

“Cystinosis Ireland” e’ stata fondata nel 2003, e ospitano una conferenza scientifica annuale a Dublino, con l’aiuto della Cystinosis Network Europe e della CAB (Community Advisory Board).

Professoressa Elena Levtchenko, Direttore del Dipartimento di Nefrologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Leuven, Belgio

elena.levtchenko@kuleuven.be

La gestione della cistinosi

La cistinosi e’ una malattia lisosomiale dovuta ad un accumulo di cisteina (un aminoacido) e conseguente formazione di cristalli di cistina. I lisosomi sono i centri metabolici della cellula.

Il gene responsabile per la cistinosi (CTNS – cistinosina - nel cromosoma 17) e’ stato scoperto nel 1998. Il gene cistinosina codifica per un trasportatore che si trova nella membrana lisosomiale e che trasporta la cistina fuori dal lisosoma: se il gene per la cistinosina non funziona (mutazioni), la cistina si accumula nel lisosoma in forma di cristalli. La mutazione piu’ comune del gene CTNS e’ una larga delezione (57Kb) e si trova piu’ comunemente in Europa. Piu’ di 100 mutazioni puntiformi sono altre mutazioni che si trovano nel gene CTNS e causano cistinosi.

Le forme cliniche della cistinosi sono:

- Infantile (>90%) – Sindrome di Fanconi che culmina in malattia renale allo stadio terminale attorno ai 10 anni
- Giovanile (~5%) – inizio tardivo con sintomi piu’ lievi
- Oculare – interessa solo gli occhi

L’accumulo di cristalli di cistina all’interno dei lisosomi accade in tutto il corpo e gli effetti di tale accumulo sono: sindrome di Fanconi (una malattia che colpisce i tubuli prossimali dei reni): perdita di ioni, calcio e fosfato attraverso l’urina. Questo fa aumentare la sete, induce ritardo della crescita, difficoltà nell’alimentazione, rachitismo, insufficienza renale, pubertà differita, effetti sull’ormone della crescita (GH), ipotiroidismo e debolezza muscolare. L’avanzamento della malattia renale porta alla malattia renale cronica (CKD) che alla fine conduce all’insufficienza renale. La cistinosi e’ un disturbo multisistemico.

Trattamenti:

- Trattamento sintomatico per la sindrome di Fanconi: supplementi di potassio poichè la perdita di potassio causa debolezza muscolare, cambiamenti nell’elettrocardiogramma e stipsi; supplementi di sodio bicarbonato poichè la sua perdita può causare scarsa crescita e riassorbimento osseo; supplementi di fosfato e vitamina D poichè la perdita di fosfato può causare rachitismo, dolore osseo, scarsa crescita, apatia e debolezza; in rare occasioni, si richiede supplementi di calcio poichè la sua perdita può causare crampi e demineralizzazione ossea.

- La Cisteamina e' il trattamento di scelta. Aumenta l'ormone della crescita e la tiroxina. Se il trattamento con Cisteamina e' iniziato prima dei 2 anni e mezzo, la crescita migliora.
- Trattamento locale per l'accumulo dei cristalli di cistina nella cornea con collirio che dissolve i cristalli (dai 2 anni in poi).
- Trapianto renale.
- Nuovi farmaci e terapia genica.

Fino ad ora, nessun paziente cistinotico e' stato infettato da COVID-19. L'ipotetico rischio se succedesse sarebbe per i pazienti con un Sistema immunitario debole (quindi in pazienti in dialisi e in trapiantati).

Professor Donald Cairns, Direttore della Scuola di Farmacia e Scienze della Vita, Robert Gordon University Aberdeen, Scozia d.cairns@rgu.ac.uk

Cystagon e Procysbi – Come funzionano, perche' sono importanti e possibili nuovi trattamenti

L'Indometacina viene usata assieme alla somministrazione di elettroliti nella cistinosi. L-carnitina (un amminoacido coinvolto nella funzione muscolare), l'ormone della crescita umano e terapie "svuota-cistina" sono utilizzate assieme alla cisteamina in questo disturbo.

Chimica: la cisteina (un amminoacido) entra nel lisosoma, in contatto con ossigeno diventa il dimero cistina (2 cisteine unite da un legame disolfato) e questo dimero e' il colpevole di questa malattia. Cisteamina crea un legame "cisteina+cisteamina" + amminoacido lisina. La lisina viene trasportata fuori del lisosoma attraverso la sua membrana e cosi' anche la "cisteina+cisteamina", che chimicamente e' simile alla lisina, viene trasportata all'esterno.

Cystagon (Mylan, Recordati) contiene cisteamina bitartrato (il sale si chiama anche mercaptamina) in capsule da 50/150mg. Dev'essere assunto ogni 6 ore (quindi anche durante la notte). Gli effetti collaterali di questo trattamento sono: nausea, vomito, irritazione gastrica, alitosi e odore corporeo (solfuro), i quali riducono l'aderenza dei pazienti. Procysbi e' un miglioramento del Cystagon: Procysbi e' una formulazione a rilascio lento, il principio attivo non viene rilasciato finche' la capsula non raggiunge l'intestino (la capsula e' resistente a pH basso/acidico e quindi quando raggiunge l'intestino, che ha un pH maggiore dello stomaco, si scioglie). Quindi il Procysbi puo' essere preso ogni 12 ore, ma dev'essere ingerito intero (puo' quindi essere usato solo in bambini sopra l'anno).

Pro-farmaci sono sostanze farmacologicamente inerti e sono metabolicamente attivate dentro il corpo, il che riduce la frequenza del dosaggio. Tali profarmaci sono la speranza/futuro.

Letteratura: Omran et al, 2011; Mckenzie et al 2016.

APPUNTI DA DOMANDE:

Procysbi viene usato al GOSH (Great Ormond Street Hospital) di Londra.

L'Indometacina puo' ridurre la poliuria e la sete, migliorando la qualita' di vita (Dr Emma, Italia, non ancora pubblicato).

L'Ibuprofene NON PUO' essere usato al posto dell'indometacina perche' non e' abbastanza potente.

Int J Pharm. 2016 Dec 30;515(1-2):575-582. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.044. Epub 2016 Oct 19.

Preformulation of cysteamine gels for treatment of the ophthalmic complications in cystinosis.

McKenzie B¹, Kay G², Matthews KJ², Knott RM², Cairns D².

[Synthesis and in vitro evaluation of novel pro-drugs for the treatment of nephropathic cystinosis.](#)

Omran Z, Moloney KA, Benylles A, Kay G, Knott RM, Cairns D.

Bioorg Med Chem. 2011 Jun 1;19(11):3492-6. doi: 10.1016/j.bmc.2011.04.022. Epub 2011 Apr 16.

PMID: 21536447

[Similar articles](#)

[Folate pro-drug of cystamine as an enhanced treatment for nephropathic cystinosis.](#)

Omran Z, Kay G, Hector EE, Knott RM, Cairns D.

Bioorg Med Chem Lett. 2011 Apr 15;21(8):2502-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.02.048. Epub 2011 Feb 23.

PMID: 21397500

[Similar articles](#)

[PEGylated derivatives of cystamine as enhanced treatments for nephropathic cystinosis.](#)

Omran Z, Kay G, Di Salvo A, Knott RM, Cairns D.

Bioorg Med Chem Lett. 2011 Jan 1;21(1):45-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.11.085. Epub 2010 Nov 21.

PMID: 21147534

Dr Joyce Senior, Psicologa educativa; Assistente Professoressa di Educazione University College Dublin, Irlanda joyce.senior@ucd.ie

Lavorare con le scuole – un linguaggio comune per la cistinosi

Dev'esserci un linguaggio accessibile e privo di gergo nelle scuole. Tutti gli interessati dovrebbero essere coinvolti nei meetings. Ci dovrebbe essere una focalizzazione sui punti di forza e le necessita' (non le debolezze), non etichettare ma abilitare.

1. Quali sono le necessita' mediche e qual e' l'impatto dei farmaci.
2. Quali sono le necessita' cognitive (carenze, disfunzioni visivo-spaziali, disfunzioni nell'apprendimento visivo/verbale e nella percezione visiva).
3. Aree socio/emozionali: ansia/depressione, amicizie e relazioni, rabbia, stanchezza (dovuta alla mancanza di sonno per via dei farmaci da assumere).

Devono esserci molteplici informatori (studenti, genitori, insegnanti, fratelli/sorelle), valutazioni a lungo termine e imparare di piu' sugli atteggiamenti degli insegnanti.

Rachel Bishop, Oftalmologo, National Eye Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A., bishopra@nei.nih.gov

Gli occhi nella cistinosi

I cristalli di cistina si trovano in tutte le parti dell'occhio oltre alla cornea (iride, retina, congiuntiva). I sintomi di tali cristalli sono: bagliore, fotosensibilita' (dai 3/4 anni), lacrimazione, blefarospasmo (chiusura persistente e involontaria delle palpebre), papilledema (il nervo ottico si puo' ingrossare se c'e' pressione nel cervello causata dalla cistinosi). Cheratopatia a banda si puo' trovare negli occhi

non trattati, causata da infiammazione. Cicatrici e neovasi si possono formare e la retina può essere interessata (retinopatia pigmentaria periferica), il che limita il campo visivo.

I cristalli nella cornea iniziano dall'esterno della cornea (attorno all'anno) e vanno verso il centro (attorno ai 10 anni); la visione resta normale. Le gocce di cisteamina servono perché la cornea non ha vasi sanguigni quindi la cisteamina sistemica non dissolve i cristalli corneali.

Le gocce di cisteamina:

- Cystaran (in America): 6/12 volte al giorno
- Cystadrops (Europa): 4/6 volte al giorno perché più viscoso
- Farmacie private possono aggiungere diverse quantità di benzalconio idrocloride (un conservante che può essere più o meno tollerato dall'individuo).

La frequenza di somministrazione dipende dal paziente e spesso spazi più vicini o raggruppamenti sono ben accettati/tollerati.

La secchezza oculare richiede gocce lubrificanti. Una volta all'anno si suggerisce di andare dall'oftalmologo.

In casi severi, il trapianto della cornea è stato eseguito con successo (anche se le gocce oculari devono essere continuate perché i cristalli possono migrare dai propri vasi sanguigni verso la nuova cornea).

Ci sono diversi modi per esaminare l'occhio: Pentacam, AS OCT, IVCN.

Sviluppi futuri: Nanowafers in PVA (polyvinyl alcohol) che usa la tecnologia della lente a contatto.

APPUNTI DA DOMANDE:

- Quando la bottiglietta del collirio è stata aperta si può usare per 7 giorni e bisogna tenerla fresca/fredda; dopo 7 giorni il collirio non diventa pericoloso, solo meno efficace.
- Anche se alcuni cristalli sono presenti dopo l'uso del collirio, va bene.
- Appena messo il collirio, bisognerebbe evitare di chiudere gli occhi immediatamente ma farlo lentamente.
- Un uso del collirio più frequente del dosaggio raccomandato non danneggia l'occhio.
- Neovasi: Avastin? La cosa migliore è lavorare con un esperto di cornea.

Prof Anuj Chauhan, Capo del Dipartimento di Ingegneria Chimica e Biologica, Colorado School of Mines chauhan@mines.edu

Un nuovo possibile metodo per far arrivare la cisteamina agli occhi nella cistinosi

La cisteamina è molto instabile in presenza di Ossigeno (O₂). La durata del collirio è una settimana dopo l'apertura. Cystaran dev'essere conservato nel congelatore prima dell'uso. L'Ossigeno può entrare sia attraverso la bottiglietta di plastica sia quando si apre il tappo: come evitarlo?

1. Usare un materiale resistente all'O₂ attorno alla bottiglietta
2. Mettere una barriera oleosa sopra la cisteamina (in questo modo, dura più di un mese ed è stabile)

3. Usare una borsa sigillata

Soltanto l'1-5% del principio attivo del collirio entra nella cornea, la maggioranza si sgocciola fuori dalla cavità nasale o viene assorbita dalla congiuntiva. Come evitarlo?

Stanno conducendo un test di somministrazione della cisteamina attraverso le lenti a contatto, e il farmaco si localizza per il 50% nella cornea. Tuttavia questo metodo sembra non funzionare perché il farmaco viene rilasciato molto velocemente il che può avere un effetto tossico. Il rilascio del farmaco deve avvenire lentamente e questo può essere ottenuto attraverso la creazione di una barriera che ne rallenta la fuoriuscita (per esempio usando la vitamina E). Il primo test clinico sugli animali ha dato buoni risultati, ma solo per 7 giorni. I test clinici su esseri umani inizieranno in un anno, al momento stanno testando lo stesso principio per il glaucoma.

Lenti a contatto senza farmaco, utilizzano nanoparticelle d'oro dato che la cistina assorbe l'oro: Le lenti a contatto potrebbero essere rivestite d'oro (non di cisteamina) e quindi la cistina potrebbe diffondere dall'occhio alla lente a contatto tanto che i cristalli di cistina potrebbero sciogliersi. Una lente equivale a 9.6 gocce.

APPUNTI DALLE DOMANDE:

- In teoria sarebbe possibile avere gocce a singolo uso (per evitare l'ossidazione) ma servirebbero troppi pacchetti.
 - Se l'O₂ entra in contatto con il farmaco nella lente a contatto, il farmaco potrebbe diventare meno efficace? Buona domanda, non c'è ancora risposta.
-

Professoressa Justine Bacchetta, Professoressa di Pediatria, CHU de Lyon
HCL – GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France, j.bacchetta@chu-lyon.fr

Problemi muscolari e ossei – trattamenti e ultime ricerche

Si è sviluppato il nuovo concetto di CMBD (Disordine osseo metabolico della cistinosi). I bambini non cistinotici ma con malattia renale cronica (CKD), presentano disordini ossei con rischio elevato di fratture.

Nella cistinosi, i fattori che contribuiscono alle malattie ossee sono: sindrome di Fanconi, ipogonadismo (disordini ormonali), crescita ridotta, carenze muscolari (miopatie), uso prolungato di corticosteroidi, acidosi, infiammazione e carenza di vitamina D. Gli osteoclasti (cellule che distruggono l'osso) sono stimolati dall'acidosi.

Gestione del CKD-CMBD: supplementi di Vitamina D, chelanti di fosfato (per abbassare il livello di fosfato) ??, intensificazione della dialisi e supplementi di calcio.

La CMBD è stata riprodotta in topi con CTNS^{-/-} (cistinotici): questi topi presentano una riduzione della parte corticale esterna dell'osso (il che significa un aumento delle fratture).

Il primo test pilota è stato condotto in 10 pazienti: 70% presentano sintomi ossei (fratture, deformità, scoliosi e dolore) e la densità ossea è ridotta.

Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment.

Bertholet-Thomas A¹, Claramunt-Taberner D¹, Gaillard S², Deschênes G³, Sornay-Rendu E⁴, Szulc P⁴, Cohen-Solal M⁵, Pelletier S⁶, Carlier MC⁷, Cochat P^{1,8}, Bacchetta J^{9,10,11}.

Qual e' l'effetto della mutazione del gene CTNS sulle cellule ossee?

Nel 2019, nuove linee guida internazionali sono state pubblicate (Hohenfellner et al, 2019), vedi tabelle 2/3 piu' sotto.

J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):1019–1029. doi: 10.1002/jimd.12134. Epub 2019 Aug 5.

Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference.

Hohenfellner K¹, Rauch F², Ariceta G³, Awan A⁴, Bacchetta J⁵, Bergmann C⁶, Bechtold S⁷, Cassidy N⁸, Deschenes G⁹, Elenberg E¹⁰, Gahl WA¹¹, Greil O¹², Harms E¹³, Herzig N¹⁴, Hoppe B¹⁵, Koeppl C¹⁶, Lewis MA⁴, Levchenko E¹⁷, Nesterova G¹⁸, Santos F¹⁹, Schlingmann KP²⁰, Servais A²¹, Soliman NA²², Steidle G¹⁶, Sweeney C⁴, Treikaukas U²³, Topaloglu R²⁴, Tsyglin A²⁵, Veys K¹⁷, V Vignier R²⁶, Zustin J²⁷, Haffner D²⁸.

Esperimento: acquisire osteoclasti/monociti e trattarli con fattori di crescita e cisteamina. Attività di riassorbimento osseo?

Lavoro su zebrafish: CTNS^{-/-} presenta un minor contenuto osseo.

TABLE 2 Recommended tests for CMBD

Assessment	Methods and frequency
Growth	- Calculate genetic target height based on parental height - Plot height/length and weight on growth charts in infants (monthly) and preschool children (3 monthly) and older children (6 monthly) - Calculate annual height velocity - Measure head circumference every 3 months in infants and small children
Bone metabolism	- Measure serum iPTH, calcium, phosphate, ALP, and bicarbonate levels every 1 to 6 months depending on the clinical status and CKD stage - Consider iliac crest bone biopsies, with tetracycline labeling in cases of unclear severe bone disorder
Bone deformities	Check for rickets and scoliosis by physical examination and/or radiographs (eg, X-ray of the knees and/or the wrist), with regular follow-up
Growth hormone	- Evaluate IGF-1 serum levels prior to starting treatment with GH to rule out GH deficiency - Obtain X-ray of the left wrist in children aged >5 years to assess bone age and prove growth potential (ie, open epiphyses) prior to initiation of GH treatment
Thyroid function	- Check TSH and thyroxine levels annually, more frequently if following treatment - Perform ultrasound of the thyroid to exclude other thyroid disease
Gonadal function	- For male patients at pubertal age: monitor levels of FSH, LH, testosterone, inhibin B, and prolactin annually after age 14 years - For female patients at pubertal age (14 years): determine first menstrual cycle and monitor levels of FSH, LH, estradiol, anti-müllerian hormone, and prolactin annually
Muscle function	Obtain mechanographic testing, for example, grip strength
Other	WBC cystine levels to assess disease control

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; CKD, chronic kidney disease; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; IGF-1, Insulin-like growth factor 1; iPTH, intact serum parathyroid hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

TABLE 3 Treatment of CMBD

Treatment	Dosing
Phosphate	- Starting dose of 30–40 mg/kg/d based on elemental phosphorus in 3 to 5 doses equally spaced throughout the day - Treatment needs to be individualized in order to control rickets and a wider range of 20–80 mg/kg/d may be used. Minimal effective dosage should be used - Dosage should be adjusted to the stage of CKD
Citrate/bicarbonate	- Treat acidosis with alkali (citrate or bicarbonate) administered 3–4 times daily - Aim to return bicarbonate levels to normal levels (22–25 mEq/L); - levels >20 mEq/L may not be achieved in all patients
Calcium/active and native vitamin D	- Starting dose of calcitriol or alfacalcidol 0.1 to 0.75 µg depending on patient size and severity of rickets - Maintain at lowest possible dose to successfully treat rickets and keep PTH in the CKD stage-dependent target range (see below) - Supplementation with native vitamin D (eg, cholecalciferol) if 25 OH vitamin-D levels are reduced - Oral calcium supplements in case of persistent hypocalcemia based on albumin corrected calcium levels
GH	- Indication: height below the 3rd percentile and height velocity below the 25th percentile in the presence of open epiphyses - Dosage: 0.045 to 0.05 mg/kg body weight per day by subcutaneous injections in the evening - Calcium, phosphorus, PTH, fasting glucose, and HbA1c levels should be monitored. - GH treatment should generally be stopped after kidney transplantation and may be reinstituted in case of persistent growth failure at least 12 months after transplantation.
Parathyroid levels	- For CKD stages 1 to 2, maintain PTH levels within the normal range - For CKD stages 3 to 5, maintain PTH levels as recommended for other renal diseases by dietary measures, active/native vitamin D, calcimimetics, and/or oral phosphate binders
Sex hormone replacement therapy	- Per pediatric endocrinologist, for <i>pubertas tarda</i> and hypergonadotropic hypogonadism - Testosterone patch or intramuscular
L-Thyroxine	In case of hypothyroidism to normalize free T₄ and TSH
Cysteamine	Ensure optimal dose adjustment and control of cystinosis

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GH, growth hormone; HbA1c, glycated hemoglobin; PTH, parathyroid hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Christian Köppl, Fisioterapista al Centro di pediatria sociale a Traunstein, Germania

I vantaggi dell'esercizio: esercizi da fare a casa e nuove ricerche nell'uso della pedana vibrante Galileo nella cistinosi.

Nella cistinosi, sono apparenti i problemi ortopedici (rachitismo). Un adulto su due con cistinosi lamenta dolore cronico. L'esercizio regolare aiuta a ridurre la frequenza del dolore, ad aumentare la forza della presa e una buona postura muscolare.

Gli sport a squadra non sembrano molto d'aiuto e possono essere frustranti.

Esercizi migliori sembrano essere: salti, allenamento della presa, impastare, camminare, addominali inclusi quelli a torsione, esercizi per i muscoli della schiena. Le ginocchia bussate possono essere rinforzate con gli squats. Per i piedi piatti, la raccomandazione è usare solette propriocettive, camminare col tallone rialzato e a piedi nudi. Esercizi della presa vengono fatti con una pallina di spugna, estensione/flessione delle dita. Esercizi per la mobilizzazione/estensione del torace/spina dorsale ed esercizi respiratori sono raccomandati.

Un nuovo studio IMPACT (miglioramento delle abilità motorie in pazienti con cistinosi): 40 pazienti, bambini (6-14 anni) e adulti (>18 anni) per 3 mesi. Allenamento con le vibrazioni – 1 gruppo fa gli esercizi per tutto il corpo, l'altro solo per il braccio (entrambi con la pedana vibrante Galileo). 10 sessioni a settimana per 5-10min: squat, posizione eretta/equilibrio, talloni alzati.

Risultati preliminari dimostrano un buon effetto sulla massa e densità ossea.

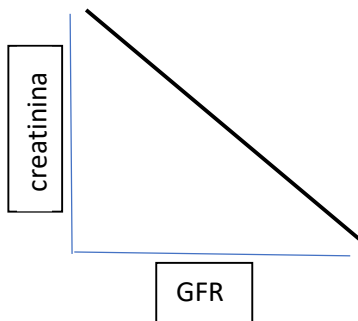
Questo studio ora inizierà l'anno prossimo per via del Covid-19.

Prof Paul Grimm, Professore di Pediatria; Medical Director, Pediatric Kidney Transplant Program; Dept of Pediatric Nephrology Lucile Packard Children's Hospital; Stanford University School of Medicine, pgrimm@stanford.edu

Trapianto renale: come si pianifica, procura e preserva

La cistinosi viene diagnosticata in circa un anno; durante quell'anno, il filtro tubulare del rene si danneggia ulteriormente. Un trapianto renale dura 15-20 anni nel migliore dei casi, quindi deve essere ripetuto durante la vita.

Il livello di creatinina nel siero è una misura della funzionalità renale e il GFR (il tasso di filtrazione glomerulare), normalmente attorno al 100, è calcolato sul valore della creatinina, che si basa a sua volta sui muscoli. Più creatinina c'è, più il rene è danneggiato e peggiore è lo stadio della nefropatia: insufficienza renale=aumento veloce della creatinina.



Quando la funzione renale viene persa, ognuno la perde in gradi diversi, quindi è individuale.

La necessità di dialisi può essere prevista (uso della scala CKD-Epi per adulti).

Solamente persone sane possono essere donatori viventi di reni. I reni da donatori viventi sono molto meglio di quelli da donatori deceduti. Se vengono donate dalla famiglia, i reni durano più a lungo. Bisognerebbe scegliere attentamente il primo rene perché sarà anche il più longevo. Si usa un numero (KDPI): se basso, la qualità del rene è migliore. Meglio iniziare a cercare un rene presto perché ci si può garantire un rene migliore (con basso KDPI). Una buona dieta è essenziale per un donatore sano: essere vegetariani è meglio per un trapianto renale, carne e pesce aumentano il livello di acido e proteine e i reni devono lavorare di più per eliminarli.

La terapia dell'inibitore ACE diminuisce il carico di lavoro della filtrazione glomerulare.

APPUNTI DA DOMANDE: gli spinaci contengono molto ossalato (come il rabarbaro e il te' nero) che possono tappare i reni (calcoli e danneggiamento renale). Non assumere piu' di 1mg di vitamina C al giorno perche' viene convertita in ossalato.

Possono gli organi stampati in 3D rimpiazzare quelli umani? Non lo sa nessuno!

Dr Aude Servais, Nefrologia degli adulti, Necker Hospital, Parigi,
aude.servais@aphp.fr

Gravidanza in donne con cistinosi

Pazienti con cistinosi hanno un ritardo nella puberta' ma la fertilita' femminile non viene compromessa.

Il risultato di gravidanze in donne nefropatiche (non con cistinosi):

- Elevato rischio di pre-eclampsia (8.5% vs 2.3%): pressione sanguigna elevata, proteinuria.
- Elevato rischio di nascita prematura prima delle 37 settimane (28% vs 5%).
- Basso peso alla nascita (59%).
- Elevato rischio di morte perinatale (4%).

Tale gravidanza dev'essere pianificata: la cisteamina dev'essere interrotta perche' e' dannosa, dev'esserci un buon controllo della pressione sanguigna, l'anemia dev'essere trattata e la vitamina D controllata. Una gravidanza durante la dialisi e' possibile ma e' piu' difficile perche' la dialisi dev'essere giornaliera, quindi e' meglio aspettare fino a dopo il trapianto renale (possibilmente 1-2 anni). La creatinina dovrebbe essere intorno a 133umol/L.

Ci sono state 19 gravidanze in 12 pazienti con cistinosi in 7 centri Europei. Eta' media e' 28.5 anni.

- Una paziente aveva il proprio rene
 - Una paziente era in dialisi
 - 10 pazienti avevano avuto il trapianto renale
 - Gran parte delle pazienti hanno avuto elevata pressione sanguigna
 - 13 nascite a buon fine, termine in media era 34 settimane, peso medio 2,175Kg, tutti i bimbi erano sani
 - Tutte hanno avuto un cesareo.
-

Dr Ahmed Reda, KU Leuven, Belgio ahmed.reda@kuleuven.be

Fertilita' maschile nella cistinosi

La produzione di gameti e ormoni sessuali e' collegata al cervello (asse cervello-organi sessuali, FSH+LH). Pazienti maschi con cistinosi presentano ipogonadismo primario (diminuzione della produzione di sperma) e sono sterili (azoospermia, che significa che c'e' sperma, ma non nell'ejaculato), anche con livelli normali di ormoni sessuali (cisteamina iniziata presto) e funzione renale normale. La cisteamina non e' responsabile per l'azoospermia, ma non la migliora nemmeno. Pazienti con la cistinosi giovanile presentano oligospermia, sono fertili e possono avere figli.

Sembra che il meccanismo di azoospermia sia un'ostruzione dell'epididimo.

Attraverso ART, c'è stato un concepimento di successo nel 2017. Lo sperma viene estratto attraverso la tecnica PESA, e la tecnica ICSI è stata usata per fertilizzare gli ovuli – fertilizzazione + sviluppo + embrione *in vitro* poi inserito in donne.

La crioconservazione dovrebbe essere considerata il prima possibile.

APPUNTI DALLE DOMANDE: il fenotipo renale della malattia rispecchia lo stato di fertilità. Lo sperma può essere crioconservato ma, dato che c'è un declino dell'efficienza delle funzioni gonadiche, è meglio chiedere al dottore al riguardo il prima possibile.

Ultime novità nella ricerca sulla cistinosi

Dr Patrick Harrison, Dipartimento di Fisiologia, University College Cork, Irlanda (non ho trovato l'email)

Panoramica delle ultime ricerche

I ricercatori hanno isolato i globuli bianchi dal sangue e li hanno differenziati in iPSC (cellule staminali pluripotenti). Con la tecnica dell'editing genico CRISPR, hanno trasformato iPSC sani in cellule knockout per CTNS. *Everolimus* (un inibitore del mTOR e un farmaco approvato dall'FDA per tumori) ha dimostrato di ridurre i livelli di cistina (Hollywood et al 2020, vedi sotto).

In cellule cistinotiche, c'è un aumento dell'apoptosi e una riduzione dell'autofagia di base: l'*everolimus* riporta entrambi i meccanismi alla normalità.

In modelli di ratto, la tecnica CRISPR ha prodotto un embrione CTNS^{-/-} che verrà presto testato con cisteamina+*everolimus* (Alan Davidson).

[Use of Human Induced Pluripotent Stem Cells and Kidney Organoids To Develop a Cysteamine/mTOR Inhibition Combination Therapy for Cystinosis.](#)

Hollywood JA, Przepiorski A, D'Souza RF, Sreebhavan S, Wolvetang EJ, Harrison PT, Davidson AJ, Holm TM.

J Am Soc Nephrol. 2020 May;31(5):962-982. doi: 10.1681/ASN.2019070712. Epub 2020 Mar 20.

PMID: 32198276

Relatore ospite:

Dr Stephanie Cherqui, Professore Associato nel Dipartimento di Pediatria, Divisione di Genetica, Università della California, San Diego, scherqui@health.ucsd.edu

Test clinico per il trapianto autologo delle cellule staminali ematopoietiche corrette geneticamente nella cistinosi

In questo test, il gene CTNS (responsabile della cistinosi) è il soggetto della terapia genica. In primo luogo, è stato provato in topi: cellule staminali ematopoietiche adulte (HSC) nel midollo osseo (pluripotenti) si differenziano in cellule del sangue. Tali cellule HSC nel topo CTNS^{-/-} vengono rimosse, il topo viene poi irradiato per rimuovere le cellule del midollo osseo. Nuove cellule staminali trattate geneticamente vengono re-introdotte nello stesso topo e vi restano per sempre. Dopo il trapianto, si sono visti risultati di una buona conservazione dei reni, una diminuzione dell'accumulo di cistina nell'occhio e un buon mantenimento della tiroide.

La prima Fase I/II umana del test clinico è iniziata il 19/12/2018 e stanno preparando la Fase III.

6 pazienti - 3 maschi e femmine sopra i 18 anni
○ 3 maschi e femmine sopra i 14 anni

Prima di tutto, hanno mobilizzato le cellule staminali dal sangue (HSC) e le hanno raccolte; successivamente le hanno trasdotte con un lentivirus per correggere il gene CTNS (quindi le "nuove" HSC conterranno il gene corretto). Nel frattempo, hanno condotto la mieloablazione (attraverso la chemioterapia). Infine hanno re-infuso via intravena le cellule trasdotte per ripopolare le cellule staminali.

Primo paziente: Jordan, 20 anni, maschio. Non aveva ricevuto trapianto renale ed aveva cistinosi infantile.

8/7/19 – 10 giorni di valutazione di base (biopsie rettali, capacità respiratoria, funzione cardiaca, esame oculare, scansione della pelle che contiene i cristalli)

Visita 1 – isolamento delle cellule staminali HSC CD34⁺: le cellule staminali vengono raccolte in 2-4 giorni tramite aferesi (collezione dei globuli bianchi). Quindi le cellule vengono mandate all'UCLA dove fanno la correzione genica (2 mesi) e poi vengono restituite all'UCSD.

Visita 2 – mieloablazione con Busulfan (4 giorni).

Trapianto di cellule (7/10/19), che richiede 1 o 2 ore. Dalla mieloablazione, questo processo richiede 28 giorni.

Rilascio dall'ospedale il 22/10/19, 16 giorni dopo il trapianto.

A 3 mesi il processo non ha creato effetti avversi:

- Il vettore lentivirale è stato trasdotto a 2.5/3 cellula (molto incoraggiante!)
- La cistina granulocitica è ridotta dell'80% (il paziente assumeva ancora la cisteamina)

- La funzione renale era stabile prima e dopo il trapianto
- Riduzione del volume di urina (miglioramento della poliuria)
- I livelli dei cristalli di cistina nella pelle sono stati ridotti
- Si e' osservata una riduzione dei trattamenti, nessuna nausea. Jordan ora non assume piu' la cisteamina e assume farmaci molto ridotti per la sindrome di Fanconi.

MOLTO INCORAGGIANTE!

Il paziente numero 2 ha gia' prodotto le cellule per il trapianto e le misurazioni di base sono state fatte: si aspetta ora che la situazione COVID-19 sia finita. Non si puo' avere piu' di un paziente alla volta.

APPUNTI DALLE DOMANDE: la chemioterapia puo' essere fatta su pazienti trapiantati ma bisogna aspettare 1 anno dopo il trapianto. Il rischio e' ridotto per l'uso del Busulfan nella mieloablazione.

Prof Herbie Newell, Professore di sviluppo dei farmaci, Universita' di Sunderland e Professore Emerito di Terapie del Cancro all'Universita' di Newcastle, Inghilterra, Herbie.Newell@sunderland.ac.uk

La scoperta e lo sviluppo di CF10 – un pro-farmaco di cisteamina che migliora la qualita' della vita in pazienti cistinotici

I pro-farmaci sono molecole inattive e vengono attivate nel corpo.

CF-10 (un nuovo pro-farmaco) migliora notevolmente (50x) la consegna di cisteamina nel rene, riduce la cistina sia *in vitro* che in reni, milza e fegato di topo (*in vivo*). Sembra essere valido per le larve di zebrafish, riducendone il danno. E' un tioestere della cisteamina quindi reduce i disturbi gastrici.

I vantaggi del CF-10: - Minimo odore

- Riduzione del danno gastrointestinale in topi (riduzione degli effetti collaterali)
- Riduzione di cistina *in vitro* e *in vivo*
- Riduzione del livello di cisteamina nel plasma
- Pari o migliore recapito di cisteamina
- Nessuna evidenza di citotossicita'
- Dosi meno frequenti (2/giorno)
- Maggiore aderenza, miglioramento della qualita' di vita, terapia piu' semplice da assumere.

CF-10 e' nello stadio di sviluppo pre-clinico grazie a un assegno MRC. Uno studio pilota verra' fatto con un paziente cistinotico nel 2020-2021 (Birmingham –Graham Upkin) e i test clinici dovrebbero iniziare nel 2022.

TT1-0102 e' un altro pro-farmaco (della compagnia Thiogenesis), un precursore disolfuro della cisteamina, il quale viene convertito in cisteamina nel tratto gastrointestinale. <http://www.thiogenesis.com/science.html>

APPUNTI DALLE DOMANDE: CF-10 verrebbe assunto come un sostituto della cisteamina.

Prof Paul Goodyer, Professore di Pediatria e Genetica Umana, Università
Centro di Salute McGill, Montreal, Canada paul.goodyer@mcgill.ca

Un approccio “No Nonsense” alla cistinosi: un potenziale nuovo trattamento

L'Europa del nord ha il 50% dei pazienti con cistinosi con una larga delezione di 57Kb nel gene CTNS.

50% dei Franco-Canadesi invece presenta nel gene CTNS una singola mutazione W138X che si traduce in un codone di arresto (mutazione nonsense). Il 10% dei pazienti cistinotici presenta una mutazione nonsense ma la W138X è quella più diffusa.

Antibiotici aminoglicosidi si legano al ribosoma e inducono la lettura completa (readthrough) della mutazione nonsense durante la traduzione. Per anni, tali antibiotici non potevano essere usati a causa della loro tossicità. Ora è stato sviluppato un antibiotico di quinta generazione chiamato ELX-02 che sembra non tossico: è possibile che questo antibiotico possa ripristinare la funzione del gene CTNS? Il gene CTNS sembra funzionale con questo readthrough.

Vantaggi di ELX-02:

- Riduzione dell'accumulo di cistina in fibroblasti di pazienti
- Riduzione dell'accumulo dell'autofagosoma nelle cellule prossimali tubulari del rene

L'autunno 2019 ha visto l'inizio dello studio in 3 pazienti cistinotici sopra i 18 anni con mutazione W138X. Tali pazienti devono interrompere la cisteamina per una settimana prima della somministrazione dell'antibiotico e nelle settimane successive, ELX-02 veniva somministrato in dosi raddoppiate (da 0.5mg/kg/giorno a 2 mg/kg/giorno). Alla dose di 1 mg/kg/giorno, l'antibiotico è sicuro e contribuisce a diminuire la cistina nei globuli bianchi (la dose di 1mg/kg/giorno è quindi definita la dose-soglia).

Purtroppo i ricercatori hanno dovuto ri-disegnare il protocollo perché l'interruzione della cisteamina cambiava lo stato stazionario della cistina. Quindi ora i pazienti interrompono la cisteamina (il trattamento d'eccellenza) poco prima della somministrazione dell'antibiotico, seguita da 3 settimane di antibiotico per poi riprendere con la cisteamina nuovamente.

Lo studio è ora bloccato a causa del Covid-19.

Prof Minnie Sarwal, Professore di Chirurgia, Medicina, Pediatria, UC San Francisco (UCSF); Medical Director, Kidney Pancreas Transplant Program, Director, Precision Transplant Medicine, Minnie.Sarwal@ucsf.edu

Un nuovo test urinario per identificare lesioni renali e il rigetto del trapianto

Un nuovo test non invasivo e senza l'uso di aghi (della compagnia Nephrosant) può adesso essere usato a casa. Lo standard attuale per verificare la lesione ai reni è un esame del sangue per il livello di creatinina nel siero, ma non è un'informazione affidabile e il rigetto dopo il trapianto renale è rilevato troppo tardi.

Questo kit serve per monitorare anticipatamente le lesioni renali. Avviene attraverso la raccolta di urina che per ora viene mandata in un laboratorio, ma alla fine potrà essere fatto a casa. Il risultato può essere ottenuto in 4 ore, ma nel test fatto a casa il risultato potrà vedersi in 10 minuti.

L'inibitore SGL-2 può invertire il danno renale?

A urine score for noninvasive accurate diagnosis and prediction of kidney transplant rejection

Joshua Y. C. Yang¹, Reuben D. Sarwal¹, Tara K. Sigdel¹, Izabella Damm¹, Ben Rosenbaum¹, Juliane M. Liberto¹, Chitranon Chan-On¹, José M. Arreola-Guerra², Josefina Alberu^{2,3}, Flavio Vincenti^{1,4} and Minnie M. Sarwal^{1,4,*}

¹Department of Surgery, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA.

²Department of Surgery, University of Mexico, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Ciudad de México, CDMX 14080, Mexico.

³Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ave. Morones Prieto 3000, Monterrey, N.L. 64710, Mexico.

⁴Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA.

*Corresponding author. Email: minnie.sarwal@ucsf.edu

- Hide authors and affiliations

Science Translational Medicine 18 Mar 2020:

Vol. 12, Issue 535, eaba2501

DOI: 10.1126/scitranslmed.aba2501

DOMANDE E RISPOSTE GENERALI:

- I mitocondri sono danneggiati in pazienti cistinotici
- L'attività fisica riduce l'atrofia muscolare
- Citrato+bicarbonato sono meglio tollerati assieme che da soli
- Per l'alitosi, la vitamina B può aiutare. Il problema è che la sostanza che causa l'alitosi è inerte e non si lega a nulla, quindi i pro-farmaci sarebbero la soluzione migliore per questo problema. Clorofilla?
- Procysbio può essere somministrato a pazienti piccolo dato che può essere preso senza la capsula (?:???).
- Si può prendere il Cystagon durante il giorno e il Procysbio la notte? Ha senso ma non c'è nessuna certezza al momento.