



Revista de la Sociedad Española de Nefrología
www.revistanefrologia.com

Documento de consenso

Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis

Gema Ariceta^{a,*}, Juan Antonio Camacho^b, Matilde Fernández-Obispo^c,
Aurora Fernández-Polo^d, Josep Gamez^e, Judit García-Villoria^f,
Enrique Lara Monteczuma^c, Pere Leyes^g, Nieves Martín-Begué^h,
Federico Oppenheimerⁱ, Manel Perelló^j, Guillem Pintos Morell^k, Roser Torra^l,
Anna Vila Santandreu^b, Ana Güell^m, Grupo T-CiS.bcnⁿ

^a Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grupo Renaltube. Redinren. Barcelona (España)

^b Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital San Joan de Déu. Barcelona (España)

^c Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España)

^d Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España)

^e Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España)

^f Servicio Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo. Hospital Universitari Clínic. IDIBAPS y CIBERER, Barcelona (España).

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Clínic. Barcelona (España)

^h Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España)

ⁱ Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Universitari Clínic. Barcelona (España)

^j Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona (España)

^k Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

^l Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. AIRG-E. Redinren. Barcelona, Barcelona (España)

^m Product affairs. Orphan Europe - Grupo Recordati (Spain)

ⁿ Grupo de Trabajo multidisciplinar para el tratamiento de los pacientes con cistinosis y su transición desde las unidades pediátricas a las de adultos. Barcelona (España).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido 11 Nov. 2014

Aceptado 15 Ene. 2015

Palabras clave:

Cistinosis

Cisteamina

R E S U M E N

Introducción: La cistinosis es una enfermedad lisosomal minoritaria de expresión sistémica con especial afectación renal y oftalmológica, en la que los pacientes inician terapia renal sustitutiva en la primera década de la vida en ausencia de tratamiento. El pronóstico de la cistinosis depende del diagnóstico precoz, la pronta instauración del tratamiento con cisteamina y el buen cumplimiento terapéutico. La progresión de la enfermedad renal y de las complicaciones extrarrenales y una menor supervivencia, son más acentuadas en pacientes no adherentes.

* Autora para correspondencia:

Gema Ariceta, Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grupo Renaltube. Redinren, Pg/ Vall d'Hebron 119-129, 08034 Barcelona, España. Tel.: 934893082.

Correos electrónicos: gariceta@vhebron.net; gariceta@bilbaodigital.net (G. Ariceta).

Síndrome de Fanconi
 Cistina intraleucocitaria
 Transición
 Adherencia

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue la elaboración de unas recomendaciones para la atención integral de la cistinosis y la transición del adolescente a la medicina del adulto, basadas en la experiencia clínica, con el fin de reducir el impacto de la enfermedad y mejorar la calidad de vida y el pronóstico del paciente.

Método: Búsqueda bibliográfica y reuniones de consenso de un equipo multidisciplinar de expertos en la práctica clínica con pacientes afectados de cistinosis (Grupo T-CiS.bcn), procedentes de 5 hospitales localizados en Barcelona.

Resultados: El documento recoge recomendaciones específicas y necesarias para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinar de la cistinosis en las siguientes áreas: nefrología, diálisis, trasplante renal, oftalmología, endocrinología, neurología, laboratorio, consejo genético, enfermería y farmacia.

Conclusiones: Disponer de un documento de referencia para la atención integral de la cistinosis constituye una herramienta de soporte para los profesionales de la salud que asisten a estos pacientes. Los principales pilares en los que se sustenta son: a) el enfoque multidisciplinar, b) la adecuada monitorización de la enfermedad y control de los niveles de cistina intraleucocitarios, c) la importancia de la adherencia al tratamiento con cisteamina y d) la promoción del autocuidado del paciente mediante programas de educación en la enfermedad. Todo ello conducirá, en una segunda fase, a la elaboración de un modelo de transición coordinado entre los servicios de pediatría y de adultos que contemple las necesidades específicas de la cistinosis.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Publicado bajo los términos de la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

Cystinosis in adult and adolescent patients: Recommendations for the comprehensive care of cystinosis

A B S T R A C T

Keywords

Cystinosis
 Cysteamine
 Fanconi syndrome
 Intracellular cystine in leukocytes
 Transition
 Adherence

Introduction: Cystinosis is a rare lysosomal systemic disease that mainly affects the kidney and the eye. Patients with cystinosis begin renal replacement therapy during the first decade of life in absence of treatment. Prognosis of cystinosis depends on early diagnosis, and prompt starting and good compliance with cysteamine treatment. Kidney disease progression, extra-renal complications and shorter life expectancy are more pronounced in those patients that do not follow treatment.

The objective of this work was to elaborate recommendations for the comprehensive care of cystinosis and the facilitation of patient transition from paediatric to adult treatment, based on clinical experience. The goal is to reduce the impact of the disease, and to improve patient quality of life and prognosis.

Methods: Bibliographic research and consensus meetings among a multidisciplinary professional team of experts in the clinical practice, with cystinotic patients (T-CiS.bcn group) from 5 hospitals located in Barcelona.

Results: This document gathers specific recommendations for diagnosis, treatment and multidisciplinary follow-up of cystinotic patients in the following areas: nephrology, dialysis, renal transplant, ophthalmology, endocrinology, neurology, laboratory, genetic counselling, nursing and pharmacy.

Conclusions: A reference document for the comprehensive care of cystinosis represents a support tool for health professionals who take care of these patients. It is based on the following main pillars: a) a multi-disciplinary approach, b) appropriate disease monitoring and control of intracellular cystine levels in leukocytes, c) the importance of adherence to treatment with cysteamine, and d) the promotion of patient self-care by means of disease education programmes. All these recommendations will lead us, in a second phase, to create a coordinated transition model between paediatric and adult care services which will cover the specific needs of cystinosis.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Published under the terms of the CC BY-NC-ND Licence(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

Introducción

La cistinosis es una enfermedad lisosomal minoritaria de expresión sistémica que, en ausencia de tratamiento, conduce al fallo renal terminal en la primera década de la vida¹. Su historia natural se ha transformado gracias al desarrollo del trasplante renal (TxR) en niños² y la disponibilidad del tratamiento específico con cisteamina, fármaco que debe mantenerse de por vida³. Como consecuencia, la supervivencia de los pacientes ha aumentado desde la primera hasta más allá de la cuarta década de la vida, de modo que la cistinosis ha trascendido del ámbito pediátrico a la medicina del adulto⁴.

El control de la cistinosis es complejo por su gravedad, su naturaleza multisistémica y por precisar un tratamiento con múltiples fármacos de régimen posológico muy estricto. El diagnóstico precoz, la administración temprana de cisteamina y la adherencia al tratamiento, condicionan la morbilidad y el pronóstico vital^{5,6}. Pese a ello, el cumplimiento terapéutico, que suele ser adecuado en el niño, tiende a disminuir en el adolescente y en el adulto⁷. Paralelamente, cuando el paciente alcanza la edad adulta, suele ser transferido desde el centro experto pediátrico hacia el hospital local con experiencia limitada en cistinosis, a la par que progresan las manifestaciones sistémicas y la complejidad de la enfermedad⁸. Este fenómeno es conocido en otras patologías renales crónicas de debut pediátrico⁹ y subraya la necesidad de implementar estrategias de transición y promover el autocuidado del paciente¹⁰.

El mapa actual de la cistinosis en España lo componen 56 pacientes atendidos en 22 centros hospitalarios. De ellos, aproximadamente un 50% son adultos y un 16% adolescentes. El 57% son trasplantados renales⁷. El proyecto del grupo de trabajo para la transición en cistinosis de Barcelona (T-CiS.bcn) reúne un grupo de expertos en la enfermedad con el objetivo de elaborar unas recomendaciones dirigidas a la atención integral de la cistinosis y la transición del adolescente a los servicios de adultos. El documento que presentamos constituye una herramienta de soporte para los profesionales de la salud que asisten a estos pacientes con cistinosis, enfocado a reducir el impacto de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia, siguiendo las directrices de las Sociedades Internacionales de Nefrología (ISN) y Nefrología pediátrica (IPNA)¹⁰. En una segunda fase, el grupo T-CiS.bcn se propone elaborar un modelo de transición integral del paciente con cistinosis desde los servicios pediátricos a los de adultos, que contemple las necesidades específicas de la enfermedad.

Etiopatogenia

La cistinosis es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por las mutaciones con pérdida de función del gen *CTNS* (cromosoma 17p13), que codifica la cistinosisina¹¹. La cistinosisina es una proteína transmembrana específica para el transporte de cistina desde el lisosoma al

citoplasma celular¹². Su ausencia produce un depósito progresivo de cistina intralisosomal que constituye el principal marcador diagnóstico de la enfermedad¹. Se estima una incidencia anual de 1/100.000-200.000 recién nacidos y una prevalencia de 1-9/1.000.000 de población¹³. La mutación más frecuente en el gen *CTNS* es una delección de 57 Kb¹⁴, observándose también en población española en un 34% de los pacientes¹⁵.

En el interior del lisosoma, el aminoácido cisteína se oxida y forma cistina, compuesto poco soluble. En pacientes con cistinosis se produce un acúmulo de cistina que precipita en forma de cristales en todas las células del organismo, especialmente en tejido renal y ocular¹⁶. El aumento de la concentración lisosomal de cistina se asocia al aumento de la apoptosis celular y del estrés oxidativo, y con alteraciones del metabolismo del glutatión y ácido araquidónico¹⁷⁻¹⁹. Otros mecanismos patogénicos involucrados son de tipo inflamatorio²⁰ y de sobrecarga o «estrés de retículo endoplásmico», que conducen finalmente a la muerte celular^{21,22}.

Clínica

La cistinosis es una enfermedad multisistémica²³, 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, y de severidad intermedia y la cistinosis no-nefropática o del adulto (OMIM#219750), con afectación ocular exclusiva²⁴. No obstante, en la práctica clínica, se diferencian dos subtipos principales: cistinosis nefropática de debut en la primera infancia con síndrome de Fanconi severo –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 renal²⁵.

Afectación renal

Síndrome de Fanconi

El cuadro clínico prototípico consiste en la aparición de un síndrome de Fanconi severo con evolución a la enfermedad renal crónica (ERC) (fig. 1). Es característico que la tubulopatía se manifieste en el segundo semestre de la vida, tras un intervalo libre de síntomas²⁴. 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 síntomas²⁶. La cistinosis representa la causa más frecuente de síndrome de Fanconi de etiología genética²⁴ y en lactantes debe ser considerada en primer lugar en el diagnóstico diferencial. No obstante, se han descrito casos de pacientes cistinóticos que debuta-

ron con cuadros atípicos no sugerentes de síndrome de Fanconi sino de tubulopatía distal, tales como diabetes insípida nefrogénica o síndrome de Bartter. De ahí que sea importante considerar el diagnóstico de cistinosis en cualquier lactante con una tubulopatía compleja, sobre todo si presenta afectación del crecimiento y el paciente es anoréxico¹. El diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de una tubulopatía proximal secundaria^{27,28}. La severidad del síndrome de Fanconi asociado a cistinosis requiere de un riguroso tratamiento con frecuencia muy complejo (tabla 1).

Enfermedad renal crónica

A partir de los dos años de edad, en ausencia de tratamiento específico, se produce una afectación glomerular progresiva con descenso del filtrado glomerular (FG) y aumento de la creatinina plasmática a partir de los 4-6 años, con evolución a ERC avanzada¹. Paralelamente, suele atenuarse el síndrome de Fanconi y en consecuencia, es posible reducir los suplementos hidroelectrolíticos (tabla 1). En ausencia del tratamiento farmacológico específico (cisteamina), la edad media de aparición de la enfermedad renal terminal (ERCT) es de 9,2 años. En las series más contemporáneas que incluyen pacientes tratados precozmente con cisteamina, se observa un retraso significativo en la evolución hacia la ERCT alrededor de los 13 años⁵, hecho que se ha atribuido a un mejor control médico. Además, en los casos con diagnóstico y tratamiento muy precoz, se detecta un porcentaje creciente de pacientes que se mantienen en prediálisis después de la adolescencia⁶.

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 también

presentan manifestaciones oculares de la enfermedad que pueden ser poco sintomáticas²⁵ (fig. 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^{2,16,24}.

Diálisis

El tratamiento renal sustitutivo (TRS) de elección en la cistinosis es el TxR ya que la enfermedad no recurre en el injerto. No obstante, la limitación de órganos o el diagnóstico tardío condiciona el inicio de diálisis en muchos casos. Según el registro NAPRTCS el 1,4% de los pacientes < 18 años que iniciaron diálisis crónica padecían cistinosis³⁰. Por otro lado, en el registro europeo ESPN/ERA-EDTA Registry un 0,9% de los pacientes < 20 años y un 0,1% de los pacientes > 20 años con TRS padecían cistinosis. En Europa la diálisis peritoneal (DP) representó la modalidad inicial más frecuente (39,6%), seguido por el TxR preventivo (35,1%). Un 17,9% de los pacientes recibió hemodiálisis⁵ (HD).

El síndrome de Fanconi puede persistir tras el inicio de diálisis, lo que incide en la prescripción dietética del agua y la dieta del paciente y en la necesidad o no de administrar otros fármacos como los quelantes de fósforo. Aunque la pérdida salina urinaria y la poliuria suelen disminuir en la ERC avanzada, es posible que el paciente continúe necesitando suplementos hidroelectrolíticos y carnitina (tabla 1). Raramente la severidad del síndrome de Fanconi justifica realizar nefrectomía de los riñones nativos³¹. Por otro lado, es característico que muchos pacientes cistinóticos en diálisis presenten afectación extrarrenal que requiere la intervención de otros especialistas de manera integrada (ver apartado de afectación extrarrenal), lo que puede representar un reto para el nefrólogo responsable³².

Tabla 1 – Tratamiento sintomático de la afectación renal de la cistinosis ^{1,24,29,31}

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
Preservar el balance electrolítico con reposición de las pérdidas	Reducir la poliuria: Indometacina por vía oral (1 a 3 mg/kg/día)
Neutralización de la acidosis (mantener pH sanguíneo normal y bicarbonato sérico entre 22 y 24 mEq/L)	Potasio (entre 2 y 10 mEq/kg/día)
SopORTE nutricional	ClNa (1-2 mEq/kg/día, con aumento progresivo de la dosis)
Tratamiento de la afectación ósea	Fósforo (entre 1 y 4 g/día)
Otros	Bicarbonato o citrato a dosis inicial de 1-2 mEq/kg/día, con aumento progresivo de la dosis)
	Valoración nutricional con aporte de suplementos calóricos adecuados según la edad y la función renal
	Colecalciferol
	Suplementos de Calcio
	Vitamina D activa (1Alfacalcidol, Calcitriol, Paricalcitol, otros)
	Hormona de Crecimiento (si está indicado)
	Carnitina ²⁹ (100 mg/kg/día)
	iECAs/ARAs como antiproteinúricos (valorar tolerancia)

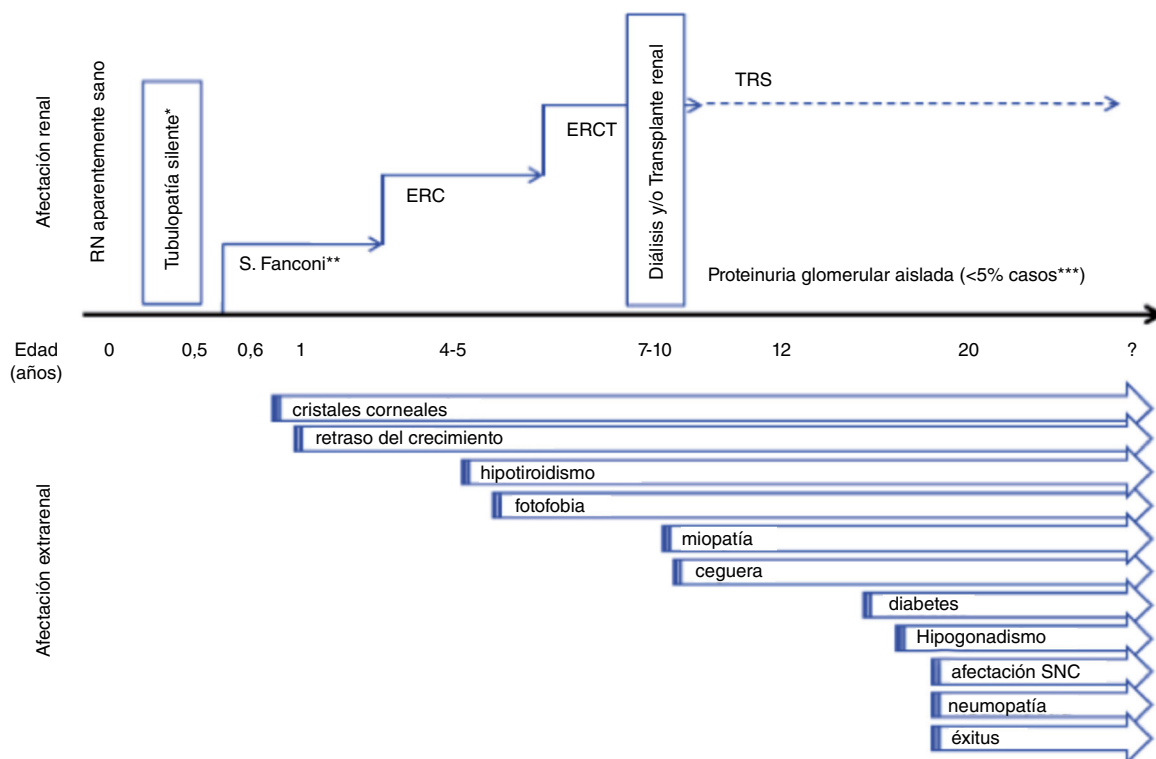


Figura 1 – Manifestaciones clínicas de la cistinosis en pacientes no tratados con cisteamina. RN: recién nacido, ERC: enfermedad renal crónica, ERCT: enfermedad renal crónica terminal, TRS: tratamiento renal sustitutivo.

Trasplante renal

Como se ha comentado, el TRS de elección en la cistinosis es el TxR. Las células del injerto no portan el defecto lisosomal y por ello la enfermedad no recurre en el órgano trasplantado. Sin embargo, es posible observar depósitos intersticiales de cristales de cistina, que representan leucocitos del receptor y no tienen significado patológico²¹. El trasplante de donante emparentado también es curativo y los portadores heterocigotos de la mutación de CTNS pueden ser donantes adecuados ya que no padecen la enfermedad^{4,6,33}.

Existen datos indirectos de pacientes cistinóticos con fallo renal avanzado y de registros internacionales que sugieren la conveniencia de realizar un trasplante renal preventivo en esta entidad, sobre todo cuando exista un donante vivo disponible⁴, evitando el inicio de diálisis⁵. Por ello la indicación de trasplante renal se establece cuando el FG es < 20 ml/min/1,73 m², algo más precoz que en patología renal de otro origen¹.

En EE. UU. (USRDS 2013), la edad media de los pacientes con cistinosis en el primer TxR es de 13,8 años (rango 2-24), cifra que no ha variado en las últimas décadas. De ellos, un 32,4% recibieron un TxR preventivo³⁴. Así mismo, los datos del Registro Europeo (ESPN/ERA-EDTA Registry) muestran un porcentaje similar del 35,1% trasplantados prediálisis, porcentaje mucho más elevado que en otras nefropatías⁵ (17,1%). Del global de pacientes cistinóticos en TRS, un 85% eran trasplantados renales. Respecto al tipo de donante, en EE. UU., un 54% de los pacientes recibieron un órgano de donante vivo y un 46% de donante cadáver³⁴. De modo similar en Europa el 48,9% recibieron un trasplante de donante vivo⁵.

Es de destacar que la duración del injerto renal funcionando en los pacientes cistinóticos es superior que el observado en la población trasplantada por otra causa^{5,35}.

Afectación extrarrenal

El mejor pronóstico y el aumento de la supervivencia de los pacientes con cistinosis, ha permitido conocer la afectación multiorgánica de la enfermedad^{4,6,32,36} (fig. 1).

Afectación ocular

La afectación ocular en la cistinosis es universal. La presencia de cristales de cistina en la córnea es un criterio diagnóstico de esta enfermedad³⁷, si bien su ausencia antes del primer año de vida no excluye que el paciente padezca cistinosis¹.

El depósito de cistina en la córnea es una de las manifestaciones más precoces de la cistinosis (fig. 1). Los cristales están ausentes al nacimiento, pero pueden observarse en niños de pocos meses de vida¹. Inicialmente se depositan en las capas superficiales de la córnea periférica, pero progresivamente afectan a todas las capas y extensión de la córnea. Sin tratamiento, hay una inexorable progresión del depósito de cristales en la córnea, que aumenta con la edad. La consecuencia del depósito es la fotofobia, que puede ser muy incapacitante, y la alteración en la sensibilidad corneal. Con el tiempo, se producen erosiones corneales recidivantes y edema

estromal, que pueden provocar disminución de la agudeza visual. También, se ha descrito depósito de calcio en la membrana de Bowman o queratopatía en banda, que cuando afecta al eje visual provoca disminución de visión³⁷.

Los cristales también se depositan en otras estructuras oculares como la conjuntiva, cámara anterior, iris, cuerpo ciliar, coroides y retina. La afectación retiniana provoca una degeneración de los fotorreceptores, principalmente de los bastones, que altera el campo visual periférico y la visión nocturna, pero que puede reducir la visión central. Más raramente se han descrito sinequias posteriores, adherencia del iris a la cápsula anterior del cristalino y neovascularización de la córnea periférica^{38,39}. Por otro lado, se observa disminución de la producción de lágrimas y ojo seco, y manifestaciones neurooftalmológicas (papiledema y oftalmoplejía) secundarias al aumento de la presión intracraneal descrito en esta enfermedad⁴. En las formas tardías de la enfermedad la presencia de cristales puede no ser detectada hasta la edad adulta²⁵.

Crecimiento y desarrollo. Afectación mineral-ósea

El retraso de crecimiento constituye un síntoma clásico de cistinosis y con frecuencia representa el motivo de consulta precoz³⁶. El mecanismo subyacente es multifactorial, aunque se relaciona con la severidad del síndrome de Fanconi. La concurrencia de acidosis metabólica, hiponutrición, pérdidas digestivas y renales aumentadas y la ERC conducen a un hipocrecimiento que puede ser muy severo^{40,41}. Así mismo, los pacientes presentan alteraciones endocrinas (ver apartado afectación endocrina) y raramente un déficit primario de secreción de hormona de crecimiento⁴² (GH).

Los pacientes con tratamientos inadecuados son los que presentan una estatura inferior³⁶. Clásicamente la talla adulta descrita en pacientes con tratamiento subóptimo es de 144 cm y el peso de 45 kg (25 cm y 25 kg por debajo de la media de la población normal, respectivamente)⁴. En las series más recientes con mejor control terapéutico se observa menor retraso estatural⁸ y un impacto favorable del tratamiento sobre los mecanismos reguladores del crecimiento⁴³. No obstante, un 27% de pacientes con cistinosis trasplantados y un 44% en diálisis continúan presentando talla baja en la actualidad⁵.

La administración precoz de GH mejora la talla, si bien la respuesta terapéutica suele ser inferior a la observada en ERC de otro origen, pese al control óptimo de la enfermedad. La GH constituye una herramienta terapéutica esencial en esta enfermedad, tanto por su efecto sobre el crecimiento en longitud como por su efecto anabólico^{40,44}. En cistinosis se desarrolla una enfermedad ósea metabólica característica causada por distintos factores: el depósito de cristales de cistina en hueso, la mineralización deficiente, el raquitismo de origen renal²⁴ y la ERC *per se*⁴⁵. También se han descrito anomalías óseas atribuidas a un déficit de cobre, posiblemente secundario al síndrome de Fanconi⁴⁶. Por ello es frecuente detectar osteopenia, especialmente en los trasplantados, también en relación con otras alteraciones endocrinas de la enfermedad (ver apartado afectación endocrina) y potencialmente con el tratamiento^{23,47}. En algunos casos se detecta fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas³².

Afectación endocrina

Las manifestaciones endocrinas se producen por destrucción de las glándulas afectas debida a los depósitos de cistina; su incidencia y edad de aparición están asociadas a la instauración del tratamiento específico con cisteamina⁴³.

El hipotiroidismo primario es la complicación endocrinológica más frecuente²³, es de curso progresivo y requiere tratamiento crónico con levotiroxina^{1,4}. La diabetes mellitus se caracteriza por una alteración progresiva de la insulino-secreción⁴⁸, con inmunología negativa y requiere tratamiento con insulina². Se observa en pacientes trasplantados que reciben corticosteroides²³. En los varones se produce hipogonadismo primario y la infertilidad es constante^{4,49}. En las mujeres, sin embargo, ni el hipogonadismo ni la infertilidad son prevalentes, por lo que las pacientes afectas pueden tener hijos⁵⁰, aunque existe un riesgo aumentado de prematuridad⁵¹.

Afectación cardiovascular

La aparición de dislipemia y calcificación vascular por la propia cistinosis y por la ERC *per se* representan factores de riesgo cardiovascular aumentado^{23,32,41}. Un 42% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial habitualmente post-trasplante. También se han descrito aneurismas aórticos y afectación de los vasos coronarios, así como cuadros de cardiomiopatía asociados con el depósito de cristales de cistina en miocardio³⁶. En pacientes adultos se recomienda el despistaje de cardiopatía isquémica⁴.

Afectación neurológica

La cistinosis se asocia con alteraciones de la estructura cerebral y aumento de los niveles de cistina en distintas áreas del sistema nervioso y tejido muscular^{4,6,32,52}. En general, las complicaciones neurológicas empeoran el pronóstico de la enfermedad:

- Miopatía progresiva isquémica^{4,32,53} de predominio distal de inicio en las manos; objetivándose además pérdida de masa muscular con posterior afectación de la capacidad ventilatoria y dificultades en la deglución. Algunos autores atribuyen la debilidad muscular que presentan los pacientes al déficit de carnitina^{24,28,29}.
- Afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)^{4,31} sobre todo en pacientes con tratamiento subóptimo con cisteamina:
 - De presentación aguda: epilepsia, ictus, encefalopatía, cefalalgia⁵⁴⁻⁵⁷.
 - De presentación subaguda/progresiva: hipertensión endocraneal, atrofia cerebral, ataxia, piramidalismo, trastornos en la marcha, calcificaciones en los ganglios basales y periventriculares, desmielinización de la sustancia blanca, deterioro mental⁵⁸⁻⁶⁶.
- Alteraciones neurocognitivas⁶⁷⁻⁷³: se ha descrito en pacientes cistinóticos un perfil específico de alteraciones en la integración visuomotora, la memoria visual, la atención sostenida, la planificación, la velocidad de procesamiento

motor y cálculo aritmético. En consecuencia, presentan una incidencia significativa de dificultades sociales que podría justificar el fenotipo conductual de algunos de los pacientes. La inteligencia suele ser normal.

La detección precoz de complicaciones neurológicas en la cistinosis permite diseñar mejores estrategias terapéuticas, reducir el número de ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida. La participación de un neurólogo ayudará a evaluar la capacidad funcional de los pacientes, detectando precozmente aquellas manifestaciones neurológicas que puedan afectar la autonomía en las actividades básicas de la vida diaria^{8,31,32,55}.

Miscelánea

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

- Aparato digestivo⁷⁴:
 - Náusea, vómito, epigastralgia, anorexia
 - Aumento de la secreción de gastrina (asociada con la toma de cisteamina)
 - Disminución de la salivación
 - Dificultad mecánica en la deglución
 - Retraso de vaciamiento gástrico y dismotilidad intestinal
 - Pseudo-obstrucción intestinal
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
- Hígado^{32,75}:
 - Hiperplasia nodular regenerativa sin insuficiencia hepática
 - Hipertensión portal no cirrótica con hiperesplenismo
 - Colestasis
 - Hipercolesterolemia
- Piel^{1,76}:
 - Hipopigmentación en piel y cabello por alteración de la melanogénesis
 - Alteraciones de la sudoración e intolerancia al calor
- Médula ósea⁴:
 - Anemia
 - Coagulopatía por plaquetas disfuncionales

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 y la detección de cristales corneales.

Evolutivamente es posible observar afectación sistémica (fig. 1). En pacientes con formas menos severas, se observa fallo renal y proteinuria. Ocasionalmente la visualización de cristales en córnea en pacientes adultos con ERC de causa no filiada, conduce al diagnóstico de cistinosis²⁵. La biopsia renal, si bien no es requisito para el diagnóstico de cistinosis, puede ser de utilidad en estas presentaciones atípicas^{2,16,24,32}.

Diagnóstico bioquímico general

Se basa en la detección de trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base y eventualmente de la función renal, característicos del síndrome de Fanconi^{24,28}.

Diagnóstico bioquímico específico

Consiste en la detección de niveles elevados de cistina intra-leucocitaria en leucocitos totales⁷⁷. 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^{78,79}. Los valores de referencia son:

- individuo sano $\leq 0,5$ nmol 1/2 cistina/mg proteína (los valores $> 0,5$ tienen significación diagnóstica y se recomienda repetir la determinación)
- individuo afecto sin tratamiento > 1 nmol 1/2 cistina/mg proteína (habitualmente > 2)
- individuo tratado con buen control terapéutico ≤ 1 nmol 1/2 cistina/mg proteína

Un valor normal de cistina intragranulocitaria en lactantes de corta edad no excluye el diagnóstico de manera absoluta. De ahí que en casos con alta sospecha de cistinosis, se recomienda realizar una segunda determinación a los 3-6 meses de la primera, cuando esta no sea concluyente⁷⁹ (tabla 2).

Diagnóstico molecular

La cistinosis se confirma con la detección de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen CTNS. Se han descrito > 100 mutaciones diferentes y la más frecuente es la delección ~ 57 kb de los primeros 10 exones, sobre todo en pacientes con ascendente norte-europeo. Las mutaciones puntuales se traducen en la ausencia de proteína o en una proteína truncada probablemente no funcional^{11,12,14,15,80} (tabla 2).

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%⁸¹. El consejo genético incluye, en este caso, la información sobre las técnicas de diagnóstico prenatal y selección de embriones⁸²⁻⁸³. La probabilidad que tiene una mujer con cistinosis de tener un hijo

Tabla 2 – Diagnóstico bioquímico y monitorización de niveles de cistina. Diagnóstico molecular. (www.orpha.net)	
Requerimientos para la determinación de cistina intragranulocitaria ⁷⁷⁻⁷⁹	
Condiciones de obtención de muestra	No precisa ayuno En pacientes tratados, la extracción debe realizarse a las 6 horas post-dosis cisteamina
Tipo de tubo	Con heparina de litio o sódica.
Volumen mínimo	Pacientes con <10 kg: 6 mL de sangre total Pacientes con ≥ a 10 kg: 10 mL de sangre total
Condiciones de conservación y envío	Una vez obtenida la muestra, enviarla inmediatamente a T ^a ambiente, ya que debe llegar al laboratorio antes de 24 horas.
RECOMENDACIONES para la monitorización de los niveles de cistina	Al inicio del tratamiento y mensualmente hasta alcanzar niveles adecuados por ajustes de dosis de cisteamina En pacientes estables: cada 6 meses Se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas situaciones de cambios clínicos significativos (TxR y D)
LABORATORIO de Referencia en España: Dirección y contacto	
Hospital Clínic de Barcelona Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo Dra. Judit García Villoria: jugarcia@clinic.ub.es Tfn. 93 227 56 00 Ext. 7585 C/ Mejía Lequerica s/n. Edificio Helios III. Planta baja. 08028, Barcelona.	
Requerimientos para el diagnóstico molecular del gen CTNS ^{12,13,15,80}	
Estudio mutacional de pacientes y familiares	
Muestra	2-3 mL de sangre en EDTA a T ^a ambiente DNA a T ^a ambiente
Diagnóstico prenatal Preferentemente biopsia corial o en amniocitos cultivados. Se requiere la detección previa de mutación en el caso índice y en progenitores Es indispensable concertación previa con el laboratorio.	
LABORATORIO de Referencia en España: Dirección y contacto	
Hospital Clínic de Barcelona Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo Dra. M ^a Josep Coll: mjcoll@clinic.ub.es Tfn. 93 227 9341 C/ Mejía Lequerica s/n. Edificio Helios III. Planta baja. 08028, Barcelona.	

afecto es muy bajo excepto en familias consanguíneas o poblaciones endogámicas. Los varones con cistinosis son universalmente estériles⁴⁹.

El consejo genético suele incluir información referente a las asociaciones de pacientes⁸⁴⁻⁸⁶ y las estrategias institucionales en enfermedades minoritarias⁸⁷.

Tratamiento

Tratamiento sintomático de la afectación renal

Los objetivos del tratamiento incluyen el control del síndrome de Fanconi (tabla 1) y sus complicaciones (Anexo 1) y el de los factores involucrados en la progresión del fallo renal²⁴⁻²⁸. En ERCT es prioritario promover el TxR. Independientemente de la afectación renal, todos los pacientes deberán recibir tratamiento específico con cisteamina para la prevención y el control terapéutico de la enfermedad multisistémica.

El tratamiento de la ERC seguirá las guías internacionales⁸⁸⁻⁹⁰. En los pacientes trasplantados se recomienda minimizar o evitar los corticoides²³.

Tratamiento específico con cisteamina

Cisteamina oral

El tratamiento específico de todas las formas clínicas de cistinosis es la cisteamina oral. La cisteamina disminuye el contenido intralisosomal de cistina formando complejos disulfuro cisteína-cisteamina capaces de salir de los lisosomas mediante un canal alternativo a la cistinosisina, que es el transportador de lisina^{3,19,91}.

El primer tratamiento farmacológico específico para la cistinosis es Cystagon[®] (bitartrato de cisteamina oral en cápsulas duras) siendo el único autorizado en España⁹²⁻⁹⁴. Recientemente ha sido aprobada una nueva fórmula de cisteamina en cápsulas duras gastroresistentes⁹³⁻⁹⁶.

Beneficios terapéuticos

La cisteamina oral debe introducirse desde el momento del diagnóstico y mantenerse durante toda la vida. Cuando la adherencia es consistente, la cisteamina es capaz de deplecionar hasta un 95% los depósitos celulares de cistina⁶². La reducción de estos depósitos se correlaciona con la gravedad de la cistinosis³². Se ha demostrado que la cisteamina prolonga la

vida del paciente, retrasa la progresión de la enfermedad renal y el inicio de tratamiento renal sustitutivo^{5,97}. Así mismo, disminuye la severidad y frecuencia de las manifestaciones extra-renales³². El pronóstico de la enfermedad está directamente relacionado con el inicio precoz y la duración del tratamiento. Incluso cuando el diagnóstico de cistinosis es tardío, la administración de cisteamina ha demostrado beneficios clínicos^{4,6,98}. Aunque el síndrome de Fanconi no suele ser reversible con cisteamina¹⁹, en algunos casos aislados de diagnóstico prenatal, la instauración de cisteamina en las primeras semanas de vida evitó la aparición de tubulopatía^{99,100}.

Cystagon®: posología, administración y monitorización del tratamiento

La base del tratamiento consiste en la depleción de cistina intralisosomal que en la práctica clínica se refleja en la reduc-

ción de los niveles de cistina intragranulocitaria, con un objetivo terapéutico óptimo fijado por debajo de 1 nmol hemicistina/mg de proteína. La disminución de estos niveles se correlaciona con la concentración plasmática de cisteamina durante las seis horas siguientes a la administración de Cystagon®, siendo mínimos a ~2 horas de la toma del fármaco y retornando a su valor basal (pre-dosis) 6 horas después. Esto explica la necesidad de administrar el fármaco cada 6 horas, toma nocturna incluida¹⁰¹⁻¹⁰² (tabla 3).

Se recomienda monitorizar los niveles al inicio del tratamiento y mensualmente tras los cambios en la dosis prescrita. En pacientes en seguimiento con niveles estables, se recomienda la monitorización cada 6 meses. Así mismo, de modo individualizado, se aumentará la frecuencia de monitorización en aquellas situaciones de cambios clínicos significativos^{77,78,79} (TxR y D) (tabla 2).

Tabla 3 – Tratamiento específico con cisteamina

Cisteamina oral - Cystagon® ^{31,47,92,93,94,102}		
Posología		
Según edad	Niños ≤12 años	Pacientes >12 años
Dosis recomendada	en función del área de superficie corporal (g/m²/día)	en función del peso cuando >50kg
	1.30 g/m²/día dividida en cuatro tomas al día	2 g/día dividida en cuatro tomas al día
Dosis inicial	Para evitar intolerancias, administrar de 1/4 a 1/6 de la dosis de mantenimiento prevista y aumentar progresivamente durante un periodo de tiempo entre 4 y 6 semanas	
Ajustes dosis	La dosis debe aumentarse si la tolerancia es adecuada y si el nivel de cistina intragranulocitaria es superior a: >1 nmol hemicistina/mg proteína	
Dosis máxima	1.95 g/m²/día <i>La sobredosificación no está aconsejada por no mejorar el pronóstico y asociarse con efectos adversos⁴⁷</i>	
Insuficiencia renal	No precisa modificación de la dosis	
Administración	4 tomas al día; cada 6 horas. Toma nocturna incluida En menores de 6 años se recomienda abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos Evitar administrar con bebidas ácidas Ajustar la dosis en función de los niveles de cistina intragranulocitaria	
Reacciones adversas	Trastornos gastrointestinales por hipersecreción ácida <i>Recomendaciones para mejorar la tolerabilidad digestiva:</i> <i>Administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones¹⁰²</i> <i>Administrar en las comidas o inmediatamente después. Se recomienda ingesta simultánea con alimentos como la leche, las patatas y otros alimentos ricos en almidón⁹²</i> Olor corporal específico y halitosis <i>Recomendaciones para mejorar olor: puede aminorarse con pastillas mentoladas³¹</i> Otras reacciones adversas: consultar ficha técnica ⁹²	
Interacciones medicamentosas	No se han realizado estudios de interacciones. Se puede administrar conjuntamente con suplementos electrolíticos o minerales, análogos de la vitamina D, tiroxina o inmunosupresores	
Cisteamina tópica oftálmica ^{36,37,38,98,99}		
Tratamiento oftalmológico tópico	Solución salina de cisteamina al 0.55% (Anexo 2)	
Posología	1 gota en cada ojo	
Administración	10-12 veces al día	

Tratamiento oral en situaciones especiales

Enfermedad renal crónica, diálisis y trasplante

No existe una correlación entre el FG y los niveles de cisteamina en plasma, por lo que no se precisa ajuste de dosis por función renal, sino que la dosis prescrita del fármaco se debe ajustar a la cuantificación de los niveles de cistina intragranulocitaria. Tampoco se precisa ajustes por síndrome de Fanconi^{6,103}.

Embarazo y lactancia

Aunque no existen datos suficientes se ha observado en animales toxicidad reproductiva y efectos teratogénicos de la cisteamina¹⁰⁴. Por ello está contraindicada durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Se recomienda la planificación familiar en mujeres en edad reproductiva. Además, debe evitarse su administración durante la lactancia.

Cisteamina tópica (gotas oftálmicas)

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

Afectación de la córnea

Los depósitos de cristales de cistina deben tratarse con la administración tópica de cisteamina dado que la córnea es una estructura avascular y como consecuencia el fármaco oral no es eficaz a nivel de córnea^{37,38,105,106}. La prescripción recomendada se indica en la tabla 3. Actualmente se están desarrollando formulaciones viscosas, para conseguir una mayor permanencia de la cisteamina en contacto con la superficie ocular y poder disminuir la frecuencia de instilación con igual eficacia^{107,108}.

Afectación de estructuras no corneales

La cisteamina oral es eficaz a nivel de la retina y otras estructuras oculares. La incidencia de retinopatía ha disminuido por el uso sistémico de cisteamina. La frecuencia y gravedad de las manifestaciones oftalmológicas no corneales están directamente relacionadas con la adherencia al tratamiento oral con cisteamina, con riesgo de pérdida importante de la visión si no se realiza un tratamiento sistémico correcto^{39,109}.

Adherencia al tratamiento específico con cisteamina

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con los profesionales sanitarios¹¹⁰.

El impacto de la no-adherencia en cistinosis se refleja en un peor pronóstico y una mayor progresión de la enfermedad renal y extrarrenal en los pacientes no adherentes respecto a los cumplidores^{5,6,97}.

La información sobre adherencia en pacientes con cistinosis es limitada, si bien la monitorización de niveles de cistina intragranulocitaria permite detectar a los pacientes no cumplidores^{77,79}. Otros estudios han constatado una adecuada adherencia a Cystagon® en el paciente pediátrico que disminuye significativamente en adolescentes y adultos^{7,8}. No obstante, en grupos de pacientes muy motivados, se ha descrito que únicamente un 8% presenta problemas de adherencia¹¹¹.

En cistinosis concurren factores de riesgo de no adherencia a cisteamina tales como: la pauta posológica, los problemas de tolerancia, efectos secundarios y los requerimientos de múltiples medicaciones para el control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Otros factores de riesgo no menos importantes y no exclusivos de cistinosis son: el conocimiento limitado sobre la enfermedad, la falta de motivación, la transición inadecuada del paciente a los servicios de adultos y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida^{7,9,10}.

No obstante, la adherencia subóptima al tratamiento no es un fenómeno restringido a la cistinosis. Estudios recientes describen que el 52-67% de los pacientes adultos trasplantados renales, no siguen correctamente incluso la pauta inmunosupresora prescrita, aumentando la probabilidad de pérdida de injerto^{112,113}. Estos porcentajes son similares a los publicados en pacientes con cistinosis en nuestra población⁷, lo que puede indicar la coexistencia de escenarios comunes a la ERC. Por lo tanto, en aras a mejorar la adherencia en pacientes cistinóticos, se recomiendan estrategias correctoras de los factores de riesgo a la no-adherencia y de promoción del autocuidado del paciente, similares a las implementadas con éxito en adultos con trasplante renal¹¹⁴⁻¹¹⁹ (tabla 4).

Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento del paciente con cistinosis

El grupo T-CiS.bcn, tras una revisión exhaustiva de la literatura médica en cistinosis y analizada la experiencia clínica

Tabla 4 – Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento^{7,10,114-119}

Identificar factores de riesgo que afectan a la adherencia y aplicar medidas correctivas en lo posible:

- Factores intrínsecos al paciente y socioeconómicos
- Factores relacionados con la enfermedad
- Factores relacionados con el tratamiento
- Barreras de organización sanitaria

Identificar y asignar el "coordinador/gestor del paciente"

Promover la educación del paciente y el soporte al tratamiento:

- Implementar programas de educación en la enfermedad
- Acordar planes terapéuticos: de fácil seguimiento y con medidas de soporte para el cumplimiento terapéutico
- Utilizar cuestionarios para la detección de la no adherencia
- Seguimiento de las citas médicas y las ausencias

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 5 – Recomendaciones para el seguimiento del paciente en tratamiento renal sustitutivo: diálisis y trasplante

Recomendaciones en Diálisis ^{5,103}	
<p>Promover el TxR preventivo como modalidad inicial de tratamiento renal sustitutivo en pacientes con ERC avanzada</p> <p>Monitorizar el volumen de diuresis residual y la pérdida salina urinaria para adaptar la prescripción de diálisis y evitar la ultrafiltración excesiva</p> <p>Mantener el tratamiento general del Síndrome de Fanconi y adaptar la dieta de modo individualizado</p> <p>Monitorizada cuidadosamente la afectación extrarenal con un enfoque multidisciplinar de todos los especialistas implicados</p> <p>Es necesario mantener el tratamiento oral y tópico ocular con cisteamina</p> <p>No se debe ajustar la dosis de cisteamina al filtrado glomerular (Ver apartado Tratamiento específico con cisteamina)</p>	
Recomendaciones en Trasplante renal ^{4,5,6,33,88-90}	
<p><i>Entrada en lista de espera</i></p> <p>Impulsar la realización de trasplante renal preventivo cuando el filtrado glomerular ≤ 20 ml/min/1.73 m²</p> <p>Donante vivo o cadáver</p> <p>Evaluación del síndrome de Fanconi asociado (diuresis residual –puede ser muy elevada–, pérdida salina, raquitismo, acidosis tubular, déficit de carnitina).</p> <p>Monitorizar niveles de cistina intragranulocitaria y optimizar el tratamiento con cisteamina (oral y tópica)</p> <p>Valoración de la posible afectación sistémica y su impacto sobre el trasplante (hipotiroidismo, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad ósea, trastornos deglutorios)</p> <p>Prescripción de líquidos y dieta individualizada. Valoración de necesidades de suplementos de fosfato, potasio, bicarbonato y carnitina</p> <p><i>Pre-trasplante y trasplante inmediato</i></p> <p>Evitar depleción de volumen en el preoperatorio y durante la cirugía (fluidoterapia endovenosa intensiva para garantizar la euvolemia, incluyendo suplementos de K y Bicarbonato)</p> <p>Inmunosupresión según protocolo del centro</p> <p>Suspensión transitoria del tratamiento con cisteamina</p> <p><i>Post-trasplante inmediato</i></p> <p>Fluidoterapia y administración electrolítica suficiente para mantener un balance hidroelectrolítico adecuado y un buen control del síndrome de Fanconi residual</p> <p>Vigilar la posible aparición de diabetes</p> <p>Inmunosupresión según protocolo del centro</p> <p><i>Atención continuada post-trasplante</i></p> <p>Reintroducir la cisteamina una vez que el paciente y el trasplante se encuentren estables aproximadamente a las 3-4 semanas post-trasplante en dosis crecientes hasta la dosis terapéutica</p> <p>Monitorizar los niveles de cistina intragranulocitaria</p> <p>Inmunosupresión según protocolo del centro, promoviendo reducción y/o suspensión de corticoides</p> <p>Controles y seguimiento de acuerdo a las recomendaciones y guías clínicas</p> <p>Mantener el tratamiento tópico ocular con cisteamina y estimular el cumplimiento terapéutico</p> <p>Valoración de la posible afectación sistémica y su impacto sobre el trasplante. Promover y estandarizar un plan de atención que incluya el cuidado multidisciplinar de la cistinosis</p>	
<p><i>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</i></p>	

Tabla 6 – Recomendaciones para el seguimiento oftalmológico^{4,37-39,105-109,120}

Tipo de exploración	Estructura ocular	Frecuencia	Observaciones
Biomicroscopía con lámpara de hendidura	Estudio córnea y resto segmento anterior	Anual	
Medir presión intraocular	Descartar hipertensión ocular	Anual	
Fondo de ojo bajo midriasis	Valorar papila y pigmentación de la retina	Anual (En pacientes con GH valoración basal y a los 4 meses de rutina para detectar hipertensión intracraneal ¹²⁰)	Urgente: si el paciente refiere disminución severa AV (infrecuente)
ERG fotópico y escotópico	Funcionalidad conos y bastones	Solo si el paciente refiere alteración visión nocturna o alterado el fondo de ojo	
Instrumental necesario	Lámpara de hendidura* Tonómetro Oftalmoscopio indirecto		

* Muy sensible para diagnosticar los cristales de cistina en la córnea pero es menos útil para el seguimiento dado que la cuantificación de los cristales es bastante subjetiva. Por ello es interesante recoger en cada exploración, de forma detallada la distribución de los cristales en la córnea, especificando si solo se depositan en la periferia o de forma difusa y si se localizan en epitelio, estroma y/o endotelio.

Subrayar la importancia del tratamiento con cisteamina oral y cisteamina tópica
 ERG: electroretinograma; GH:hormona de crecimiento; AV: agudeza visual.

Tabla 7 – Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la afectación endocrina^{4,5,32,48,49,121}

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

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

25OHD3: 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol); FSH: Foliculoestimulina; GH: Hormona del crecimiento; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; IGF-1: Factor de crecimiento 1 similar a la insulina; IGFBP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina; LH: Luteotropina; PTH: Parathormona; rGH: Hormona del crecimiento recombinante.; SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales; T: testosterona; T4L: Tiroxina libre; TG: Triglicéridos; TSH: Tirotropina

Tabla 8 – Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la afectación neurológica^{4,52-73,122-126}

Trastorno	Evaluación	Exámenes complementarios	Frecuencia	Tratamiento	Observaciones
Función motora de la musculatura esquelética ^{4,52,53}	Grado de atrofia muscular Progresión de la enfermedad Grado de discapacidad	Escala MRC Determinaciones cuantitativas de la fuerza muscular en las manos (dinamómetro de Jamar, vigorímetro de Martin y Jamar Hidraulic Pinch Gauge) Electromiograma RM muscular Biopsia muscular	Anual Anual Según criterio clínico Según criterio clínico Según criterio clínico	Rehabilitación	Utilizar instrumentos validados
Función motora oro-facial (lenguaje) y deglutoria ^{57,122,123}	Musculatura facio-bulbar: fuerza y rango del movimiento de labios, lengua, velo del paladar, mandíbula y músculos faciales en la fonación, la articulación, la deglución, la respiración y la expresión	Exploración física dirigida Videofluoroscopia	Anual Según criterio clínico	Reeducación si se detecten los primeros síntomas de disfagia con el fin de prevenir broncoaspirados	Objetivo: evaluar las diferentes fases de la deglución y el movimiento de un bolo de comida dentro de la cavidad oral y su paso a través del esófago
Función muscular respiratoria ¹²⁴	Presencia de disnea, apneas y/o ronquidos durante el sueño, cefaleas matutinas, hipersomnias diurnas, pérdida de fuerza en la tos o aumento de anómalo en la expectoración	Espirometría Saturación de oxígeno Gasometría Polisomnografía	Anual	Sintomático Fisioterapia respiratoria, soporte ventilatorio (CPAP).	Especialmente en pacientes con trastornos de deglución, riesgo de broncoaspiración o que presenten síntomas de insuficiencia respiratoria neuromuscular
Sistema Nervioso Central ^{54-57,59-68,125,126}	Signos guía de afectación (cefalea, episodios de pérdida de conocimiento, rendimiento escolar defectuoso, deterioro en funciones cognitivas, alteraciones en la conducta, etc.)	Exploración física dirigida Pruebas neurofisiológicas Neuroimagen	Anual Según criterio clínico Según criterio clínico	Dirigido al trastorno subyacente	Pruebas complementarias si se detectan anomalías.
Alteraciones neurocognitivas ⁶⁹⁻⁷³	Exploración neuropsicológica	Cuestionarios específicos evaluadores del rendimiento cognitivo global, la atención y las funciones ejecutivas, el lenguaje, la memoria, las funciones perceptivas, visuoespaciales y visuoconstructivas, así como el control motor cognitivo voluntario	Anual	Dirigido al trastorno subyacente	Adaptados a la edad del paciente (niños en etapa escolar y adultos)

ANEXO 1a – Suplementos, fármacos y fórmulas magistrales prescritas en cistinosis			
Principio activo	Especialidad farmacéutica/Producto	Composición	Categoría
Suplementos alcalinos			
Sódico bicarbonato	Bicarbonato de sosa Torres Muñoz 500mg (30 comp.)	500 mg/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)	1 g/sobre; 2 g/sobre	PF
	Bicarbonato sódico 1M (8,4%) solución oral	1 mEq/ml	FM
Citrato sódico	Bicitra solución oral	1 mEq Bicarbonato/ml; 1 mEq Na/ml; 0,5 mmol citrato/ml	FM
Citrato potásico	Polycitra solución oral	2 mEq Bicarbonato; 1 mEq Na/ml; 1 mEq K/ml; 1 mmol Citrato/ml	FM
	Polycitra LC con fósforo solución oral	2 mEq Bicarbonato; 1 mEq Na/ml; 1 mEq K/ml; 1 mmol Citrato/ml; 0,6 mmol P/ml	FM
Suplementos de potasio			
Potasio ascorbato	Boi-K (20 comp. efervescentes)	10 mEq K/comp.	EF
	Bok-K Aspártico (20 comp. efervescentes)	25 mEq K/comp.	EF
Potasio cloruro	Potasion 600mg (60 cápsulas)	8 mEq K/cápsula	EF
Potasio glucoheptonato	Potasion 1,32g/5 ml (125ml; 250ml)	1 mEq K/ml	EF
Suplementos de fósforo			
Fosfato sódico	Solución de fósforo oral o solución de Joulie	1 mmol P/ml (30,9 mg P/ml)	FM
	Phosphate sandoz 500mg (100 comp)	16,1 mmol P/comp (500 mg P/comp.)	EX
	Fosfato sódico monobásico NM (100 sobres)	26 mmol P/sobre (800 mg P/sobre)	PF
	Polycitra LC con fósforo solución oral	2 mEq Bicarbonato; 1 mEq Na/ml; 1 mEq K/ml; 1 mmol Citrato/ml; 0,6 mmol P/ml	FM
Otros			
Carnitina	Carnicor 1,5g/5 ml (40 ml solución oral)	300 mg/ml carnitina	EF
	Carnicor 1g viales bebibles (10ml)	100 mg/ml carnitina	EF
	Secabiol 300mg/ml (40ml solución oral)	300 mg/ml carnitina	EF
Indometacina	Artinovo 25 mg (30 cápsulas)	25 mg indometacina	EF
	Flogoter 25 mg (40 cápsulas)	25 mg indometacina	EF
	Inacid 25 mg (30 cápsulas)	25 mg indometacina	EF
	Indonilo 25 mg (24 cápsulas)	25 mg indometacina	EF
Cisteamina	Indometacina 2 mg/ml solución oral	2 mg/ml indometacina	FM
	Cisteamina 0,55% colirio	0,55% cisteamina	FM

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

con nuestros pacientes, hemos elaborado las siguientes recomendaciones de atención integral de la enfermedad y la transición del paciente adolescente. Nuestro objetivo es proporcionar una herramienta de soporte y asesoramiento clínico a otros profesionales de la salud involucrados en el cuidado de los pacientes con cistinosis.

Estas recomendaciones se presentan a continuación en las tablas 4-8.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *New Engl J Med.* 2002;347:111-21.
- Mahoney CP, Striker GE, Hickman RO, Manning GB, Marchioro TL. Renal transplantation for childhood cystinosis. *New Engl J Med.* 1970;283:397-402.
- Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest.* 1976;58:180-9.
- Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:863-78.

ANEXO 1b – Suplementos, fármacos y fórmulas magistrales prescritas en cistinosis		
Fórmulas magistrales líquidas		
Fórmula magistral	Composición	Cantidad
Bicarbonato sódico 1M (8,4%) solución oral ^a	Bicarbonato sódico	8,4 g
	Agua destilada estéril (csp)	100 ml
Bicitra solución oral ^b	Sodio, citrato 2H ₂ O (Tri-)	10 g
	Ácido cítrico monohidratado	6,7 g
	Jarabe simple con conservantes	50 ml
	Agua destilada estéril	40 ml
Polycitra solución oral ^b	Potasio, citrato H ₂ O (Tri-)	11 g
	Sodio, citrato 2H ₂ O (Tri-)	10 g
	Ácido cítrico monohidrato	6,7 g
	Jarabe simple con conservantes	50 ml
	Agua destilada estéril	38 ml
Polycitra LC con fósforo solución oral ^c	Sodio hidrogenofosfato-12	1,4 g
	Ácido fosfórico 85% Ph.Eur	1,4 ml
	Agua destilada estéril	32 ml
	Potasio, citrato H ₂ O	11 g
	Sodio, citrato	10 g
	Ácido cítrico monohidrato	6,7 g
	Jarabe simple (csp)	100 ml
	Esencia de naranjas dulces	1 gts
Indometacina 2 mg/ml solución oral ^{d,e,f,g}	Indometacina	0,2 g
	Alcohol etílico	0,7 ml
	Agua destilada estéril	0,3 ml
	Jarabe simple+ Nipagin/nipasol	100 ml
Fosfatos solución oral (Solución de Joulie) ^b	Ácido orto-fosfórico 85%	5,45 g
	Fosfato disódico 12 H ₂ O (di)	18,72 g
	Agua destilada estéril (csp)	100 ml
Cisteamina 0,55% colirio ^h	Benzalconio cloruro	0,045 g
	Sodio cloruro 0,9%	225 ml
	Cisteamina clorhidrato	1,2375 g

^a Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations. 3rd Ed. American Pharmacists Association, Washington DC; 2005:388-389

^b The United States Pharmacopeial convention. USP-Pharmacists' Pharmacopeia, 2nd Ed., Rockville MD; 2008

^c Hospital Sant Joan de Déu, Servicio de Farmacia, Barcelona, 2014

^d DasGupta V et al. Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrynic acid, indomethacin, methyl dopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. Am J Hosp Pharm 1978; 35:1382-1385

^e Martindale. The complete Drug Reference, 32 Ed. Pharmaceuticals Press. Massachusetts. 1999; 45.

^f Atienza M, Vila MN. Formulación magistral en pediatría. 1ª Ed: Edika Med SL. Barcelona, 2005

^g The Hospital Sick Children, Department of Pharmacy, Toronto, 2000

^h Gahl WA et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. Mol Genet Metab. 2000;71:100-120

csp: cantidad suficiente para

- 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;6:2485-91.
- Brodin-Sartorius A, Tête MJ, 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;81:179-89.
- Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer, 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;30:475-80.
- Geelen JM, Monnens LAH, Levitchenko E. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1766-70.
- Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. Pediatr Nephrol. 2000;14:469-72.
- Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF; International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). Kidney Int. 2011;80:704-7.
- Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, Maduro VV, McDowell G, Shotelersuk V, et al. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (CTNS): complete sequencing of a 200-kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. Genome Res. 2000;10:165-73.
- 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.
- Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://www.orpha.net> [consultado 10-11-2014].
- 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;66:111-6.
15. 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;76:486-9.
 16. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:50-6.
 17. Park MA, Thoene JG. Potential role of apoptosis in development of the cystinotic phenotype. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:441-6.
 18. Levtchenko E, de Graaf-Hess A, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Altered status of glutathione and its metabolites in cystinotic cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1828-32.
 19. 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;316:971-7.
 20. 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;25:1163-9.
 21. Wilmer MJ, Emma F, Levtchenko EN. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299:F905-16.
 22. Chevalier RL. The proximal tubule in cystinosis: fight or flight? *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1131-2.
 23. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis. *GeneReviews*® [actualizado 30 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400> [consultado 10-11-2014].
 24. Pintos-Morell G. Cistinosis nefropática. *Nefrología. Sup Ext*. 2011;2:80-7.
 25. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadefaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:27-35.
 26. 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;145:555-60.
 27. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. *Tubulopatías*. En: Arias MH, editor. *Nefrología clínica*. 4.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2013.
 28. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Síndrome de Fanconi. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2014.
 29. 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;16:25-30.
 30. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2010 and 2011. Annual Reports. 2011 [consultado Jun 2010-2011]. Disponible en: <http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html> [consultado 10-11-2014].
 31. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel L, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:205-15.
 32. Gahl W, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med*. 2007;147:242-50.
 33. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care. Cystinosis Research Network. Disponible en: <https://cystinosis.org> [consultado 10-11-2014].
 34. Unite States Renal Data System (USRDS). Annual Report 2013. Disponible en: <http://www.usrds.org> [consultado 10-11-2014].
 35. Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: An analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv1-8.
 36. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2459-67.
 37. 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.
 38. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:706-11.
 39. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:97-105.
 40. Besouw M, Levtchenko E. Growth retardation in children with cystinosis. *Minerva Pediatr*. 2010;62:307-14.
 41. Gahl WA, Nesterova G. Cystinosis. The post-transplant era. *Eur Nephrol*. 2010;4:55-61.
 42. Besouw MT, Van Dyck M, Francois I, Van Hoyweghen E, Levtchenko EN. Detailed studies of growth hormone secretion in cystinosis patients. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:2123-7.
 43. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3257-61.
 44. Wühl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O; European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J Pediatr*. 2001;138:880-7.
 45. Zimakas PJ, Sharma AK, Rodd CJ. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:384-90.
 46. Besouw MT, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F, Cornelissen EA, et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr*. 2013;163:754-60.
 47. Besouw MT, Bowker R, Duterte JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *J Pediatr*. 2011;159:1004-11.
 48. Filler G, Amendt P, von Bredow MA, Rohde W, Ehrich JHH. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *Eur J Pediatr*. 1998;157:738-42.
 49. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtchenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril*. 2010;93:1880-3.
 50. Andrews PA, Sacks SH, van't Hoff W. Successful pregnancy in cystinosis. *JAMA*. 1994;272:1327-8.
 51. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11:2388-404.
 52. 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;319:1461-4.
 53. Charnas LR, Luciano CA, Dalakas M, Gilliat RW, Bernardini I, Ishak K, et al. Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann Neurol*. 1994;35:181-8.
 54. Dogulu CF, Tsilou E, Rubin B, Fitzgibbon EJ, Kaiser-Kupper MI, Rennert OM, et al. Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *J Pediatr*. 2004;145:673-8.

55. Müller M, Baumeier A, Ringelstein EB, Husstedt IW. Long-term tracking of neurological complications of encephalopathy and myopathy in a patient with nephropathic cystinosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2008;2:235.
56. Berger JR, Dillon DA, Young BA, Goldstein SJ, Nelson P. Cystinosis of the brain and spinal cord with associated vasculopathy. *J Neurol Sci.* 2009;284:182-5.
57. Rogers DL, McGregor ML. Increased intracranial pressure in patients with cystinosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2010;47 Online:e1-3.
58. 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;84:137-46.
59. Levine S, Paparo G. Brain lesions in a case of cystinosis. *Acta Neuropathol.* 1982;57:217-20.
60. Fink JK, Brouwers P, Barton N, Malekzadeh MH, Sato S, Hill S, et al. Neurologic complications in long-standing nephropathic cystinosis. *Arch Neurol.* 1989;46:543-8.
61. Vogel DG, Malekzadeh MH, Cornford ME, Schneider JA, Shields WD, Vinters HV. Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1990;49:591-9.
62. Gahl WA, Charnas L, Markello TC, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochem Med Metab Biol.* 1992;48:275-85.
63. Marquardt L, Kuramatsu JB, Roesch J, Engelhorn T, Huttner HB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in cystinosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:644-5.
64. Neutel D, Gerales R, Pereira P, Gomes da Costa A, Pimentel J, Melo TP. Recurrent ischemic stroke in an adult with cystinosis: a clinical-pathological case. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:e674-5.
65. Ross DL, Strife CF, Towbin R, Bove KE. Nonabsorptive hydrocephalus associated with nephropathic cystinosis. *Neurology.* 1982;32:1330-4.
66. 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;19:65-75.
67. 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;46:206-6.
68. Nichols SL, Press GA, Schneider JA, Trauner DA. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol.* 1990;6:379-81.
69. Delgado G, Schatz A, Nichols S, Appelbaum M, Trauner D. Behavioral profiles of children with infantile nephropathic cystinosis. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:403-7.
70. Spilkin AM, Ballantyne AO, Trauner DA. Visual and verbal learning in a genetic metabolic disorder. *Neuropsychologia.* 2009;47:1883-92.
71. Besouw MT, Hulstijn-Dirkmaat GM, van der Rijken RE, Cornelissen EA, van Dael CM, Vande Walle J, et al. Neurocognitive functioning in school-aged cystinosis patients. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:787-93.
72. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Executive function in nephropathic cystinosis. *Cogn Behav Neurol.* 2013;26:14-22.
73. Viltz L, Trauner DA. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013;163:489-92.
74. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr.* 2003;143:224-30.
75. Cornelis T, Claes K, Gillard P, Nijs E, Roskams T, Lombaerts R, et al. Cholestatic liver disease in long-term infantile nephropathic cystinosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e428-31.
76. Chiaverini C, Sillard L, Flori E, Ito S, Briganti S, Wakamatsu K, et al. Cystinosis is a melanosomal protein that regulates melanin synthesis. *FASEB J.* 2012;26:3779-89.
77. Schneider JA, Bradley K, Seegmiller JE. Increased cystine in leukocytes from individuals homozygous and heterozygous for cystinosis. *Science.* 1967;157:1321-2.
78. Smolin LA, Clark KF, Schneider JA. An improvement method for heterozygote detection of Cystinosis using polymorphonuclear leucocytes. *Am J Hum Genet.* 1987;41:266-75.
79. García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem.* 2013;46:271-4.
80. Thoene J, Lemons R, Anikster Y, Mullet J, Paelicke K, Lucero C, et al. Mutations of CTNS causing intermediate cystinosis. *Mol Genet Metab.* 1999;67:283-93.
81. Ars E, Torra R, Oliver A. Diagnóstico molecular de las enfermedades renales hereditarias. *Nefrologia.* 2003;23 Suppl 1:2-10.
82. Lorda-Sanchez I, Ramos C, Ayuso C. Consulta genética y diagnóstico prenatal. *Pediatr Integral* 2010; Vol. XIV (8) : 604-611.
83. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A, Traeger-Synodinos J, Wilton L, et al.; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod.* 2011;26:14-24.
84. Asociación para la información y la investigación de las enfermedades renales genéticas en España: AIRG-E. Disponible en: www.airg-e.org [consultado 10-11-2014].
85. Grupo de pacientes con cistinosis en España. Disponible en: www.grupocistinosis.org [consultado 10-11-2014].
86. Red de comunidades de pacientes con enfermedades raras: Rare Connect. Disponible en: <https://www.rareconnect.org/es/community/cistinosis> [consultado 10-11-2014].
87. Grupo de Expertos en enfermedades raras de la Unión Europea. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm [consultado 10-11-2014].
88. The National Kidney Foundation - Kidney disease outcomes quality initiative. Disponible en: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm> [consultado 10-11-2014].
89. Kidney disease - Improving global outcomes. Disponible en: www.kdigo.org [consultado 10-11-2014].
90. Pascual J, Abramowicz D, Cochat P, Claas F, Dudley C, Harden P, et al. European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient. *Nefrologia.* 2014;34:293-301.
91. Gahl WA, Tietze F, Butler JD, Schulman JD. Cysteamine depletes cystinotic leucocyte granular fractions of cystine by the mechanism of disulphide interchange. *Biochem J.* 1985;228:545-50.
92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: ficha técnica Cystagon®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/> [consultado 10-11-2014].

93. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [consultado 10-11-2014].
94. U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/> [consultado 10-11-2014].
95. 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;7:1112-20.
96. 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;165:528-33.
97. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med*. 1993;328:1157-62.
98. Goodyer P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *Int J Nephrol*. 2011;2011:929456.
99. 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;119:491-3.
100. 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;145:555-60.
101. Bellidina EB, Mei Y, Huang MY, Schneider JA, Brundage RC, Tracy TS. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *J Clin Pharmacol*. 2003;56:520-5.
102. Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J Pediatr*. 2003;143:224-30.
103. Besouw M, Levtschenko EN. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:639-40.
104. Beckman DA, Mullin JJ, Assadi FK. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: effects on embryo-fetal development. *Teratology*. 1998;58:96-102.
105. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:689-93.
106. Dureau P, Broyer M, Dufier JL. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40:142-6.
107. Labbe 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;116:870-6.
108. 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;111:314-20.
109. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, et al. Nephropathic cystinosis. Posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology*. 2006;113:1002-9.
110. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/es/> [consultado 10-11-2014].
111. Cure Cystinosis International Registry (CCIR). Disponible en: www.cystinosisregistry.org [consultado 10-11-2014].
112. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant*. 2005;1:77-82.
113. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wynn JJ, Rogers HE, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 2000;8:1240-4.
114. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun 20. pii : gfu204. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/ndt/gfu204.
115. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 4:iv87-94.
116. Forbes TA, Watson AR, Zurowska A, Shroff R, Bakkaloglu S, Vondrak K, et al. ; European Paediatric Dialysis Working Group. Adherence to transition guidelines in European paediatric nephrology units. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1617-24.
117. Quittner A, Modi A, Lamanek K, Ievers-Landis C, Rapoff M. Evidence-based Assessment of Adherence to Medical Treatments in Pediatric Psychology. *J Pediatr Psychol*. 2008;33:916-36; discussion 937-8.
118. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21:1074-90.
119. 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;344:e3718.
120. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:41-7.
121. Lewis M, Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Growth in children with established renal failure—a Registry analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 7):vii176-80.
122. Bassim CW, Gautam P, Domingo DL, Balog JZ, Guadagnini JP, Gahl WA, et al. Craniofacial and dental findings in cystinosis. *Oral Dis*. 2010;16:488-95.
123. Trauner DA, Fahmy RF, Mishler DA. Oral motor dysfunction and feeding difficulties in nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol*. 2001;24:365-8.
124. Anikster Y, Lacbawan F, Brantly M, Gochuico BL, Avila NA, Travis W, et al. Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest*. 2001;119:394-401.
125. Müller-Felber W, Schröder M, Hirschmann M, Kastrop K, Töpfer M, Pongratz D. Neurophysiological testing in long-standing cystinosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39:67-70.
126. Cazals X, Lauvin MA, Favelle O, Domengie F, Nivet H, Cottier JP. Cystinosis encephalopathy: MRI perivascular enhancement with micronodular T2* hypointensity. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:653-5.