

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272, cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM

Introducere

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 – 200.000 de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire a prognosticului pacientului.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 – 12 luni de viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tublor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți și ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii

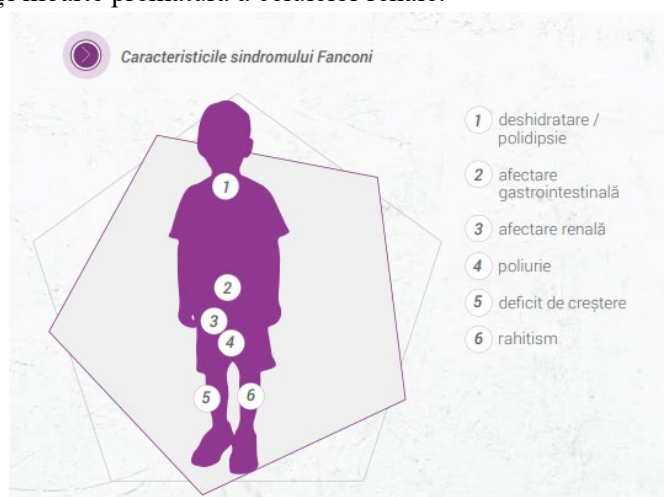
unde va în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerulară începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

Cistinoza nefropatică reprezintă o povară grea pentru pacienți și familiile acestora. Complicațiile bolii necesită un management complex și costisitor, precum dializă și/sau transplant renal. CN reprezintă de asemenea o povară economică substanțială asupra sistemului de sănătate, constând în costul pentru terapia de substituție renală, spitalizări, tratamente concomitente și pierderea productivității pentru viitor.

1. Principalele manifestări din CN:

a) *Simptome renale*

- **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.



b) *Simptome extrarenale*

- Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis și ochii albaștri, deși boala poate să apară și la bruneți.

- Retardul de creștere este cea mai comună trăsătură, pacienții atingând la vârsta adultă o talie cuprinsă între 124 și 136 de cm.
- Ochii sunt afectați timpuriu prin depunerea cistinei în corneea și conjunctivă, ceea ce duce la apariția fotofobiei, lăcrimării excesive și uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate și periferice și poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.
- Alte complicații extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluții glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie și în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la băieți și pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăți de mers, înghițire, pierderea progresivă a vorbirii și diminuarea funcțiilor intelectuale, chiar orbirea.
- În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferințe pentru mâncare sărată, condimentată și fierbinte și pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.
- În forma intermediară, din adolescență, evoluția clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puțin severe, iar insuficiența renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:

- **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili și prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.
- **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (CL) cu valori crescute. Determinarea CL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de referință locale.

Dozarea CL în PMN (nmol cistina/mg proteina):

- Subiecți sănătoși 0.04-0.16
- Heterozigoti 0.14-0.57
- Pacienți cu diagnostic pozitiv > 1

Dozarea CL în fibroblasti (nmol cistina/mg proteina):

- Subiecți sănătoși 0-0.23
- Pacienți cu diagnostic pozitiv > 2.5

Oftalmologic: confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.

Analize complementare: Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

3. Indicațiile terapiei cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină – un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Stricta aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității în reducerea acumulării de cistină.

4. Obiectivele terapiei cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:

Este indicat pentru tratamentul CN **confirmate**. Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale și **progresia către boală renală în stadiu final**, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

II. Stabilirea schemei de tratament cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:

Obiectivul terapeutic: tratamentul cu cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

- **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m² /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m² /zi . Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de

mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

- **Pacienți adulți diagnosticați recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m² /zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m² /zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m² /zi .
- **Copii și adolescenți diagnosticați recent:** doza de întreținere țintă de 1,3 g/m² /zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și de greutate.

Greutate in kilograme	Daza recoamandata in mg la fiecare 12 ore*
0-5	200
5-10	300
11-15	400
16-20	500
21-25	600
26-30	700
31-40	800
41-50	900
>50	1000

* Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m² /zi

Grupe speciale de pacienți:

- **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m² /zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m² /zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până valoarea dozei adecvate.
- **pacienți care efectuează sedințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la

pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

- **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.
- **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

Mod de administrare:

- Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.
- Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită de tratament. Nu se va dubla doza.
- Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 1 oră după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidrați) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cisteamina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.
- Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil – suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.
- Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și aliment moale. Amestecul trebuie administrat

apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare și poate fi ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

- Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100-150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei:
 - opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
 - opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat**.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolență, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CN LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

COPIL	De 4 ori pe an
	Crestere si nutritie
	Analize de biochimie din sange si evaluarea functiei renale
	Evaluarea functiei tiroidiene, a tolerantei la glucoza si a dezvoltarii pubertare (daca pacientul are peste 10 ani)
	De 2 ori/an
	Masurarea valorilor cistinei leucocitare si ajustarea dozelor de tratament

	Cel puțin o dată pe an
	Examinare oftalmologică
	Status neurocognitiv
ADULT	Cel puțin o dată pe an
	Examinare oftalmologică
	Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament
	Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale
	Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)
	Examinare neurologică/musculară
	Evaluarea funcției pulmonare (spirometrie)
	Pacienții cu transplant renal urmărit de către nefrologi
	Consiliere cu privire la problemele sociale și ocupaționale

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea Recomandări evaluării,
Generală	Genotip Anamneză Examen clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial Inițial Inițial, la fiecare 3/6/12 luni
Nefrologică	Cistina leucocitară Alterarea funcției renale. Examen de urină, Urocultură, Creatinină Evaluare post-transplant	Inițial, la fiecare 6/12 luni/* Inițial, la fiecare 3/6/12 luni Inițial, la fiecare 3/6/12 luni În funcție de caz/*
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial/*
Afectarea funcției pulmonare	Spirometrie	Cel puțin o dată/an/*
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Examen clinic RMN cerebral	Inițial, la fiecare 6/12 luni *
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examenul lampii cu fantă	Inițial/12 luni/*
Endocrinologică	Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)	Inițial/3/12 luni/*

Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agentia Națională a medicamentului	Monitorizare continuă
-----------------------------	---	-----------------------

*Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale sau cerebrovasculare

V. Prescriptori

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă