

6th International Cystinosis Conference

24th - 26th September 2010

ABSTRACTS



*The Cystinosis Foundation

Ligano Sabbiadoro - Italy



ABSTRACT PER I PAZIENTI

Le basi genetiche della cistinosi

Corinne Antignac, Inserm U983 and Department of Genetics, Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Parigi, Francia

La cistinosi è un disordine autosomico recessivo caratterizzato da un accumulo di cistina intralisosomiale (all'interno dei lisosomi) dovuto a un difetto del trasporto di cistina attraverso la membrana lisosomiale. In base alla gravità dei sintomi e all'età di insorgenza, si distinguono tre forme cliniche di cistinosi: infantile, giovanile e oculare. Il gene responsabile della malattia (CTNS) è localizzato sul cromosoma 17p13, è lungo 23 kb ed è formato da 12 esoni, dei quali i primi due non sono codificanti. Il gene CTNS codifica per la cistinosina, una proteina di 367 aminoacidi della membrana lisosomiale con 7 domini trans-membrana (TM) selezionata mediante due motivi (sequenze di aminoacidi) di invio verso i lisosomi: uno in posizione C-terminale – denominato GYDQL, in cui la tirosina ha un ruolo fondamentale – e uno conformazionale nel 5° dominio TM. È stato dimostrato che la cistinosina è di fatto il trasportatore lisosomiale di cistina.

Mutazioni del gene CTNS sono state individuate negli individui affetti da tutte le forme di cistinosi. La mutazione più frequente è un'ampia delezione di 57 kb estesa tra gli esoni 1 e 10 nonché all'intero gene adiacente SHPK e ai primi due esoni codificanti di TRPV1. Questa delezione è presente in circa il 60% - 70% degli soggetti nordeuropei affetti dalla malattia. Per contro, si riscontra con bassa frequenza nel Sud Italia e nella popolazione francofona canadese. Altre mutazioni con effetto fondatore sono state identificate a Brittany, in Francia, nel Quebec, in Canada, e nella popolazione Amish Mennonita del Sud Ovest dell'Ontario. Sono state descritte circa 100 diverse mutazioni, rappresentative di tutti i tipi noti di mutazioni (delezioni, nulle, non senso, scivolamento del sito di *splicing* e riarrangiamenti gravi, compresa l'eterodisomia uniparentale), alcune delle quali riscontrate in diversi pazienti di differente origine geografica. Sono inoltre state identificate mutazioni nella regione del promotore. Benché i pazienti affetti da cistinosi infantile evidenzino due diverse mutazioni gravi del gene CTNS (quali la delezione da 57 kb o mutazioni compatibili con la perdita di una proteina funzionale), è stato dimostrato che le mutazioni nei pazienti afflitti da malattia a decorso più lieve evidenziano almeno una mutazione lieve (mutazione nonsenso in una regione funzionalmente non importante della cistinosina o mutazione che coinvolge i processi di *splicing*) associata a una mutazione grave o lieve del gene CTNS. Uno studio recente del nostro gruppo ha analizzato 31 mutazioni patogene per l'attività di trasporto e la localizzazione intracellulare delle proteine mutanti codificate.

Escludendo la terminazione prematura della cistinosina, nell'insieme, i dati identificano l'alterazione del processo di trasporto come il principale elemento patogeno, mentre attribuiscono la cistinosi infantile a una perdita totale di attività della proteina.

La ricerca delle mutazioni è estremamente utile per confermare la diagnosi di cistinosi e per fornire una consulenza genetica un'accurata. Inoltre, l'identificazione del gene e del suo prodotto, la cistinosina, è stata fondamentale per migliorare la comprensione della fisiopatologia della cistinosi e ha permesso di creare un modello murino (nel topo) risultato cruciale per sperimentare nuove terapie per la cistinosi.

Il registro Internazionale per la cura della cistinosi – CCIR

Valerie Hotz, J.D., Cystinosis Foundation

Il registro internazionale per la cura della cistinosi è il solo registro creato esclusivamente per tutte le persone affette da cistinosi. Questa presentazione descrive il ruolo che il CCIR svolge nell'accelerare la ricerca di trattamenti migliori e di una cura per la cistinosi mediante la condivisione di informazioni e scoperte tra scienziati e operatori sanitari.

La cistinosi nei paesi emergenti

Dr. Rezan Topaloglu, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Ankara, Turchia

La cistinosi è un disordine autosomico recessivo caratterizzato da un accumulo di cistina intracellulare dovuto a un difetto del sistema di trasporto della cistina attraverso la membrana lisosomiale. È una malattia rara con un'incidenza stimata di 1 caso ogni 100.000 - 200.000 nati vivi. Sulla base della gravità dei sintomi e dell'età di insorgenza, sono state identificate tre forme cliniche di cistinosi. I pazienti affetti dalla forma infantile più comune e più grave sviluppano la sindrome di Fanconi durante l'infanzia e l'insufficienza renale nella prima decade di vita. Spesso, la condizione interessa anche la cornea e la tiroide provocando rispettivamente fotofobia (ipersensibilità/intolleranza alla luce) e ipotiroidismo (riduzione della funzionalità della tiroide). Inoltre, negli adolescenti e nei giovani adulti affetti da cistinosi nefropatica si osservano miopatia (malattia muscolare), problemi della deglutizione (disfagia), disfunzioni polmonari, diabete, ipogonadismo maschile (organi sessuali di dimensioni ridotte) e coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La diagnosi e il monitoraggio del trattamento con cisteamina richiedono la misura accurata del contenuto di cistina intracellulare.

Nel nostro centro, seguiamo 26 pazienti con cistinosi. La diagnosi è stata formulata nel 61% dei casi prima dei 2 anni, ma solo nell'11% prima dell'anno di vita. I nostri principali strumenti di diagnosi sono stati l'approfondimento diagnostico nei pazienti con grave ritardo di crescita e sindrome renale di Fanconi, in particolare se associata a glicosuria e alla presenza di cristalli di cistina corneale. In due pazienti giovani esenti da cristalli corneali, la diagnosi è stata formulata attraverso l'aspirazione del midollo osseo. In pochi casi, si è giunti alla diagnosi per la presenza di livelli elevati di cistina nei leucociti (globuli bianchi). Il *follow-up* (periodo di controllo) medio per i nostri pazienti è stato di 8,6 anni. L'86% dei pazienti soffre di ritardo mentale, di questi il 41% ha raggiunto lo stadio finale dell'insufficienza renale a un'età media di 10,6 anni. Nonostante il trattamento con Cystagon[®], i nostri pazienti sviluppano coinvolgimenti extra-renali.

Facendo un'analisi generale della cistinosi in Turchia, possiamo concludere di essere riusciti a raggiungere 85 pazienti provenienti da tutto il paese per la 1^a Conferenza Internazionale sulla Cistinosi nel Mediterraneo Orientale, svoltasi in Turchia nel 2009. Globalmente, come in altre parti del mondo, si notano un ritardo importante tra insorgenza dei sintomi e conferma della diagnosi di cistinosi nonché un monitoraggio insufficiente del trattamento. In prevalenza, questi problemi sono dovuti alla natura di malattia rara della cistinosi, che la rende poco conosciuta tra pazienti, genitori e medici di medicina generale. Inoltre, in Turchia non è possibile effettuare su base regolare la misurazione della cistina nei globuli bianchi (leucociti), anche se di dispone della conoscenza e della tecnologia necessarie.

Nel nostro centro, siamo in grado di effettuare il *test* di tanto in tanto, ma non in maniera continua. La ragione principale di questa limitazione sono i problemi finanziari legati all'acquisto dei materiali di consumo, al mantenimento delle attrezzature e alla scarsa assistenza tecnica. Miriamo a superare le sfide e a riuscire a eseguire il *test* con regolarità e continuità. Pensiamo che il monitoraggio del livello di cistina nei leucociti sia importante tanto quanto la formulazione della diagnosi in giovanissima età.

L'altra sfida nei paesi emergenti è la disponibilità del farmaco, ma trattamento e disponibilità del farmaco non sono un problema in Turchia. Orphan Europe non ha sedi sul suolo turco, ma fornisce Cystagon[®] attraverso "Med Supplies Ltd", una società di distribuzione che ha ottenuto tutti i permessi necessari dal ministro della Salute Turco e dall'Unione dei Farmacisti Turchi. D'altro canto, per quanto riguarda il collirio, fornitura e reperibilità continuano a essere un problema.

A fronte di quanto riferito, crediamo di poter vincere le sfide che stiamo affrontando con la formazione continua e la cooperazione con i pazienti, le famiglie e i medici di medicina generale.

Esiti clinici (outcome) a lungo termine della terapia della cistinosi

William A. Gahl, MD, PhD, Clinical Director, NHGRI, NIH, Bethesda, MD 20892, USA

La cistinosi è un disordine autosomico recessivo da accumulo lisosomiale, ossia una condizione in cui la cistina si accumula nei lisosomi a concentrazioni tali da formare dei cristalli. I pazienti affetti dalla forma nefropatica infantile classica sviluppano la sindrome di Fanconi a carico dei tubuli renali nell'infanzia, ipotiroidismo e fotofobia (ipersensibilità/intolleranza alla luce) in età variabile e insufficienza renale intorno ai 10 anni. Dopo il trapianto di rene, le complicanze della cistinosi comprendono miopia distale, difficoltà nella deglutizione (disfagia), insufficienza delle attività esocrine ed endocrine del pancreas, degenerazione del sistema nervoso centrale, disfunzioni testicolari, coinvolgimento delle strutture oculari e anomalie della funzione polmonare. Il trattamento della cistinosi consiste nella reintegrazione delle perdite renali, nella riduzione/abbattimento (deplezione) dei livelli di cistina mediante l'assunzione orale di cisteamina e nell'uso di colliri a base di cisteamina. Tra il 1985 e il 2006, abbiamo esaminato 100 adulti affetti da cistinosi nefropatica: 92 sono stati sottoposti ad allotrapianto di rene e, di questi, 33 sono poi deceduti. Almeno la metà soffre di ipotiroidismo, ipogonadismo ipergonadotropico (uomini), insufficienza polmonare, anomalie della deglutizione o miopia. Un terzo soffre di retinopatia o calcificazioni vascolari e il 24% di diabete. La condizione di omozigosi per la delezione CTNS di 57 kb è risultata causa di un aumento del rischio di morte e di sviluppare complicazioni o altre patologie (morbilità). Tra i 39 pazienti sottoposti a trattamento orale a lungo termine (≥ 8 anni) con cisteamina, sono stati evidenziati altezze e pesi maggiori, ricorso all'allograpianto di rene in età più avanzata, livelli di colesterolo inferiori, meno complicazioni e un numero minore di morti. Le frequenze di diabete mellito, miopia, disfunzione polmonare, ipotiroidismo e morte sono aumentate al crescere del tempo trascorso senza trattamento con cisteamina (il cosiddetto tempo *off*) e si sono ridotte al crescere del tempo passato in trattamento (tempo *on*) con cisteamina. La terapia orale a lungo termine con cisteamina previene le complicazioni tardive non renali della cistinosi e rappresenta il trattamento di scelta a tutti gli stadi della malattia.

Problemi oculari e i nuovi colliri a base di cisteamina

Monte A. Del Monte, M.D., Skillman Professor of Pediatric Ophthalmology, University of Michigan/Kellogg Eye Center, Ann Arbor, Michigan, USA

La cistinosi è un disordine metabolico autosomico recessivo raro caratterizzato dall'accumulo intracellulare di cistina in molti degli organi e dei tessuti corporei. Le complicazioni oculari della cistinosi comprendono la fotofobia (ipersensibilità alla luce), altri problemi causati dall'accumulo di cristalli nella cornea e nella congiuntiva nonché lo sviluppo di retinopatia pigmentosa, tutte condizioni associate a sintomi oculari e invalidità importanti. Il trapianto di rene ha cambiato in modo significativo la storia naturale della malattia e, di conseguenza, con l'aumento dell'aspettativa di vita è cresciuta l'importanza clinica dei sintomi e delle complicazioni oculari. Questa presentazione illustra le complicazioni oculari che colpiscono la cornea, la parte anteriore della struttura dell'occhio, e la retina e discuterà i segni e i sintomi clinici delle complicazioni. Si concentrerà sulle opzioni terapeutiche, soffermandosi anche sugli studi relativi all'uso dei colliri a base di cisteamina per prevenire o eliminare la formazione di cristalli corneali e lo sviluppo di fotofobia secondaria. Dopo un'approfondita sperimentazione clinica, l'approvazione all'immissione in commercio di un collirio a base di cisteamina negli Stati Uniti da parte dell'ente americano per il controllo dei farmaci (*US Federal Drug Administration* – FDA) sembra vicina: una notizia elettrizzante per tutti i pazienti affetti da cistinosi.

Perdita della massa muscolare (deplezione muscolare) nella cistinosi

Doris A. Trauner M.D., University of California, San Diego School of Medicine and Rady Children's Hospital San Diego, California, USA

La debolezza muscolare colpisce molti adulti affetti da cistinosi nefropatica a insorgenza precoce e tardiva: essa compare lentamente con debolezza e atrofia (riduzione del volume) dei muscoli delle mani. Dapprima si sviluppano problemi di deglutizione, fonazione (produzione dei suoni) e volume della voce, poi i problemi muscolari possono diffondersi e causare debolezza delle spalle, coinvolgere i muscoli respiratori e provocare un senso di debolezza più generalizzato.

La debolezza muscolare progredisce lentamente nel corso di molti anni. Emettere suoni e deglutire diventa più difficile: i pazienti possono andare incontro a soffocamento da cibo o a difficoltà respiratorie e sviluppare, nel lungo periodo, una debolezza muscolare generalizzata. Nei muscoli dei pazienti affetti da miopatia, sono stati trovati cristalli di cistina e bassi livelli di carnitina. Tuttavia, il trattamento con cisteamina per abbattere i livelli di cistina non permette sempre di prevenire la miopatia, così come il trattamento con l-carnitina è talvolta incapace di impedire lo sviluppo della debolezza muscolare, un aspetto però ancora da approfondire. L'alterazione della funzione (disfunzione) dei mitocondri nel muscolo potrebbe contribuire allo sviluppo o alla progressione dei problemi muscolari. Al momento, non si conosce il ruolo della variabilità genetica nello sviluppo della miopatia.

Aggiornamento sul trattamento con cisteamina e sui possibili eventi avversi della terapia

*1Marine Besouw, 2JP Dutertre, 3Lambertus van den Heuvel, 1,3Elena Levtchenko
1University Hospitals Leuven, Belgium, 2 Orphan Europe - France, 3Katholieke Universiteit Leuven, Belgio*

La cisteamina è stata introdotta per la prima volta come molecola in grado di abbattere i livelli di cistina 40 anni fa ed è al momento il solo trattamento per la cistinosi. La cisteamina rallenta la progressione della malattia renale e ritarda lo sviluppo di complicazioni extra-renali (nei tessuti e negli organi al di fuori del rene). Il trattamento deve iniziare al più presto possibile dopo la diagnosi e proseguire per tutta la vita. Il sale della cisteamina di utilizzo più recente e più diffuso è la cisteamina bitartrato (Cystagon®), commercializzato in Europa da Orphan Europe dal 1997. La dose raccomandata del farmaco è di 1,3 g/m² (massimo: 1,9 g/m²) di cisteamina come base libera per i bambini di età < 12 anni o di 2 g/die per i bambini di età > 12 anni (o con un peso corporeo >50 kg). La dose giornaliera è divisa in quattro parti da assumere ogni 6 ore. La dose di cisteamina è adattata in base al livello di cistina nei leucociti (globuli bianchi), da mantenere – idealmente – inferiore a 1,0 nmol/½ cistina/mg proteina. La strategia di somministrare le massime dosi tollerate di cisteamina è stata di recente messa in discussione a causa dello sviluppo di eventi avversi alla terapia rappresentati da lesioni della pelle (strie, tumori vascolari sui gomiti), dolori ossei, debolezza muscolare e complicazioni vascolari in 8 pazienti europei affetti da cistinosi e in terapia con dosi relativamente elevate di cisteamina. Nella maggior parte dei pazienti, le lesioni sono regredite o scomparse dopo la riduzione del dosaggio. Un paziente è morto per ischemia cerebrale, ma rimane da chiarire se il trattamento con cisteamina sia stata una causa diretta di questo evento drammatico.

La misura delle concentrazioni di cisteamina nel plasma di pazienti colpiti o esenti da eventi avversi dopo la somministrazione di 15 mg/kg di cisteamina non ha evidenziato differenze nei due gruppi, quindi l'assunzione di una quantità maggiore di farmaco o la sua trasformazione più lenta da parte del metabolismo non erano responsabili degli eventi avversi in questi pazienti.

Gli esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che alle concentrazioni presenti nel plasma dei pazienti la cisteamina ha un effetto diretto sulle cellule dei piccoli vasi sanguigni (cellule endoteliali microdermiche), stimolandone la proliferazione. Nell'uomo, questo effetto non è

stato osservato né nelle cellule del cordone ombelicale (HUVEC) né nei fibroblasti della pelle. L'aumento della proliferazione cellulare ha anche aumentato la produzione del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

La ragione per la quale solo un piccolo gruppo di pazienti europei ha sviluppato eventi avversi al trattamento con cisteamina è ignota ed è attualmente in fase di studio.

Cisteamina bitartrato a lunga durata d'azione

Ranjan Dohil, USCD - San Diego, California, USA

Per i pazienti affetti da cistinosi, l'aderenza (il rispetto) alla terapia è ostacolata dalla necessità di assumere quotidianamente il trattamento ogni 6 ore e, in alcuni casi, dai sintomi collaterali causati dal farmaco quali odori corporei, dolore e vomito. La necessità di migliorare la terapia non è mai stata in discussione e negli ultimi dieci anni la maggiore comprensione della farmacocinetica della cisteamina bitartrato (lo studio dei processi che consentono di raggiungere e mantenere una concentrazione adeguata del farmaco nelle diverse aree del corpo) ha permesso alla ricerca di progredire sino allo sviluppo di una formulazione a rilascio controllato del prodotto. Gli studi iniziali di verifica con cisteamina gastroprotetta (EC) da assumere due volte al giorno hanno prodotto risultati interessanti. In 7 pazienti affetti da cistinosi in terapia con Cystagon® e EC-Cystagon per 1 mese, i livelli preassunzione di cistina nei leucociti misurati con frequenza settimanale sono risultati pari a 0,7 e 0,4 nmol/½ cistina/mg proteina, rispettivamente. La dose media di EC-Cystagon necessaria per mantenere questo livello di cistina nei leucociti era pari a circa il 60% della dose giornaliera totale di Cystagon® e, inoltre, alcuni pazienti hanno segnalato meno sintomi gastrointestinali. È stato ottenuto il permesso da IRB per mantenere in terapia compassionevole con EC-Cystagon 5 di questi 7 pazienti, che hanno continuato ad assumere il farmaco per 10 - 27 mesi (media: 14,5 mesi) dopo lo studio iniziale. In questi pazienti il livello medio di cistina nei leucociti prima dell'assunzione della dose di farmaco durante la terapia a lungo termine con EC-Cystagon assunto due volte al giorno è risultato di 0,71 nmol/½ cistina/mg proteina.

Un risultato migliore rispetto allo 0,78 nmol/½ cistina/mg proteina misurati negli stessi 5 pazienti durante la terapia con Cystagon® assunto 4 volte al giorno per un periodo di 4 anni, appena prima di entrare nello studio di verifica. Misurata con la formula di Schwartz prima e dopo il trattamento nei 5 pazienti in terapia con EC-Cystagon, la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è risultata rispettivamente pari a 91,5 e 89 mL/min/1,73 m².

2 dei 5 pazienti in trattamento a lungo termine con EC-Cystagon, avevano dovuto ricorrere alla terapia con inibitori della pompa protonica durante il trattamento con Cystagon®. Questi 2 pazienti sono rimasti privi di sintomi per circa 6 mesi durante la terapia con EC-Cystagon, prima che il vomito intermittente ricomparisse.

Nel complesso, la terapia di verifica con EC-Cystagon ha fornito qualche speranza per lo sviluppo futuro di formulazioni di cisteamina bitartrato efficaci, meglio tollerate e somministrabili due volte al giorno.

Prestazione cognitiva nei soggetti con cistinosi nefropatica

Doris A. Trauner M.D., University of California, San Diego School of Medicine and Rady Children's Hospital San Diego, California, USA

La cistinosi nefropatica è associata a disfunzione multisistemica (che riguarda più organi e parti del corpo) estesa anche al cervello. I bambini affetti da cistinosi soffrono spesso di incoordinazione motoria e di problemi oro-motori. La funzione cognitiva può essere compromessa in aree specifiche, in particolare con abilità inferiori alle attese nelle aree relative alle prestazioni stereovisive (visione spaziale), della memoria visiva e motorio-visiva nonché in alcune aree della funzione esecutiva. Questi problemi cognitivi possono influire negativamente l'apprendimento e creare ai bambini con cistinosi difficoltà soprattutto con

l'aritmetica. Alcune carenze (*deficit*) cognitive associate alla cistinosi sono correlate a differenze nella struttura del cervello scoperte con la risonanza magnetica (RMI), pertanto è possibile che nei soggetti con cistinosi il cervello si sviluppi secondo uno schema diverso da quello seguito nelle persone esenti dalla malattia. Non è ancora noto se tali differenze siano in rapporto con le varianti genetiche della cistinosi.

Aspetti psicologici e aderenza (rispetto) alla terapia farmacologica

M. Ostermann, Guy's 8, St Thomas Hospital, Londra, RU

Benché ne sia ormai provata l'importanza critica nei pazienti affetti da una malattia cronica, gli aspetti psicologici vengono spesso sottostimati e sottovalutati.

I pazienti sono afflitti dalla cistinosi in modi diversi e, singolarmente, affrontano malattia, sintomi e trattamento in modo diverso. Questa presentazione descrive gli aspetti legati all'aderenza al trattamento in termini generali e specifici nei pazienti affetti da cistinosi. Inoltre, illustra alcuni fattori che influenzano il modo in cui le persone convivono con una malattia cronica e ne fronteggiano gli effetti. Nella parte finale, si concentra sui dati forniti da un'indagine condotta per posta e da alcune interviste sulla qualità di vita, sull'accettazione della malattia e sul benessere generale tra gli adulti affetti da cistinosi.

L'obiettivo è quello di sottolineare che è normale per i pazienti affetti da cistinosi avere ripercussioni diverse e fronteggiare in modo differente la propria condizione.

Regime di attività fisica

Mack Maxwell's

Obiettivo:

Condividere il mio programma di esercizi con medici, famiglie e altri pazienti con cistinosi

Esercizi in acqua e nuoto:

20 - 30 minuti al giorno;

di solito per due giorni alla settimana.

Cammino con l'acqua che mi arriva almeno alle spalle. Durante gli esercizi in piscina, inserisco sempre attività aerobiche e percorro diverse vasche a nuoto. Questi esercizi mi hanno aiutato a rinforzare il diaframma e a migliorare la respirazione. Raccomando ai pazienti più anziani di effettuare questi esercizi il più possibile.

Camminare:

30 - 45 minuti al giorno;

di solito 3 - 5 giorni alla settimana.

Quando possibile, inserite delle corse/corsette nelle vostre passeggiate quotidiane.

Sollevamento pesi:

1 - 2 giorni alla settimana.

Lavoro con diversi attrezzi per la parte superiore del corpo ed eseguo due serie di ciascun esercizio.

I pazienti affetti da cistinosi devono ricordare che la maggior parte della forza delle mani viene dalle braccia.

Esercizi per i polpacci:

stando in equilibrio sulla punta dei piedi,
contare sino a 50 o sino a quando si resiste.

Stando in equilibrio sulla gamba sinistra,
contare sino a 50 o sino a quando si resiste.

Stando in equilibrio sulla gamba destra,
contare sino a 50 o sino a quando si resiste.

Pasta siliconica per uso terapeutico:

50 compressioni, o quante se ne riescono a completare, con la mano sinistra.

Ripetere con la mano destra.

Prese con la mano:

stringere 10 - 15 volte, o quante volte si riesce, in base alla propria resistenza, quindi mantenere la presa il più a lungo possibile.

Autore: Mack Maxwell

Email: going2gig@yahoo.com

Informazioni sulla cistinosi per i bambini

William van't Hoff, Great Ormond Street Hospital for Children, Londra, RU

Sessione interattiva per l'educazione dei giovani sulla cistinosi.

Presentazione del progetto di un manuale per il paziente attualmente in fase di preparazione.

Crescita, pubertà e sviluppo sessuale

Marcella Greco, Division of Nephrology and Dialysis, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma, Italia

I bambini affetti da cistinosi possono avere problemi di crescita. Secondo il registro EDTA, i pazienti avviati alla dialisi durante l'infanzia raggiungono un'altezza di 6 - 8 cm inferiore rispetto ai bambini sottoposti a terapia renale sostitutiva per altre ragioni.

Il ritardo della crescita è causato da più fattori che comprendono l'insufficienza renale cronica, il rachitismo secondario alla sindrome renale di Fanconi, l'ipotiroidismo, l'ipogonadismo, i problemi gastrointestinali e un'alimentazione inadeguata. Per migliorare e persino normalizzare la crescita, occorre trattare tutte le cause citate. L'uso dell'ormone della crescita è un altro intervento efficace per aumentare la velocità di crescita e, potenzialmente, per promuovere il raggiungimento di un'altezza normale in età adulta.

La maggior parte dei pazienti va incontro a un ritardo dello sviluppo puberale e a disfunzione dell'asse ipofisario-testicolare, che comporta un aumento dei livelli di LH e FSH e una riduzione dei livelli di testosterone. Le biopsie dei testicoli e l'analisi dello sperma mostrano in genere la presenza di fibrosi interstiziale, accumulo di cistina e azoospermia (livelli di spermatozoi non misurabili nello sperma).

La terapia con cisteamina sembra poter migliorare l'ipogonadismo, ma sino a oggi non è stato segnalato alcun paziente maschio con prole.

Anche nelle pazienti affette da cistinosi si riscontra un ritardo dello sviluppo puberale, ma i livelli di gonadotropina tendono a essere normali. Il ciclo mestruale è spesso irregolare e la cisteamina probabilmente previene o ritarda lo sviluppo di disfunzioni ovariche. Sono state segnalate gravidanze portate a termine con successo.

Problemi gastrointestinali associati alla cistinosi

Ranjan Dohil, USCD - San Diego, California, USA

I pazienti affetti da cistinosi lamentano spesso sintomi gastrointestinali (GI), ma negli ultimi vent'anni sono stati effettuati pochissimi studi prospettici per scoprire l'origine (patogenesi) del problema. Di norma, i sintomi segnalati comprendono nausea, vomito, conati, scarso appetito, dolore addominale, gonfiore, costipazione e difficoltà a deglutire. La cistinosi è una malattia multisistemica e i sintomi GI possono essere la conseguenza della malattia sottesa, per esempio la miopatia secondaria alla cistinosi o l'insufficienza renale cronica, spesso associata a reflusso gastroesofageo. I sintomi GI possono anche essere causati dai farmaci necessari per trattare la malattia, quali la cisteamina. Tuttavia, è possibile che l'accumulo di cistina all'interno del tratto intestinale causi un'alterazione generalizzata della motilità

intestinale, evidenza però non dimostrata nei pazienti affetti da cistinosi. Sono emerse disfunzioni oro-motorie e della deglutizione nei pazienti più anziani, correlate con la gravità della miopatia vacuolare sottesa e al numero di anni passati senza terapia con cisteamina.

I bambini affetti da cistinosi con sintomi regolari a carico del tratto GI superiore quali nausea, vomito, bruciore allo stomaco (pirosi gastrica), appetito scarso e dolori addominali potrebbero soffrire di un aumento della secrezione gastrica secondario alla terapia regolare con cisteamina. Gli studi in questi pazienti hanno evidenziato che l'aumento della secrezione acida nello stomaco è spesso correlata temporalmente con la comparsa dei sintomi. Fortunatamente, questi sintomi sono di norma ben controllati con la terapia inibitoria della secrezione acida. Gli inibitori della pompa protonica quali omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo sono farmaci ben tollerati ed efficaci riduttori della produzione di acido. Le ulcere del tratto GI superiore sono rare nei pazienti affetti da cistinosi in terapia regolare con cisteamina, anche nei soggetti con sintomi GI gravi.

Anche la costipazione si associa di frequente alla cistinosi e potrebbe essere secondaria all'alterata motilità del colon (dismobilità colica), alla disidratazione, al basso apporto di fibra e all'ipotiroidismo.

L'accumulo di cistina nel fegato, in particolare nei pazienti non trattati, può di rado causare la formazione di noduli o lo sviluppo di fibrosi correlati a ipertensione portale.

Gli eventuali sintomi GI associati all'uso di cisteamina sono spesso controllabili. I sintomi GI secondari al trattamento inadeguato della cistinosi possono essere gravi e difficili da trattare. Un punto forte a favore del mantenimento della terapia con cisteamina anche dopo il trapianto renale.