

Cistinosis ocular: a propósito de un caso

Ocular cystinosis: a case report

SIGUERO MARTÍN L¹, JEREZ OLIVERA E¹, GUEDES GUEDES II¹, GOYA GONZÁLEZ C¹, FERNÁNDEZ DEL COTERO SECADES L¹, PÉREZ ÁLVAREZ J¹, CABRERA LÓPEZ F²

RESUMEN

La cistinosis es una enfermedad genética lisosomal que produce la acumulación de cistina en diferentes órganos, entre ellos el globo ocular, pudiendo afectar diversas estructuras del mismo. Presentamos un caso de cistinosis en Canarias de un paciente varón de 20 años, que presenta depósitos corneales de cristales de cistina en todo su espesor, exceptuando el endotelio. Ha sido tratado con colirio de Clorhidrato de Cisteamina 0,10% durante varios años presentando mejoría del cuadro clínico, aunque con baja adherencia al tratamiento. Debido a la posología de dicho fármaco, el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente con cistinosis es uno de los grandes retos del oftalmólogo para una evolución favorable de la enfermedad. En los últimos años ha aparecido en el mercado el Clorhidrato de Cisteamina al 0,55% con una posología más cómoda que, por tanto, mejora la adherencia de los pacientes al mismo y, con ello, el cuadro clínico.

Palabras clave: cistinosis, depósitos, cistina, cisteamina, córnea.

ABSTRACT

Cystinosis is a genetic lysosomal disease that produces the accumulation of cystine in different organs, including the eye. Within the eye it can affect different structures. We present a case of cystinosis in the Canary Islands in a 20-year-old male patient who presented corneal deposits of cystine crystals throughout their thickness, except the endothelium. He has been treated with 0.10% Cysteamine Hydrochloride eye drops for several years, showing improvement, although he has low adherence to treatment. Due to the dosage of said drug, compliance with the treatment of the patient with cystinosis is one of the great challenges of the ophthalmologist for a favorable evolution of the disease. In recent years, Cysteamine Hydrochloride 0.55% has appeared on the market, which allows treatment to be instilled with a more comfortable dosage; therefore, the patient adherence and the clinical symptoms improve.

Keywords: cystinosis, cystine, deposits, cysteamine, cornea.

¹ Licenciada en Medicina. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

² Doctor en Medicina. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Leticia Sigüero Martín.

Avenida Marítima del Sur, s/n, 35016 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas.

leticiasmof@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cistinosis es una enfermedad que afecta a los lisosomas y que produce el acúmulo de cristales de cistina en diferentes órganos, causando su disfunción¹.

Se estima una prevalencia de 1-9/1.000.000 de habitantes y una incidencia anual de 1/100.000-200.000 recién nacidos; aunque tiene una mayor incidencia en algunas regiones de Francia, Gran Bretaña y Canadá (1).

Se trata de una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva. La mutación se encuentra en el gen CTNS (cromosoma 17p13) (2), que es el encargado de codificar la proteína lisosomal cistinosisina. La cistinosisina es una proteína transmembrana específica para el transporte de cistina desde el lisosoma al citoplasma celular (3). Su ausencia conduce al depósito progresivo de cistina intralisosomal. La delección de 57 kb del gen CTNS es la mutación más comúnmente encontrada en la población europea con cistinosis infantil. Además, esta delección afecta a los genes CARKL y TRPV1 (4).

La cistina procede de la degradación proteica en los lisosomas celulares. Pasa del lisosoma al citosol a través de la cistinosisina (transportador que se encuentra en la membrana lisosomal). Una vez en el citosol, la cistina se transforma en cisteína y se reutiliza. Como consecuencia del defecto del gen que codifica la cistinosisina, la cistina se acumula dentro de los lisosomas formando cristales (3) en todas las células del organismo, especialmente en el tejido renal y ocular (5).

La enfermedad puede comenzar en diferentes etapas de la vida, con distintas formas clínicas de presentación, que se clasifican en:

- **Infantil** (Cistinosis nefropática infantil): es el subtipo más grave, pues hay pérdida completa de la cistinosisina y, por tanto, múltiples manifestaciones sistémicas. Además de la afectación corneal, hay que destacar la afectación renal, que da lugar a un Síndrome de Fanconi a edades tempranas. Pueden requerir un trasplante renal hasta en el 57% de los casos (6). También puede presentar otras manifestaciones como alteración de la melanogénesis, hepato y esplenomegalia, retraso del crecimiento¹, hipotiroidismo por fibrosis del tiroides, hipogonadismo hipogonado-

trófico masculino por fibrosis testicular (2), diabetes y alteraciones neurológicas y óseas, entre otras.

- **Juvenil** (Cistinosis nefropática juvenil): es un subtipo menos severo, de debut juvenil o tardío, con afectación renal y corneal.

- **Adulta** (Cistinosis no nefropática o del adulto): existe afectación corneal, exclusivamente.

Las dos últimas formas sólo presentan pérdida parcial de la función de la cistinosisina (2).

CASO CLÍNICO

Paciente de 20 años, remitido desde el servicio de nefrología para valoración de fotofobia y lagrimeo. PRESENTABA YA EL DIAGNÓSTICO DE CISTINOSIS?

Como antecedentes personales de interés encontramos:

- Síndrome de Fanconi desde los 6 meses de edad en contexto de cuadro de decaimiento con poliuria, polidipsia y estancamiento de la curva ponderoestatural.
- Tratamiento con hormona del crecimiento durante la infancia.
- Trasplante renal en 2008.
- Hipotiroidismo primario en tratamiento.

En la exploración clínica oftalmológica destaca:

Una agudeza visual (AV) en escala de Snellen de 1 en el ojo derecho (OD) y de 4/5-1 en ojo izquierdo (OI). La presión intraocular (PIO) es de 9 milímetros de mercurio (mmHg) en ambos ojos (AO). En la biomicroscopia (BMC) se observan depósitos cristaloides subconjuntivales en tarso y córnea, afectando en esta última al espesor estromal completo. Las pupilas son isocóricas normorreactivas y el cristalino es transparente.

En el fondo de ojo (FO) tan solo llama la atención una alteración del epitelio pigmentario de la retina en torno a las arcadas vasculares. NO SE APRECIA ESAS ALTERACIONES EN LA RETINOGRAFÍA SINO UN BLANQUEAMIENTO ANULAR EN POLO POSTERIOR QUE PARECE ARTEFACTO, HAY ALGUNA RETINO MEJOR Y AUTOFLUORESCENCIA? El test de Schirmer no pone en evidencia patología de la secreción lagrimal. Presenta una Tomo-

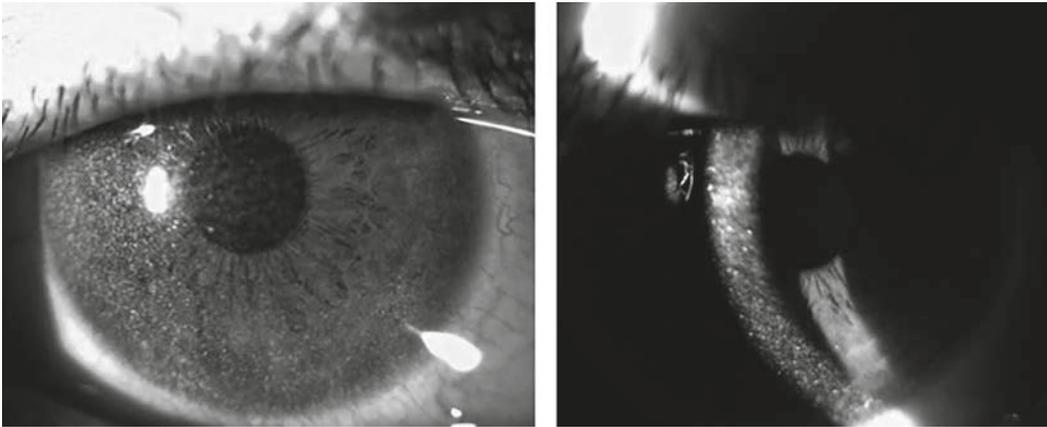


Fig. 1: Foto de depósitos corneales de cistina.

grafía de coherencia óptica (OCT) de mácula que respeta el perfil foveal y una OCT de nervio óptico con una Capa de Fibras Nerviosas Retinianas (CFNR) dentro de límites normales.

Se completa la exploración con un campo visual (CV) SITA-Estándar con un resultado en OD sin alteraciones y en OI no valorable por baja fiabilidad de la prueba. El test de colores también se encuentra dentro de la normalidad.

A los cuatro años de seguimiento de nuestro paciente, presenta una AV de 1 en AO. Se encuentra en tratamiento con clorhidrato de cisteamina al 0,10% y lubricación, con baja adherencia al mismo. En la BMC se observa aún la presencia de cristales en córnea y ha aparecido neovascularización en el limbo. Actualmente se le ha pautado el colirio de Clorhidrato de Cisteamina al 0,55% con lo que se espera encontrar una mejor adherencia al tratamiento y disminución de los depósitos corneales.

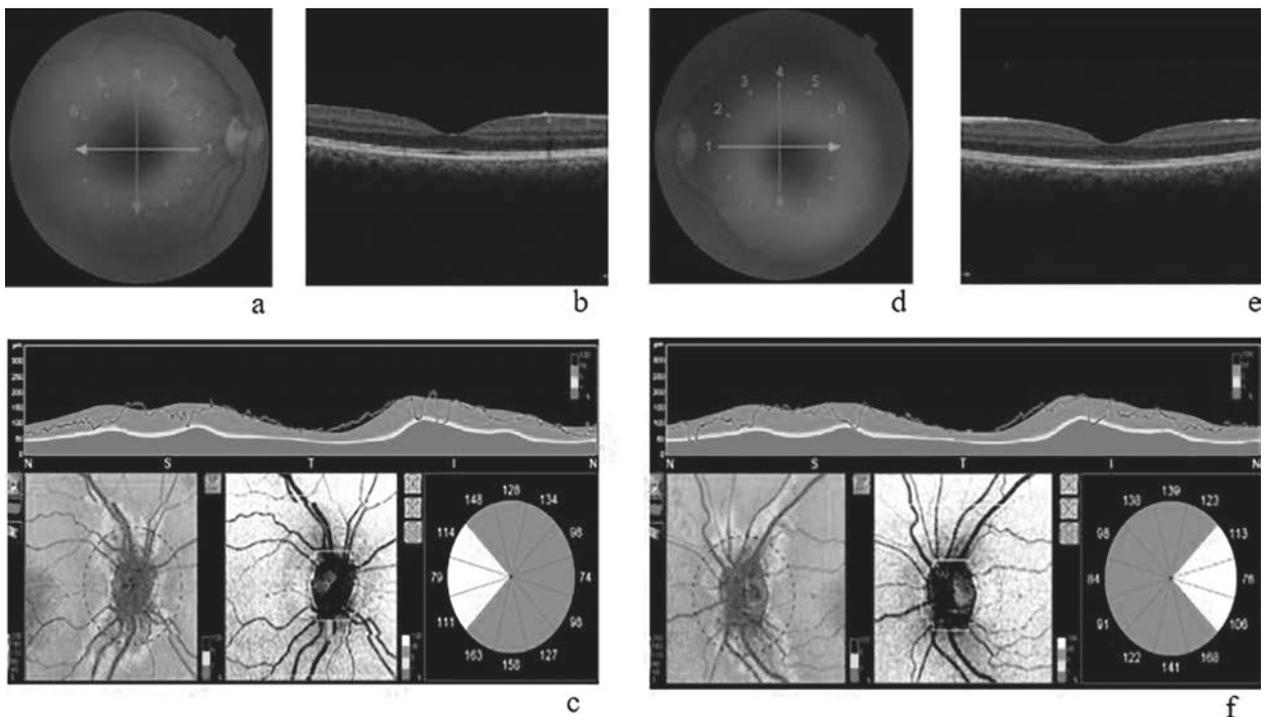


Fig. 2: Fotos del polo posterior. 2a retinografía ojo derecho. 2b OCT macular ojo derecho. 2c OCT de nervio óptico de ojo derecho. 2d retinografía ojo izquierdo. 2e OCT macular ojo izquierdo. 2f OCT nervio óptico ojo izquierdo.

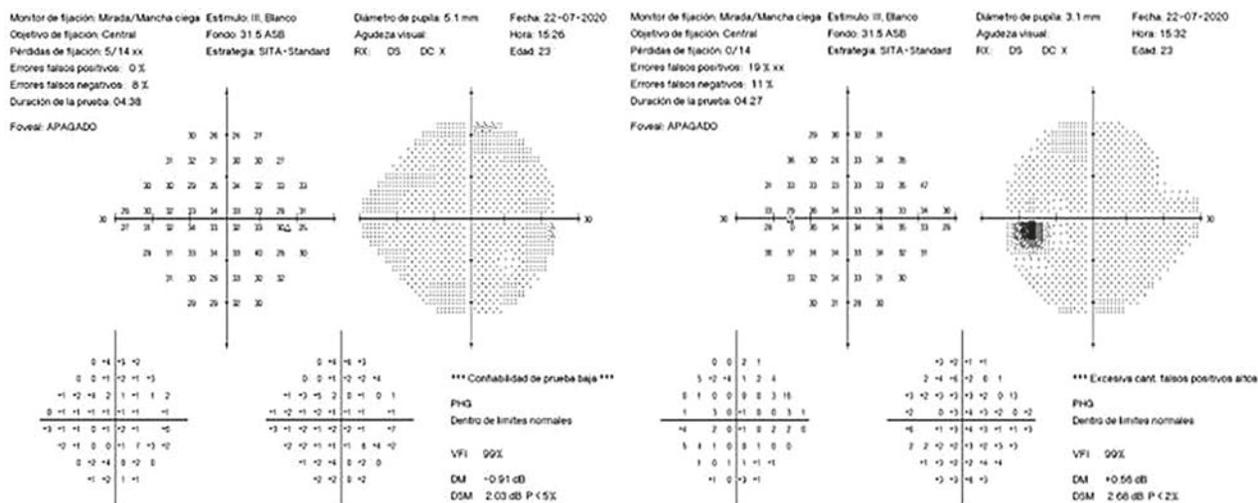


Fig. 3: Campo visual SITA-estándar.

DISCUSIÓN

La cistinosis ocular, se presenta en las tres formas de la enfermedad. Puede afectar tanto al segmento anterior del ojo como al posterior, aunque principalmente, se caracteriza por la presencia de depósitos de cristales de cistina corneales, fundamentalmente en el estroma. Comienzan a aparecer desde los 16 meses de vida y progresan con la edad (3). Estos depósitos empiezan a acumularse en la córnea periférica anterior y progresan hacia la central y hacia capas más profundas, no siendo frecuente su acumulación en el eje visual. Por este motivo, la agudeza visual rara vez se ve comprometida. La microscopía confocal ha demostrado la existencia de cristales desde epitelio a estroma pero no en endotelio. Como consecuencia de la acumulación de

estos depósitos, el paciente puede presentar fotofobia, dolor y deterioro visual.

A nivel del segmento anterior, también pueden aparecer depósitos en la conjuntiva, el iris y el cuerpo ciliar. Como complicaciones en el polo anterior encontraremos la queratopatía punteada, queratitis filamentosa, erosiones corneales recurrentes, queratopatía en banda, neovascularización corneal, sinequias posteriores, bloqueo y glaucoma secundario.

La acumulación de cristales en el segmento posterior se localiza en la retina, coroides y nervio óptico. Se manifiesta como retinopatía pigmentaria con visión del color y nocturna reducidas y sensibilidad al contraste disminuido, además de pérdida de campo y de visión central. Se han descrito zonas parcheadas pigmentadas y despigmentadas que

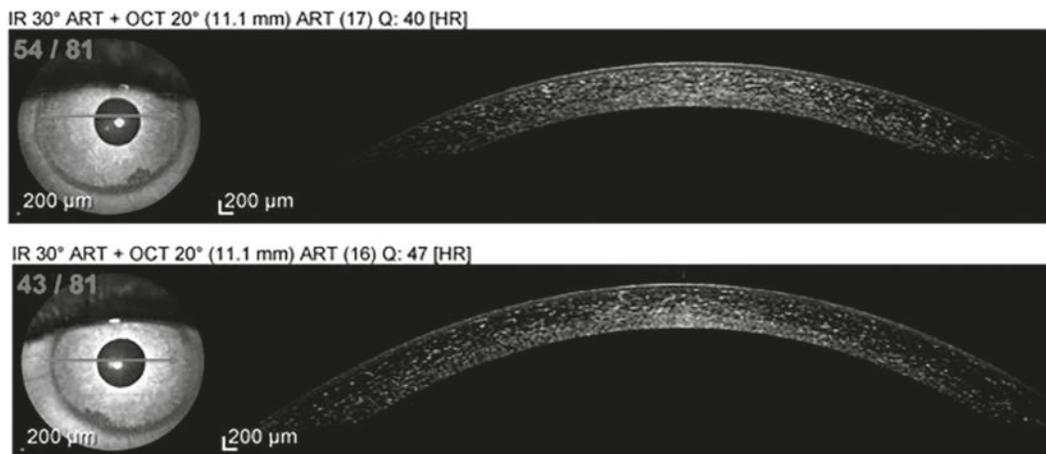


Fig. 4: OCT de segmento anterior que muestra puntos hiperreflectivos en todo el espesor corneal salvo endotelio. Arriba imagen correspondiente al OD y abajo al OI.

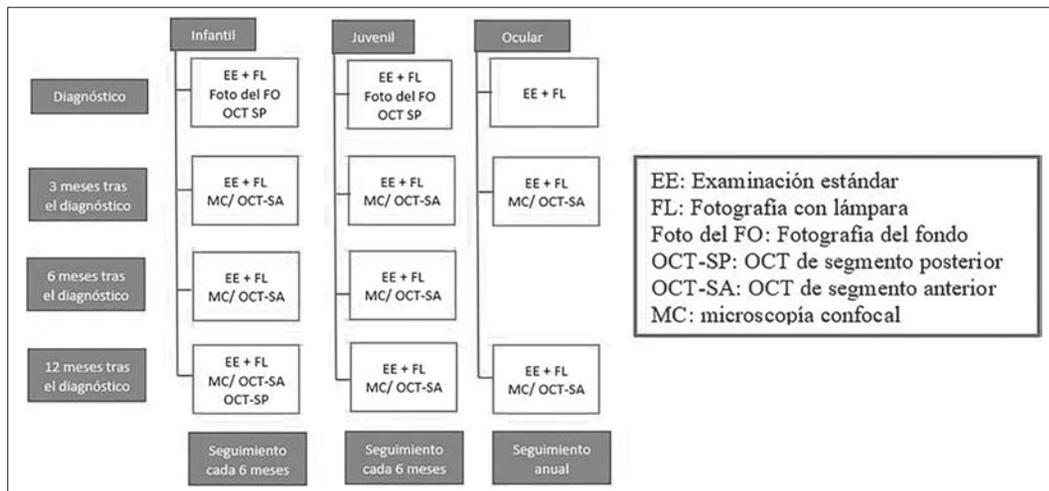


Fig. 5: Propuesta de esquema de revisión oftalmológica en pacientes con cistinosis. A.M. Pinxten, M.T. Hua, et al. *Clinical Practice: A propose standardized Ophthalmological Assessment for Patients in Cystinosis. Ophthalmol Ther.* May 5, 2017.

pueden progresar y dar lugar a una maculopatía con disminución de la agudeza visual.

También está descrito el papiledema secundario a un aumento de presión intracraneal (3).

Ante la aparición de depósitos corneales, especialmente en la enfermedad adulta de la cistinosis, siendo esta su única manifestación, es imprescindible realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que causan depósitos corneales como son las metabopatías y el consumo de algunos fármacos. Dentro de las metabopatías que causan depósitos corneales encontramos:

- Enfermedad de Wilson: depósitos de color cobrizo en la periferia de la membrana de Descemet (7).
- Enfermedad por depósitos de inmunoproteínas: bandas de opacidades punteadas en copos, principalmente a nivel del estroma posterior.
- Enfermedad de Fabry: depósito de Gb3 entre la membrana basal del epitelio corneal y la membrana de Bowman con un patrón en espiral, dando lugar a una córnea verticilada (8).
- Déficit de L-CAT: depósitos grisáceos en el estroma (de colesterol y fosfolípidos), que se distribuyen de forma difusa en la córnea pero que a menudo están más concentrados en un arco periférico con un borde externo menos definido que el arco senil clásico.
- Mucopolisacaridosis: depósitos de glucosaminoglucanos en la córnea (epitelio, estroma y endotelio). Esto conduce a cambios estructurales como alteración del espaciamiento y disposición del colágeno del estroma

ma que disminuye la transparencia corneal, obteniendo una apariencia en vidrio esmerilado (9).

El tratamiento de la afectación corneal por cistinosis se realiza mediante el colirio de Clorhidrato de Cisteamina. Hasta hace unos años el principal colirio disponible era el Clorhidrato de Cisteamina al 0,10% que, a pesar de producir mejoría clínica en los pacientes usuarios del mismo, presenta varios inconvenientes. Por un lado, su baja biodisponibilidad, ya que se trata de unas gotas hidrófilas con dificultad para penetrar a través del epitelio corneal lipófilo y, por tanto, con dificultad para llegar al estroma hidrófilo, donde se depositan los cristales. Otro de los inconvenientes es su presentación en colirio, que hace que tengan una baja estabilidad en la superficie corneal, requiriendo la instilación de una gota cada hora o una gota doce veces al día. El requerimiento de un uso tan frecuente provoca una mala adherencia al tratamiento en los pacientes con un cumplimiento deficiente, y, por tanto, una pérdida de eficacia. Además, este principio activo es inestable en solución acuosa y debe conservarse a 20°C y una vez abierto, refrigerado.

Actualmente, existe disponibilidad de Clorhidrato de Cisteamina al 0,55% (Cystadrops®), también llamado mercaptamina, que contiene 0,55% de clorhidrato de cisteamina (5,5 mg/ml de clorhidrato de cisteamina, equivalente a 3,8 mg/ml de base de cisteamina) y una sustancia viscosizante (carmelosa sódica), para permitir un mayor tiempo de permanencia de las gotas en el ojo. Esto hace posible disminuir la aplicación del co-

lirio a cuatro veces al día. A diferencia de la formulación anterior facilita el cumplimiento y con ello la mejoría de las manifestaciones corneales.

El estudio CHOC, que compara el Clorhidrato de Cisteamina al 0,55% con el Clorhidrato de Cisteamina al 0,10%, concluyó que después de 3 meses de tratamiento, la agudeza visual y la presión intraocular, eran similares en ambos grupos. Sin embargo, se observaron mejoras en el grupo del Clorhidrato de Cisteamina al 0,55%, en el contraste visual, escala de sensibilidad y el total de tinción corneal. También se observó una disminución significativa de la fotofobia, la densidad de cristales de cistina corneales en la BMC y la OCT del segmento anterior (10).

En el caso de nuestro paciente, no hemos alcanzado los resultados deseados durante estos primeros meses de tratamiento con Cystadrops®, justificado por la sospecha de falta de adherencia al tratamiento, tanto sistémico como tópico.

Además, para mejorar la adherencia del paciente al tratamiento de su enfermedad global, se ha propuesto la creación de un equipo médico multidisciplinar con un coordinador del paciente, que aborde la enfermedad de una manera integral, que identifique otros factores de riesgo que afecten a la adherencia del tratamiento, que promueva la educación del paciente respecto a su enfermedad y su tratamiento, que implemente programas de transición de la niñez a la edad adulta y que organice las visitas a los diferentes servicios para facilitar el buen cumplimiento (11).

También se han desarrollado protocolos para el mejor seguimiento en oftalmología que proponen lo siguiente: en la enfermedad infantil y juvenil, es obligatoria una exploración oftalmológica al diagnóstico, a los tres meses del diagnóstico y posteriormente cada 6 meses. En la cistinosis ocular se recomienda una exploración oftalmológica al diagnóstico, a los 3 meses y luego anual. La exploración estándar incluirá la historia, la AV, tonometría y BMC. La profundidad de afectación de la córnea por cristales se cuantifica subjetivamente en 0-25-50-75-100% de la zona central y periférica. Se recomienda una exploración del fondo de ojo anualmente. También se puede realizar una microscopía confocal, una OCT de segmento anterior y una OCT de mácula (11).

CONCLUSIONES

La cistinosis, en todas sus formas, es una enfermedad que puede afectar seriamente a la visión. Para disminuir esta afectación es importante que los pacientes cumplan adecuadamente el tratamiento, y para ello es necesario el manejo integral de su enfermedad. Dentro de la afectación corneal, es imprescindible el buen cumplimiento de la pauta posológica de las gotas por lo que consideramos que es mejor el uso del clorhidrato de cisteamina al 0,55%, que permitirá al paciente un mejor cumplimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. Niaudet. Cystinosis. Melanie S Kim, MD. Febrero 2020 (Junio 2021).
2. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://www.orpha.net> (Consultado: 20/02/2022).
3. 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.
4. A. Makuloluwa, F. Shams et al. Cysteamine hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine crystal deposits in patients with cystinosis: an evidence-based review. *Clinical ophthalmology.* 2018; 12: 227-236.
5. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 50-6.
6. 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.
7. M. Schilsky. Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. K Robson. May 2021 (julio 2021).
8. M Mauer, J Kopp et al. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. A. Lamb. Jun 2020 (Julio 2021).
9. Brad Bowling. Córnea. Queratopatía metabólica. Kanski. Octava edición. Sydney. Elsevier. 2016. Página 230.
10. R. J. Bishop, K. Hohenfellner, et al. Ophthalmology cystinosis forum. *EMJ Nephrol.* Vol X. Páginas 1-16.
11. A.M. Pinxten, M.T.Hua, et al. Clinical Practice: A propose standardized Ophthalmological Assessment for Patients in Cystinosis. *Ophthalmol Ther.* May 5, 2017.