

► Caso clínico

Manifestaciones corneales de cistinosis en un adolescente

Cystinosis corneal manifestations in an adolescent

Ariel Prado-Serrano, Nayat Guadalupe Nava-Hernández

Servicio de Oftalmología, Hospital General de México, SSA.



Palabras clave:

Cistinosis, síndrome de Fanconi, depósitos corneales, México.

► Resumen

La cistinosis es un raro trastorno genético que causa una acumulación del aminoácido cistina en las células, formando cristales que pueden dañarlas. Estos cristales afectan de manera negativa a muchos sistemas del cuerpo, especialmente los riñones y los ojos. La acumulación es causada por el transporte anormal de cistina en los lisosomas, lo que resulta en depósitos masivos de cistina intralisosomal en los tejidos. A través de un mecanismo desconocido hasta ahora, la cistina lisosomal amplifica y altera la apoptosis de tal manera que las células mueren inapropiadamente, lo que lleva a la pérdida de células epiteliales renales. Esto da como resultado el

► Abstract

Cystinosis is a rare genetic disorder that causes an accumulation of the amino acid cystine within cells, forming crystals that can build up and damage the cells. These crystals negatively affect many systems in the body, especially the kidneys and eyes. The accumulation is caused by abnormal transport of cystine from lysosomes, resulting in a massive intra-lysosomal cystine accumulation in tissues. Via an as yet unknown mechanism, lysosomal cystine appears to amplify and alter apoptosis in such a way that cells die inappropriately, leading to loss of renal epithelial cells. This results in renal Fanconi syndrome, and similar

Keywords:

Cystinosis, renal Fanconi syndrome, corneal deposits, Mexico.

síndrome de Fanconi renal, y la pérdida similar en otros tejidos puede dar cuenta de la baja estatura, la retinopatía y otras características de la enfermedad. El diagnóstico definitivo y seguimiento en el tratamiento se realiza con más frecuencia a través de la medición del nivel de cistina en glóbulos blancos mediante espectrometría de masas.

Este trabajo describe el primer caso de afectación corneal de cistinosis sistémica en adolescente documentado en la literatura oftalmológica mexicana.

loss in other tissues can account for the short stature, retinopathy, and other features of the disease. Definitive diagnosis and treatment monitoring are most often performed through measurement of white blood cell cystine level using tandem mass spectrometry.

This report describes the first case of a teenager corneal involvement of systemic cystinosis in the Mexican ophthalmologic literature.

► Introducción

La cistinosis es un trastorno metabólico raro con herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por la acumulación del aminoácido cistina dentro de los lisosomas,¹ con un depósito tisular generalizado de cristales de cistina no proteica, como resultado de un defecto en el transporte lisosomal en células de hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, pudiéndose también depositar en el riñón y el ojo.²

Entre los sinónimos con los cuales se conoce a esta enfermedad en la forma infantil están cistinosis nefropática infantil, enfermedad de Fanconi, enfermedad de Toni-Fanconi Lignac, forma adolescente y forma adulta.

La forma infantil se presenta en uno de cada 200 000 individuos y suele detectarse entre los cuatro y 12 meses de edad, es más común entre los francocanadienses; sin embargo, no se ha descrito ninguna predisposición por sexos, la forma adolescente, en la segunda década y la forma adulta, desde los 15 hasta los 50 años.³

*Clasificación:*³ Forma infantil o nefropática: se caracteriza por enanismo y disfunción renal progresiva, con depósito de cristales policromáticos finos de cistina en conjuntiva, estroma corneal y otras partes del ojo; siempre es mortal en la primera década de la vida, si no se realiza trasplante renal.

1. Forma intermedia o del adolescente: tiene una afectación renal menos grave, produciéndose la muerte en la segunda o tercera décadas de la vida.
2. Forma adulta: la esperanza de vida es normal.¹

Cuadro clínico: Las manifestaciones sistémicas son características, consistiendo en: presencia de poliuria, dificultad para ganar peso, retraso del crecimiento, raquitismo, fiebre inexplicable, insuficiencia renal y fotofobia, siendo más grave y de aparición más precoz en la forma infantil y no se asocia a retraso mental. En las formas juveniles y adultas el comienzo es más tardío y la evolución más leve.

Manifestaciones oculares: En todas las formas pueden aparecer depósitos cristalinos en forma de aguja en la córnea, la conjuntiva y el iris. En la córnea central los cristales se localizan a nivel del estroma superficial. En la periferia son más densos y están dispersos por todo el espesor estromal.

Las anomalías pigmentarias retinianas son exclusivas de la variante infantil de cistinosis; empiezan en la periferia, aunque pueden terminar por afectarle completamente.

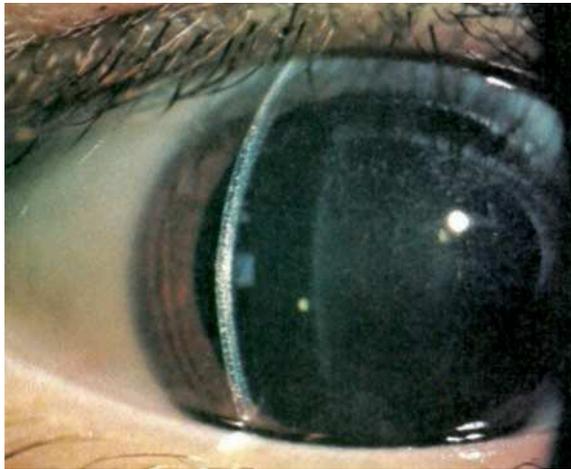
Diagnóstico: Éste se realiza primordialmente de forma clínica por hallazgos corneales y conjuntivales. Pueden determinarse las concentraciones de cistina en leucocitos o fibroblastos cultivados. La angiografía con fluoresceína puede descubrir defectos en ventana en el epitelio pigmentario de la retina.

Se puede realizar biopsia conjuntival la cual mostraría los típicos depósitos cristalinos.

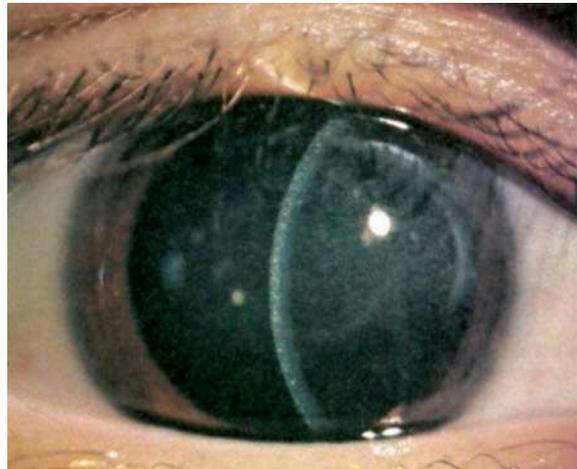
Es posible detectar la forma infantil en diagnóstico prenatal si se demuestra un contenido elevado de cistina en células de líquido amniótico.

Tratamiento: Médico: el tratamiento sistémico con cisteamina (mercaptamina) ayuda a reducir el exceso de cistina, prolongando la vida y retrasando la aparición de la insuficiencia renal. Puede ser necesario un tratamiento con cisteamina tópica para aliviar los síntomas oculares como la

► **Figura 1.** Biomicroscopía de globo ocular derecho, córnea periférica, en que se observan múltiples depósitos localizados en el espesor total del estroma corneal.



► **Figura 2.** Biomicroscopía de ojo derecho de córnea central en que es evidente la presencia de múltiples depósitos en los 2/3 anteriores del estroma corneal.



fotofobia.³ La cisteamina tópica reacciona con la cistina intracelular, formando un disulfuro de cisteina-cisteamina que se parece a la lisina y se transporta a través del lisosoma utilizando el sistema de transporte normal de la lisina. Se ha observado la recurrencia de los cristales en pacientes sometidos a una queratoplastia penetrante por la turbidez asociada a los depósitos corneales. Estos cristales policromáticos refractivos son más densos en la zona periférica de la córnea pero se ven en todo el estroma anterior, incluso dentro de la zona central de la córnea. La forma adulta no suele requerir tratamiento.¹

1. Quirúrgico: el trasplante renal suele prolongar la supervivencia.³

► Presentación del caso

Hombre de 14 años de edad, asintomático, sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos, quien fue internado en un hospital del sector salud por haberse detectado albuminuria en examen general de orina rutinario, de seis meses de evolución, siendo evidente albuminuria, glucosuria y proteínas en orina de 24 horas de 10.3 g. Otros paraclínicos demostraron, creatinina sérica de 2.5 mg/100 mL, nitrógeno ureico 37 mg/100 mL, colesterol sérico total 277 mg/100 ml, hematocrito de 48, velocidad de sedimentación globular de 33 y bajos niveles de albúmina sérica. También se determinaron anticuerpos anti

desoxiribonucleoproteínas y la fracción B1-C de complemento determinado por inmunodifusión dentro de límites normales. La pielografía excretora fue de características normales.

Se llevó a cabo biopsia renal en la que se informó glomerulonefritis proliferativa con datos de hialinización y nefritis por complejos inmunes en la membrana basal glomerular determinados por inmunofluorescencia. Un año después de su primer ingreso fue admitido en el servicio de pediatría del Hospital General de México por detectarse disminución en la depuración de creatinina, razón por la que se inició hemodiálisis.

En la esfera ocular, el paciente manifestó la presencia de “mancha” en el campo visual del ojo derecho razón por la que se solicitó valoración por el servicio de oftalmología.

En la exploración ocular se determinó una AV OD 20/400 y OI 20/25 con PIO de 13 mmHg en ambos ojos. Bio-microscópicamente en el ojo derecho se encontró, en la córnea y conjuntiva la presencia de múltiples cristales puntiformes localizados en las 2/3 partes del estroma anterior (**Figuras 1 y 2**) y con la fundoscopia se observó una hemorragia prerretiniana en el área macular del ojo derecho. El ojo izquierdo fue completamente normal.

Se planteó la posibilidad de trasplante renal mismo que no se llevó a cabo por abandono de tratamiento desconociéndose el estado actual del paciente.

► **Tabla 1.** Diagnóstico diferencial del síndrome de Fanconi hereditario asociado a diversas anomalías genéticas.

Datos clínicos, edad de inicio, diagnósticos
- Falla hepático agudo neonatal
- Primera infancia
- Galactosemia, tirosinemia tipo 1, fructosemia
- Hipertransaminasemia juvenil
- Enf. de Wilson, anemia, hipotonía grave, congénito, síndrome de Lowe, dismorfia, catarata
- Hepatomegalia
- Infancia
- Síndrome de hipoglucemia, raquitismo Bickel-Fanconi (glucogenosis)
- Extraordinario retraso
- tres a 12 meses
- Cistinosis, del crecimiento, fotofobia, anorexia, vómitos
- Miopatía, acidosis láctica
- Congénita
- Déficit de citocromo-c, primeros meses oxidasa
- Importante raquitismo
- seis meses-dos años
- Tirosinemia tipo I, vitamina D dependiente, citopatías, como forma de presentación, mitocondriales

Fuente: Pintos G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis. *Nefrología* 2003;23(Supl 1):60-70.

► Discusión

La cistinosis nefropática infantil se caracteriza por el depósito exageradamente elevado de cistina libre en diferentes órganos y tejidos, debido a un defecto en el transporte de cistina a través de la membrana lisosomal.¹⁻⁴ Es una enfermedad autosómica recesiva, de rara ocurrencia, que afecta de 1/100 000 a 1/200 000 niños.⁵ Ambos padres suelen ser heterocigotos y contienen aproximadamente cinco veces la cantidad normal de cistina libre intracelular, si bien ellos son clínicamente sanos con riesgo de

recurrencia en los hermanos de un sujeto afectado de 25% en la literatura revisada,⁶ no habiéndose encontrado información sobre la incidencia de este padecimiento en la población latina o mexicana. En el caso presentado, no fue posible determinar el tipo de herencia debido a la inasistencia para la realización de diferentes estudios, incluyendo el genético, aunque se infiere que tuvo una variedad intermedia por la edad de presentación, a diferencia del reporte de caso donde Gahl y colaboradores encontraron un caso con la forma adulta.⁶

En 1967 se demostró con microscopía electrónica la alteración lisosomal en esta patología y en 1980 con radioisótopos, la de su transportador,⁷ y cabe mencionar que el grupo colaborativo de Investigación en cistinosis mapeó el gen específico en el brazo corto del cromosoma 14² corroborado por estudios de ligamiento.⁸⁻⁹

La cistina es un derivado disulfurado formado por la oxidación de dos moléculas de cisteína, que en la cistinosis se depositan en el interior de los lisosomas en forma de cristales¹⁰ siendo, por lo tanto, un fenómeno intracelular con niveles plasmáticos normales de cistina.¹¹ Se han identificado cristales de cistina en diversos tejidos como riñón, córnea, páncreas, hígado, pulmón, intestino, bazo, médula ósea, músculos, sistema nervioso central, tiroides.¹²⁻¹³ Esta patología progresiva conduce a fallas de estos parénquimas, determinando tubulopatía¹⁴ e insuficiencia renal, y la alteración ocular reportada en el presente caso sin la coexistencia con hipotiroidismo, diabetes, hipertensión portal, hiperesplenismo, miopatía, deterioro intelectual y otros previamente reportados.¹⁵⁻¹⁷

En relación al diagnóstico diferencial, importa hacer notar que la causa más frecuente de síndrome de Fanconi en el niño es la cistinosis.¹⁵ Deben destacarse otras etiologías en presencia de este síndrome, como la tirosinemia, galactosemia, intolerancia a la fructosa, enfermedad de Wilson, síndrome de Lowe, glucogenosis (**Tabla 1**) y la intoxicación por metales pesados y glucoglicinuria, mismas que no se diagnosticaron en este caso de cistinosis en adolescente.

Los cristales corneales se presentan de múltiples formas de aguja, opacidades altamente reflectivas valorables fácilmente por biomicroscopía con lámpara de hendidura, presentes en el epitelio corneal, estroma y endotelio.¹⁷ Debido a su aspecto característico y distribución son fácilmente reconocibles, pudiendo diferenciarse de otras queratopatías

cristalinas. La acumulación de cristales en la córnea se inicia en la infancia y es, sin duda, evidente desde los 16 meses de edad;⁴ ésta se inicia en la periferia anterior y avanza posteriormente de forma centripeta. Desde aproximadamente los siete años de edad, toda la periferia del estroma y el endotelio acumulan cristales hasta que a los 20 años dichos cristales se pueden ver en todo el estroma corneal.^{17,18} En este caso, a pesar de ser aún menor de edad, se observó por bio-microscopía como múltiples cristales puntiformes localizados en las dos terceras partes del estroma anterior corneal periférico. El aumento de la densidad de los cristales de cistina en la córnea resulta en calina corneal que es fácilmente reconocible a simple vista, fenómeno no observado en este caso.

Los cristales corneales son inicialmente asintomáticos, pero la fotofobia puede desarrollarse en los primeros años de vida⁶ y la gravedad de ésta varía, por lo que muchos pacientes requieren anteojos oscuros y otros poseen un blefaroespasmio significativo.^{4,6} Se observa ocasionalmente queratopatía punteada superficial asociada con sensación de cuerpo extraño y dolor sobre todo en pacientes mayores de 10 años de edad.¹⁸

Kaiser Fujikawa y colaboradores¹⁷ han documentado pérdida de sensibilidad al contraste, aumento del *glare*, disminución de la sensibilidad corneal y aumento del grosor corneal en pacientes con cistinosis nefropática, especulándose que estos cambios son el resultado de los depósitos de cristales en la córnea; sin embargo, se ha comprobado que los cristales no afectan la agudeza visual, por lo que si ésta disminuye debe conducir a la investigación de otra etiología subyacente. En este caso, se encontró que la causa de la disminución de la agudeza visual fue por la hemorragia prerretiniana en el área macular, cuya etiología puede haber resultado de un aumento agudo de las cifras de tensión arterial sistémica por la nefropatía o al depósito de cristales en la microvasculatura, lo que determinó un fenómeno oclusivo, a diferencia de un caso reportado previamente en que la baja de visión fue secundaria a una membrana neovascular macular.¹⁸

Los cristales también se han encontrado en la cámara anterior, iris y cuerpo ciliar,⁴ coroides, y el nervio óptico^{4,6,17} pero no se observaron en el caso reportado. En algunos pacientes se ha determinado una retinopatía pigmentaria. Este hallazgo precede a la aparición de los cristales de la córnea y se

ha visto tan temprano como a la edad de cinco semanas; los cambios pueden estar presentes desde la vida fetal. La retinopatía pigmentaria; sin embargo, no parece ser un hallazgo constante siendo más comúnmente descritas las zonas de despigmentación con zonas moteadas de pigmentación.⁶ La alteración pigmentaria se limita a la periferia en las primeras etapas, más en el sector temporal que en los segmentos nasales y aparecen bilaterales y simétricos, mas este paciente tampoco los presentó. Se han descrito anomalías maculares desde los seis años de edad.¹⁸

Desde el inicio del trasplante renal y con el éxito de la terapia los pacientes con cistinosis viven más tiempo, lo que manifiesta las complicaciones a largo plazo de la enfermedad en múltiples órganos y sistemas. La experiencia inicial con los pacientes operados de trasplante corneal no reveló problemas oculares importantes.⁴ Sin embargo, con un seguimiento más largo, se ha informado de mayores complicaciones del segmento anterior, queratopatía punteada superficial y queratopatía filamentosa, sinequias del iris así como anomalías en el ángulo.¹⁸

Los primeros casos de cistinosis se diagnosticaron por la presencia de cristales de cistina en la córnea¹⁷ y médula ósea. Actualmente es posible medir el contenido de cistina en el interior de los leucocitos, lo que requiere una preparación especial de la muestra sanguínea, para separar los glóbulos rojos. Los leucocitos son lisados y precipitados en medio ácido, determinándose el contenido de cistina por una técnica de dilución isotópica, utilizando una proteína específica que liga la cistina.¹⁹

Uno de los mayores avances lo constituye el tratamiento con cisteamina, medicamento que ha sido recientemente aprobado para su uso por la FDA. Es una thiolamina utilizada oralmente como reductor de la cistina en la cistinosis que pasa a través de las membranas de los lisosomas interactuando con la cistina para formar cisteína y una mezcla de cisteaminacisteína disulfido. La cisteína atraviesa las membranas lisosómicas, utilizando el sistema transportador para lisina. Luego del tratamiento con cisteamina se ha reportado depleción significativa de cistina en los leucocitos polimorfonucleares; también en el músculo esquelético, hígado, riñón, páncreas, pulmón y bazo.¹⁹

La administración sistemática de cisteamina no altera el depósito de cristales de cistina en la córnea.^{19,20}

La iniciación precoz del tratamiento con cisteamina puede prevenir el deterioro renal y evitar el trasplante, cambiando radicalmente el pronóstico de la enfermedad y mejorando el crecimiento pondoestatural durante la infancia; la terapia permanente también puede prevenir las complicaciones no renales de la cistinosis. Cuando se ha hecho el diagnóstico del síndrome de Fanconi, la administración de cisteamina no mejora el daño renal ya instalado ni la tubulopatía. Esta última podría ser prevenible si se iniciara el tratamiento en las primeras semanas de la vida.²¹

Uno de los enigmas aún no resueltos en la cistinosis es el completo conocimiento de los mecanismos de daño celular producidos por la acumulación de cistina. La cistina bien aislada en el interior de los lisosomas no debería ser tóxica, así como el disulfuro de cisteamina y cisteína, una vez en el citoplasma donde el estado de óxido-reducción está controlado por el ciclo del glutatión. Algunos datos recientes sugieren una alteración de los mecanismos de apoptosis en las células cistinóticas. Queda pendiente determinar si los diversos grados de apoptosis pueden estar en relación con las diversas expresiones fenotípicas de la enfermedad en población latina así como en la repercusión ocular de este padecimiento, motivo sin duda de futuras investigaciones en el área de la bioquímica molecular.

Referencias

1. Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 1998;18:319-24.
2. The Cystinosis Collaborative Research Group. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 1995;10:246-8.
3. Haq M, Kalatzis V, Gubler M, et al. Immunolocalization of cystinosin, the protein defective in cystinosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2046-5.
4. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res* 2000;47:17-23.
5. Anikster Y, Shotelersuk V, Gahl W. CTNS mutations in patients with cystinosis. *Hum Mutat* 1999;14:454-8.
6. Gahl W, Kuehl E, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100-20.
7. Middleton R, Bradbury M, Webb N, et al. Cystinosis. A clinicopathological conference. "From toddlers to twenties and beyond" Adult-Pediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2492-5.
8. Gebrail F, Knapp M, Perotta G, Cualing H. Crystalline histiocytosis in hereditary cystinosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1135.
9. Varan A, Tuncer A. The importance of the bone marrow examination in cystinosis. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:373-4.
10. Jean G, Fuchshuber A, Town M. High resolution mapping of the gene for cystinosis, using combined biochemical and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1996;58: 535-43.
11. Patrick A, Yound E, Mossman J, et al. First trimester diagnosis of cystinosis using intact chorionic villi. *Prenat Diag* 1987;7:71-4.
12. Seriver C, Seandot A, Sly W, Valle D. *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill, New York 1995. 3763-82.
13. Mc Dowell G, Gahl W, Stephenson L. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Genet* 1995;10:246-8.
14. Saleem M, Milford D, Alton H, et al. Hipercalciuria and ultrasound abnormalities in children with cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:45-7.
15. Pintos G. Cistinosis: desde los cristales de cistina a la cistinosis. *Nefrología* 2003;23(Supl 1):60-70.
16. Theodoropoulos D, Shawker T, Heinrichs C, et al. Nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 1995;9:412-4.
17. Kaiser M, Fujikawa L, Kuwabara T, et al. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987;316: 775-779.
18. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical and molecular correlations. *Pediatr Res* 2000;47:17-23.
19. Smolin L, Clark K, Schneider J. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hum Genet* 1987;41:266-75.
20. Hoff W, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatr Nephrol* 1995;9:685-9.
21. Reed W, Thoene J. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 1987;16:971-7.