REVISTA
SOCIEDAD COLOMBIANA DE OFTALMOLOGÍA

Timely cristals: nephropathic cystinosis. Case report

Cristales oportunos: cistinosis nefropática. Reporte de caso

Autores: Antonella Royero Alemán MD[1], Ivan Morales Villalobos[2]

1. Médico - Residente de Oftalmología Universidad Del Sinú - Cartagena
2. Oftalmólogo – Departamento de segmento anterior de la Clínica Oftalmológica de Cartagena, Docente posgrado Oftalmología Universidad Del Sinú - Cartagena.

REFERENCIA: Royero A, Morales I. Cristales oportunos: cistinosis nefropática. Reporte de caso. Rev SCO. 2018; 51(1): 86-91

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 05/12/2017
Aceptado: 08/05/2018

Palabras claves:
Cistinosis nefropática, cisteamina tópica, falla renal, diagnóstico.

RESUMEN

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente con Cistinosis Nefropática diagnosticado a muy temprana edad.

Método: Reporte de caso

Resultados: Se reporta el caso de una paciente de 7 meses de edad, quien consulta con poliuria, piolidipsia, glucosuria y bajo peso para la edad. De acuerdo a protocolos de evaluación interdisciplinaria establecidos con el servicio de Pediatría se logra evidenciar hallazgos oculares que orientan al diagnóstico final de la paciente.

Conclusión: La Cistinosis es una enfermedad rara, cursa con manifestaciones oculares que podrían orientar un diagnóstico temprano e incluso predecir la severidad de la enfermedad y brindar la posibilidad de un tratamiento temprano. Es importante establecer protocolos interdisciplinarios, de apoyo diagnóstico, ante la sospecha de enfermedades sistémicas con posible compromiso ocular,

en lugar de desistir ante la dificultad para valorar a los niños en la consulta de oftalmología, sobre todo en aquellos menores de un año.
Se demuestra este caso con fines académicos teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, pero también para destacar la importancia de contar con protocolos de atención interdisciplinaria ante la sospecha de enfermedades metabólicas en todas las edades.

Keywords:
Nephropathic cystinosis, Topical Cysteamine, renal Failure, diagnosis.

A B S T R A C T

Purpose: To describe a case of an infant with Nephropathic Cystinosis and the ocular findings that leads to the diagnosis.

Method: Case report

Results: This report describe a prompt and accurate diagnosis of a 7 months old patient, who consults with polyuria, piolidipsia, glucosuria and low weight. According to interdisciplinary evaluation protocols previusly established with Pediatrics services, it was possible to demonstrate ocular findings of the disease, guiding the physician to the final diagnosis.

Conclusion: Cystinosis is a rare disease, its clinical presentation has ocular manifestations that could guide diagnosis and even predict its severity, offering the possibility of an early treatment. When one suspect a systemic disease, It is important to establish interdisciplinary protocol, instead of surrendering to the challenge of an ophthalmological examination of an infant. We choose this case due to its low incidence, but also to highlight the importance of having interdisciplinary care protocols when a metabolic disease is suspected.

INTRODUCCIÓN

La Cistinosis nefropática es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el gen CTNS encargado de la producción de cistinosina, una proteína encargada del transporte extracelular de cistina, por lo que esta última se acumula en los lisosomas cristalizándose y ocasionando daño en órganos diana como riñón, músculos, tiroides, testículos, cerebro y ojo[1]. Su incidencia es de 1 en 100.000 – 200.000 nacidos vivos y actualmente se han descrito cerca de 80 mutaciones para esta enfermedad.[1,2,3] Existen tres formas de la enfermedad, La forma de presentación más temprana y severa que se conoce como cistinosis nefropática infantil y constituye el 95% de los casos, las otras dos formas son la juvenil y del adulto o no nefropática que son menos frecuentes y también menos severas.[18]

En 1960 se demostró por primera vez el incremento de los niveles de cistina intracelulares en la fracción granular de los leucocitos, para entonces considerarla una enfermedad de depósito asociada al Síndrome de Fanconi y aunque en la actualidad se han identificado otras causas esta sigue siendo la más común de las formas hereditarias y siempre debe sospecharse en pacientes que presente los signos clínicos como deshidratación, poliuria, vómitos y trastornos electrolíticos en el primer año de vida.[4]

Dentro de las principales manifiestaciones se incluyen, alteración del crecimiento que se hace evidente entre los 6 y 9 meses de vida. Poliuria persistente, polidipsia, acidosis, deshidratación así como raquitismo hipofosfatémico que refleja la destrucción tubular renal. Posteriormente ocurre deterioro glomerular fulminante aproximadamente a la edad de 10 años.[5] Cerca de la mitad de los paciente con cistinosis presentan deficiencia de la tiroxina en edades variables[6]. Incluso después del transplante renal, otros tejidos continúan acumulando cistina desencadenando más complicaciones como miopatía

vacuolar, dificultad para la deglusión, insuficiencia pancreática exo y endocrina, deterioro del sistema nervioso central, hipogonadismo masculino, y compromiso oftalmológico incluyendo sinequias posteriores, blefaroespasmo, degeneraciones retinianananas que pueden desencadenar en ceguera. Sin embargo no todos los pacientes sufren todas las complicaciones debido al espectro variante de severidad de esta enfermedad.[7]

Se presenta el siguiente caso con fines académicos, destacando la importancia del examen oftalmológico como parte complementaria en el diagnóstico temprano de enfermedades sistémicas, incluyendo las de tipo metabólico, lo cual permite brindarle al paciente tratamiento oportuno evitando progresión de la enfermedad con mayores complicaciones tanto oculares como sistémicas .

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente 7 meses de edad, producto de primera gestación, parto vaginal con peso de 3000 gr sin complicaciones, quien consulta al servicio de pediatría con poliuria, polidipsia, vómitos y fiebre de tipo intermitente. Su médico tratante indica parcial de orina y hemograma evidenciando glucosuria por lo cual se traslada a urgencias para estudio. Posterior a una serie de exámenes paraclínicos se evidencia acidosis metabólica severa no hiperclorémica y falla renal aguda, hasta este momento no se conoce el diagnóstico principal, es valorada por nefrología y endocrinología pediátrica quienes ante la sospecha de tubulopatía inespecífica, inician tratamiento médico y solicitan, de acuerdo a protocolo, interconsulta con Oftalmología. Dentro del examen Oftalmológico a la Biomicroscopía ambos ojos (AO): se evidencian cristales refringentes en cornea, cámara anterior formada, iris normal, pupila reactiva, cristalino sin opacidad. Fondo de ojos AO: Papila óptica de bordes netos, relación c/d 0,2 mácula de aspecto sano, trayectos vasculares normales, retina aplicada, sin alteraciones en la periferia. Presión intraocular AO: 14mmHg. Con lo anterior y teniendo en cuenta el cuadro general de la paciente, se plantea diagnóstico clínico de Cistinosis. Luego de lograr estabilidad metabólica se orienta el manejo medico interdisciplinario con: Bicarbonato de sodio 20cc vía oral cada 6 horas, Cysteagon vía oral, 1 capsula en 20cc de agua cada 6 horas y Cisteamina 0,1 %, 1 gota cada 4 horas en ambos ojos (Fórmula magistral). A 4 años de seguimiento la paciente cursa estable y en controles periódicos por nefrología pediátrica y Oftalmología evidenciando disminución de los cristales en cornea. Se indican fotografías de segmento anterior para la documentación del caso: (Figuras 1 y 2). Cabe

Figura 1. Se evidencian abundantes cristales refringentes depositados en estroma corneal (Flechas azules)

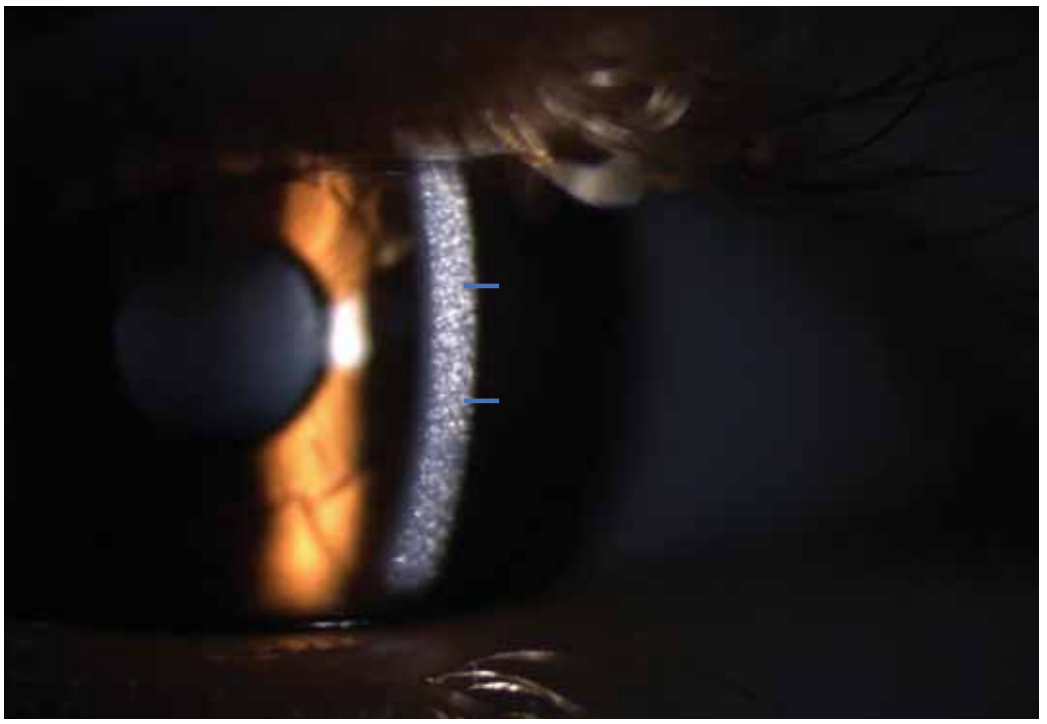
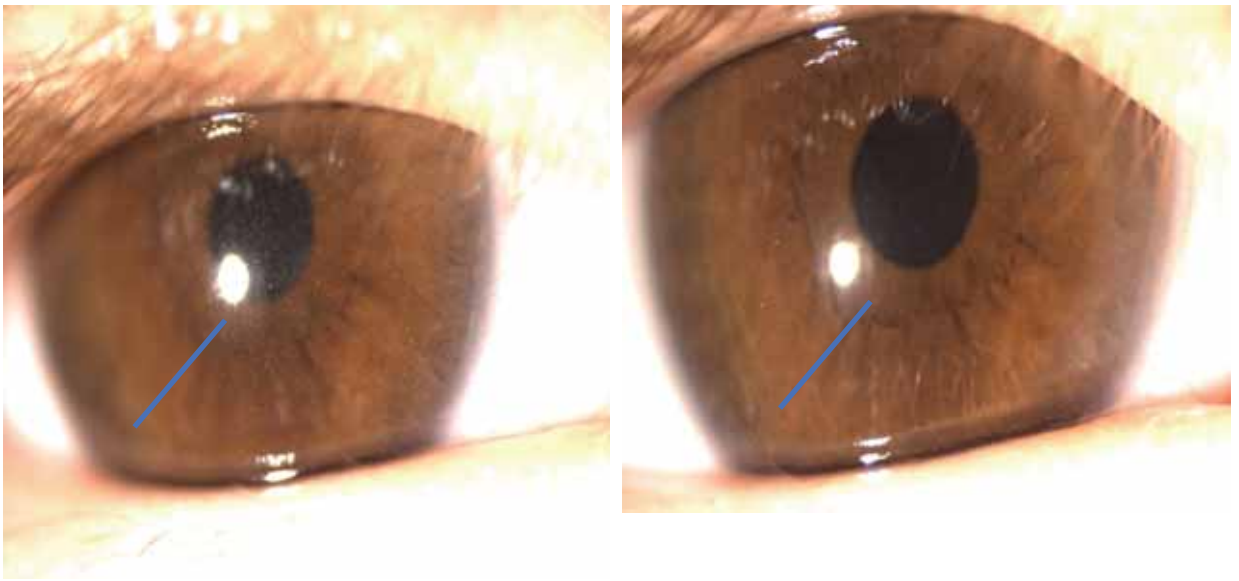


Figura 2. Se evidencian abundantes cristales refringentes depositados en estroma corneal (Flechas azules)



destacar que durante los periodos en que la paciente por algún motivo suspende la cisteamina tópica, los depósitos de cristales en cornea aumentan de manera notoria (Figura 2). La paciente presenta fotofobia moderada, con periodos de exacerbación cuando suspende el tratamiento tópico, y que obliga al uso de medios de protección durante el día. Talla baja para la edad, sin deformidades óseas, u otras alteraciones sistémicas mayores y hasta la fecha con buena función renal. Adicionalmente el iris conserva su pigmentación aunque al fondo de ojos actual se evidencian alteraciones del epitelio pigmentario, sin otros hallazgos patológicos.

DISCUSIÓN

La Cistinosis nefropática se encuentra dentro del grupo de enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares. El depósito de cistina en la Córnea se considera una complicación mayor, produciendo fotofobia, úlceras y queratopatía en banda. Los cristales pueden depositarse también en retina, iris, cuerpo ciliar y músculos extraoculares, como fue reportado por Castro y Colaboradores [9]. El compromiso sistémico más importante de esta enfermedad, es el de tipo renal, el deterioro renal en la Cistinosis casi siempre inicia un poco después del nacimiento, de tal manera que los túbulos presentan daño significativo a los 6 meses de edad momento en el que suelen aparecer los síntomas y no antes por las reservas funcionales del riñón. De manera similar ocurren los defectos moleculares que se manifiestan en otros órganos y tejidos, como la tiroides y músculo. En contraste a esto, el ojo provee una aproximación funcional de la Cistinosis, la córnea se considera una ventana a la enfermedad debido a que refleja su severidad; mostrandose normal al nacer e incrementando el depósito de material acumulado de manera linear hasta los 6 años de edad, de tal manera que la tasa de acumulación de cristales en pacientes con Cistinosis refleja también la severidad de la mutación del CTNS, y por ende hace parte del diagnóstico de la misma [7-8-12]. No es común encontrar cristales a tan temprana edad, Tsilou y cols. [17] Reportan aparición de los cristales alrededor de los 12 meses de edad, sin embargo el caso expuesto en el actual manuscrito presentó una gran cantidad de depósito en cornea de manera muy temprana, que permitió orientar el diagnostico. Otro método diagnostico disponible hoy en día es la medición del contenido de cistina en el interior de los leucocitos, mediante una muestra sanguínea.[8] En este caso, no se tuvo la oportunidad de realizar dicho examen debido al costo y dificultades que implicaba para la familia de la paciente.

En la última década se ha mejorado el conocimiento acerca de la cistinosis nefropática logrando impactar la calidad de vida de los pacientes, se hace necesario entonces, brindar a los pacientes un manejo interdisciplinario, como en este caso donde de acuerdo al hallazgo clínico fue posible orientar el diagnóstico y brindar tratamiento temprano, retrasando así aparición de otras manifestaciones sistémicas, más específicamente se logró limitar el compromiso del

riñon, evitando progresión hasta falla renal y también se logra limitar el compromiso óseo, durante los 4 años de seguimiento no se han evidenciado deformidades óseas severas en nuestra paciente como raquitismo, tampoco trastornos de la deglución. En lo que respecta a su sistema visual, ha conservado buen desarrollo del mismo y buena agudeza visual, con reducción del depósito de cristales en cornea, y hasta la fecha sin compromiso del polo posterior u otra estructuras oculares.

Los estudios han demostrado que el tratamiento de esta patología con cisteamina oral ha cambiado de manera dramática el pronóstico de la cistinosis, debido a que al iniciarse de manera temprana permite retrasar e incluso prevenir la evolución a estadios finales de enfermedad renal, entre los 6 y los 12 años y limitar las alteraciones corneales que deterioran de manera severa la agudeza visual y calidad de vida, e incluso evitar fallas en el crecimiento, de hecho se reporta que con el uso de Cisteamina de manera temprana muchos pacientes han llegado a la tercera década de la vida sin necesitar trasplante renal.[10,11,12.] Con base a todo lo anterior es que se destaca importancia de haber realizado un diagnóstico y tratamiento oportunos en la infancia. Sin embargo, el uso de cisteamina oral no tiene efecto sobre los depósitos en cornea, por lo cual es necesario usarla de manera tópica, entretanto debido a la gran vascularización coroidea, la cisteamina oral si ha demostrado beneficios en el tratamiento de los cristales depositados en la retina, aunque estos son menos frecuentes. [14,15]

La preparación tópica contiene 0.045gr de Cloruro de Benzalconio, 225cc de Cloruro de Sodio al 0.9% y 1,275gr de Clorhidrato de Cisteamina como fue descrito por Ghal y cols, requiriendo frecuencia de uso entre 6-12 veces, e incluso de forma horaria .[12] En Colombia hay disponibilidad de la preparación magistral como Cisteamina colirio al 0,1% (Laboratorios Evolucia) y debido a la concentración la frecuencia de uso varía de 4 hasta 10 veces al día e incluso cada hora. El nombre comercial de este medicamento es Cystadrop 3,8mg/ml equivalente a una concentración de 0.55% y está disponible y aprobado en Europa, también Cystadrops ® en gel que ha demostrado brindar buenos resultados incluso superiores a la preparación tópica convencional, y con menor frecuencia de uso debido a su mayor viscosidad y tiempo de exposición sobre la superficie ocular. Su conservación es entre los 2 – 8 °C antes de su uso, y por debajo de 25°C después de abierto.[13] Actualmente en Estados Unidos la FDA no ha avalado el uso de este medicamento. En el Baylor Collage, en Texas está estudiando el uso de nanopartículas que permitirían estabilización del medicamento con mayor disponibilidad y reduciendo la frecuencia de uso a sólo una vez al día16. Promete ser una buena opción terapéutica en el futuro.

Se plantea entonces continuar en seguimiento para monitorizar la evolucion de dicha enfermedad, de acuerdo a lo reportado por la literatura científica, e insistiendo en el uso del tratamiento instaurado. Actualmente la paciente abordada disfruta de buena condición de salud, con peso adecuado para la edad, talla para la edad entre -1 y -2 DE, no presenta raquitismo y su neurodesarrollo es normal. Asiste a controles periódicos semestrales, durante cada revisión se realiza examen en lámpara de hendidura, toma de presión intraocular y fondo de ojo bajo dilatación. Ghal y cols[14] recomiendan realizar este examen anual, por lo que debido a la buena evolución de la paciente en su última consulta se decidió ampliar a este rango de tiempo.

El presente artículo se desarrolló con fines académicos teniendo en cuenta la baja incidencia de la enfermedad, y destacando la importancia de establecer protocolos interdisciplinarios que incluyan valoración oftalmológica temprana, ante la sospecha o estudio de enfermedades metabólicas, pudiendo hacer una gran diferencia en el futuro de los pacientes con dicho compromiso.

CONCLUSIÓN

Es importante establecer protocolos de apoyo diagnóstico interdisciplinario ante la sospecha de enfermedades sistémicas con posible compromiso ocular, debido a que esta puede ser una herramienta fundamental en el diagnóstico diferencial para el pediatra. En muchos casos un diagnóstico oportuno lograr curar la enfermedad y en otros detener la progresión, respecto a las manifestaciones y complicaciones oculares, con el tratamiento tópico se logra adecuado control.

No desistir a pesar de la dificultad para valorar a los niños en la consulta de oftalmología, sobre todo menores de un año. En su lugar incentivar a que esta sea una práctica frecuente y desde los primeros meses de vida como modelo de atención integral a los menores.

REFERENCIAS

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 347: 111–121, 2002
2. Gahl WA, Schneider JA, Aula P. Lysosomal transport disorders: Cystinosis and sialic acid storage disorders. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds.). New York: McGraw–Hill, pp 3763–3797, 1995
3. Soliman NA, Elmonem MA, van den Heuvel L, et al. Mutational spectrum of the CTNS gene in Egyptian patients with nephropathic cystinosis. JIMD Rep 2014;14:87-97
4. Monnens L, Levtchenko E. Evaluation of the proximal tubular function in hereditary renal Fanconi syndrome. Nephrol Dial Transplant 23: 2719 –2722, 2008.
5. Gahl WA. Cystinosis coming of age. Adv Pediatr 33:95–126, 1986
6. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG, Chesney R. The course of nephropathic cystinosis after age 10 years. J Pediatr 109:605–608, 1986.
7. Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. Complications of nephropathic cystinosis after renal failure. Pediatr Nephrol 1:260–268, 1987
8. *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
9. Castro LF, Crespo C, Ibañez M, Cistinosis. Reporte de 4 pacientes en Barranquilla, Colombia. Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología Vol. 43 (4): 238 - 242, 2010
10. Cherqui S. Cysteamine therapy: A treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int 2012;81:127-9. Back to cited text no. 13
11. Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. Minerva Pediatr 2014; 66:123-30. Back to cited text no. 14
12. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: Natural history and effects of oral cysteamine therapy. Ann Intern Med 2007;147:242-50.
13. Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, Niaduet P. 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):314-320
    Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. Mol Genet Metab 2000;71:100-20.
14. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathyc cystinosis: report of a case and review of the literature. Surv Ophthalmol 2007;52:97-105.
15. Daniela C. Marcano, Crystal S. Shin, Briana Lee, Lucas C. Isenhart, Xing Liu, Feng Li, James V. Jester, Stephen C. Pflugfelder, Jennifer Simpson, Ghanashyam Acharya. Synergistic Cysteamine Delivery Nanowafer as an Efficacious Treatment Modality for Corneal Cystinosis. Mol. Pharmaceutics, 2016, 13 (10), pp 3468–3477
16. Tsilou ET, Rubin BI, Reed GF, Iwata F, Gahl W, Kaiser-Kupfer MI. Age-related prevalence of anterior segment complications in patients with infantile nephropathic cystinosis. Cornea. 2006;21:173–6
17. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, ChadefauxVekemans B, Antignac C. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:27–35.