

# Cystinose

## Korte samenvatting

- Cystinose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- Cystinose wordt veroorzaakt door mutaties in het CTNS-gen, dat codeert voor het transporteiwit cystinosine.
- Er zijn drie varianten van cystinose: een infantiele nefropathische variant, een juveniele nefropathische variant en een oculaire, non-nefropathische variant.
- Cystinose is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van renaal fanconisyndroom bij kinderen.
- De infantiele nefropathische variant is de ernstigste en tevens meest voorkomende vorm van de ziekte.
- De levensverwachting van patiënten met cystinose is afhankelijk van de variant, maar in alle gevallen beperkt.

## Wat is cystinose? [1](#), [3](#)

Cystinose is een autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekte. Deze ziekte treft vooral de nieren en de ogen, maar ook andere organen en weefsels. De meeste patiënten met cystinose ontwikkelen ernstige nefropathie die onbehandeld leidt tot eindstadium nierfalen. Een ander kenmerkend symptoom van cystinose is fotofobie en, indien onbehandeld, visusverlies.

Naast renale en oculaire pathologie ontwikkelen alle cystinosepatiënten na verloop van tijd ook extrarenale symptomen, waaronder retinale, endocriene en neuromusculaire complicaties.

## Classificatie van cystinose

Er worden drie varianten van cystinose onderscheiden:

- een infantiele nefropathische variant, met een ziekte-aanvang in het eerste levensjaar
- een juveniele variant, met een ziekte-aanvang op kinder- of adolescentie leeftijd
- een non-nefropathische, oculaire variant, met (meestal) een ziekte-aanvang op volwassen leeftijd

## De oorzaak van cystinose

Cystinose wordt veroorzaakt door mutaties in het CTNS-gen, dat codeert voor het transporteiwit cystinosine.

## Het mechanisme van cystinose [3](#), [5](#)

De functie van het transporteiwit cystinosine is het uit het lysosoom verwijderen van cystine. Mutaties in het CTNS-gen verstoren de werking van cystinosine, waardoor cystinekristallen zich ophopen in de lysosomen van alle lichaamscellen en -organen. Het gevolg is schade aan deze cellen en dysfunctie van organen en weefsels in het gehele lichaam. Echter, omdat de niercellen een

verhoogde gevoeligheid hebben voor stapeling van cystine, presenteert cystinose zich primair met renale symptomen. Recent zijn er aanwijzingen gevonden dat ook inflammatoire processen een rol spelen in het mechanisme van de nefropathische aspecten van cystinose.

## Symptomen van cystinose<sup>1, 3, 4</sup>

### Klinische presentatie

#### De infantiele variant

De infantiele variant is de ernstigste en meest voorkomende vorm van cystinose. Deze wordt gekenmerkt door proximale tubulaire nefropathie (fanconisyndroom) in het eerste levensjaar, gevolgd door progressieve glomerulaire schade en, indien onbehandeld, eindstadium nierfalen voor het 10e levensjaar.

Het beeld bij baby's met cystinose is dat van slecht gedijen, polyurie, polydipsie, perioden van ernstige uitdroging en elektrolytstoornissen, braken, constipatie en soms vitamine-D-resistente rachitis. Daarnaast is er sprake van groeiachterstand, die in de loop van het eerste levensjaar waarneembaar wordt.

Een kenmerkend vroeg symptoom van alle varianten van cystinose is fotofobie als gevolg van afzetting van cystinekristallen in de cornea. Dit verschijnsel ontstaat op een leeftijd van 1 - 2 jaar. Onbehandeld leidt dit in de loop van de jaren tot visusverlies.

#### De juveniele variant

De juveniele variant openbaart zich in de loop van de kindertijd of tijdens de adolescentie. De verschijnselen variëren van geïsoleerde, asymptomatische proteïnurie of een licht fanconisyndroom tot een uitgesproken nefrotisch syndroom. Ziekteprogressie tot eindstadium nierfalen en het ontwikkelen van extrarenale complicaties verlopen in de meeste gevallen trager in vergelijking met de infantiele vorm. Groeiachterstand is over het algemeen niet significant.

#### De oculaire, non-nefropathische variant

De oculaire, non-nefropathische vorm presenteert zich uitsluitend met fotofobie als gevolg van ophoping van cystine in de cornea. Deze vorm treedt zelden op bij niet-volwassenen en wordt daarom ook wel de adulte vorm genoemd. Nieren en andere organen zijn niet aangedaan bij deze vorm.

### Extrarenale symptomen

Nagenoeg alle nefropathische cystinosepatiënten die niet al in een vroeg stadium behandeld zijn met cysteamine, ontwikkelen tegen hun 30e significante extrarenale symptomen, waaronder retinale, endocriene en neuromusculaire complicaties.

#### Oculaire symptomen

Cystine-afzetting in de cornea treedt op bij alle cystinosepatiënten. Het leidt tot fotofobie en blefarospasme. Een veelal vanaf adolescentie leeftijd optredende complicatie is hypopigmentatie van de perifere retina, met vlekken in het retinale pigmentepitheel.

## **Endocriene symptomen**

Meer dan de helft van de cystinosepatiënten ontwikkelt primaire hypothyreoïdie ten gevolge van cystine-accumulatie en kristalvorming in de folliculaire schildkliercellen. Ook kan endocriene en exocriene pancreasinsufficiëntie ontstaan; dit gebeurt veelal bij cystinosepatiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. De helft van de patiënten met de infantiele vorm ontwikkelt rond het 18e levensjaar glucose-intolerantie en diabetes mellitus.

Bij mannelijke cystinosepatiënten wordt frequent primair hypogonadisme gezien; bij vrouwelijke patiënten is de puberteit soms verlaat. Een normale puberale ontwikkeling is echter ook mogelijk, en in tegenstelling tot mannelijke patiënten zijn vrouwelijke patiënten veelal vruchtbaar.

## **Viscerale symptomen**

Ongeveer 30% van de cystinosepatiënten heeft tegen het 15e levensjaar hepatomegalie en/of splenomegalie ontwikkeld; de leverfunctie blijft echter in de meeste gevallen intact.

## **Neurologische symptomen**

Neurologische symptomen komen vaker voor naarmate de leeftijd stijgt. Deze symptomen zijn onder andere hypotonie, tremor, vertraagde spraak-taalontwikkeling, stoornissen in de fijne en grove motoriek, idiopathische intracranieële hypertensie, neurocognitieve dysfunctie, gedragsstoornissen en encefalopathie. IQ-scores van cystinosepatiënten zijn normaal; wel scoren zij beduidend slechter op het gebied van visueel en visuospatieel geheugen.

## **Musculoskeletale symptomen**

Van de cystinosepatiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan ontwikkelen sommige een distale vacuolaire myopathie, die zich uit in de vorm van progressief spierverslies en spierzwakte. Bij meer dan de helft van de patiënten met myopathie treden slikstoornissen op, met aspiratiepneumonie als ernstige en potentieel levensbedreigende complicatie.

Veel cystinosepatiënten ontwikkelen ook skeletale pathologie, zoals vitamine-D-resistente rachitis en een verhoogd risico op fractures.

# **Symptomen op een rij**

## **Gastro-intestinaal**

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [braken](#)
- [dysfagie](#)

## **Renaal**

- [nefropathie](#)
- [fanconisyndroom](#)
- [nefrotisch syndroom](#)
- [nierfalen](#)
- [proteïnurie](#)

## Endocrien

Infertiliteit

- [hypothyreoïdie](#)
- [pancreasinsufficiëntie](#)
- [diabetes mellitus](#)

## Urogenitaal

- [hypogonadisme](#)
- [infertiliteit](#)

## Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [tremor](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [encefalopathie](#)
- [cerebrale atrofie](#)

## Musculoskeletaal

- [groeiachterstand \(Infantiele vorm\)](#)
- [genu vara](#)
- [hypotonie](#)
- [myopathie](#)

## Oculair

- [fotofobie](#)
- [blefarospasme](#)
- [retinopathie](#)
- [visusbeperking](#)

## Diagnostiek van cystinose <sup>1, 3</sup>

### Klinische diagnose

Als bij een kind sprake is van het fanconisyndroom, dient cystinose als meest voorkomende oorzaak daarvan altijd onderdeel uit te maken van de differentiaaldiagnostiek.

Door middel van spleetlamponderzoek van de cornea kan vanaf het tweede levensjaar afzetting van cystinekristallen de cornea worden waargenomen.

Een andere non-invasieve methode om afzetting van cystinekristallen te detecteren, is confocaal-microscopisch onderzoek van de huid. Deze diagnostische methode wordt ook gebruikt voor het monitoren van het effect van behandeling.

## **Klinisch-chemische diagnose**

### **Enzymdiagnostiek**

Voor de diagnostiek van cystinose is bepaling van cystinewaarden in leukocyten een uiterst betrouwbare methode.

### **DNA-analyse**

Informatie over de mutatie in het CTNS-gen die bij een individu cystinose veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

### **Prenatale diagnostiek**

Bij het ongeborn kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het CTNS-gen bekend zijn.

## **Behandeling van cystinose**

### **Substraatreductietherapie (SRT)**

Een specifieke behandelmethode voor cystinose is een substraat reductie. SRT verlaagt de concentraties substraat in de lysosomen.

Naast behandeling met SRT is symptomatische behandeling noodzakelijk, en bij nierfalen niertransplantatie. Cystinose keert niet terug in het transplantaat.

Expertisecentrum Zeldzame Nierziekten

Nijmegen

[024 36 14430](tel:0243614430)

[Bezoek website](#)

## **Nascholingen**

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## **Nuttige links**

- [www.VKS.nl](http://www.VKS.nl)
- [www.cystinosis-europe.eu](http://www.cystinosis-europe.eu)
- [www.cystinosis.org](http://www.cystinosis.org)
- [www.cystinosisresearch.org](http://www.cystinosisresearch.org)

## Bronnen

1. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, Van Dyck M, Van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2016. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0426-y>.
2. Cystinosis research foundation, [www.cystinosisresearch.org](http://www.cystinosisresearch.org)
3. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. Front. Pediatr., 14 March 2018| <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00058>
4. US National Library of Medicine. Cystinosis. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/cystinosis>
5. Lobry T et al. Interaction between galectin-3 and cystinosin uncovers a pathogenic role of inflammation in kidney involvement of cystinosis. Kidney International (2019). <https://www.kidney-international.org>
6. <https://www.orpha.net>
7. <https://omim.org/entry/248500>