fibroblasts. *Clin Chem* 1999;45:2224-8.
11. Smith ML, Furlong CE, Greene AA, Schneider JA. Cystine: binding protein assay. *Methods Enzymol* 1987;143:144-8.
12. Martínez Llamas MS, Cabrera Morales CM, Bravo Soto JA, Cantón J, Pedriniaci S. Cistinosis: diagnóstico mediante la determinación del contenido de cistina intraleucocitaria por HPLC. *Med Clin (Barc)* 2004;123:97-9.
13. Pisoni RL, Thoene JG, Christensen HN. Detection and characterization of carrier-mediated cationic amino acid transport in lysosomes of normal and cystinotic human fibroblasts: role in therapeutic cystine removal. *J Biol Chem* 1985;260:4791-8.
14. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 1993;328: 1157-62.
15. Dureau P, Broker 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;40:142-6.
16. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inher Metab Dis* 1995;18:387-97.
17. Gahl WA. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):38-41.