



Cistinose nefropática juvenil – importância de um diagnóstico precoce

Vera Santos¹, Mónica Cró Braz², Ana Rita Sandes³, Carla Simão³

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Faro
2. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada
3. Unidade de Nefrologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

Resumo

A cistinose nefropática é uma doença genética rara, grave, multissistémica, caracterizada pelo defeito no transporte lisossomal de cistina, com acumulação nos diferentes tecidos. A doença renal terminal com evolução insidiosa pode ser uma das manifestações clínicas. Um adolescente com 15 anos foi internado para esclarecimento etiológico de quadro de deterioração grave da função renal. Apresentava atraso estaturo-ponderal, fotofobia e glicosúria, não valorizados previamente. Na investigação etiológica detectaram-se cristais de cistina na córnea, um valor elevado de cistina intraleucocitária e uma mutação em homozigotia do gene CTNS (p.Ile67_Pro73del). Iniciou terapêutica farmacológica e foi transplantado três meses após o diagnóstico. O diagnóstico atempado permite iniciar precocemente terapêutica com cisteamina e assim prevenir ou retardar uma evolução desfavorável.

Palavras-Chave: Cistinose nefropática, doença renal crónica, cisteamina

Acta Pediatr Port 2011;42(6):274-6

Juvenile nephropathic cystinosis – importance of early diagnosis

Abstract

Nephropathic cystinosis is a rare, severe, multisystemic, genetic disease, characterized by defective lysosomal cystine transport, with subsequent accumulation in various tissues. One of the clinical manifestations may be the insidious onset of end stage renal disease. A fifteen-year-old boy was admitted for etiologic clarification of serious deterioration of renal function. He had failure to thrive, photophobia and glycosuria that had not been previously noticed. The etiologic investigation revealed cystine crystals in the cornea, a high leukocyte cystine measurement and a homozygous mutation in gene CTNS (p.Ile67_Pro73del). Pharmacologic therapy was initiated and the patient received

a kidney transplant three months after the diagnosis. Early diagnosis allows timely institution of cysteamine therapy thus delaying or avoiding an unfavorable outcome.

Key-Words: Nephropathic cystinosis, chronic renal disease, cysteamine

Acta Pediatr Port 2011;42(6):274-6

Introdução

A cistinose é uma doença autossómica recessiva¹⁻⁵ que resulta da acumulação de cistina nos lisossomas, com importante envolvimento renal e ocular^{2,5}. Existem três formas clínicas que diferem pela gravidade e idade de início^{1,5,6}. A cistinose nefropática infantil (CNI) é a mais grave^{2,6} e frequente^{2,3,5}, com uma incidência de 1 por cada 100 000-200 000 nados-vivos^{6,7} e é responsável por 5% dos casos de doença renal crónica terminal (DRCT) na infância^{4,8}. Manifesta-se por Síndrome de Fanconi (SF) no primeiro ano de vida^{2,3}, sendo que a acumulação de cistina noutros tecidos conduz a uma variedade de manifestações, nomeadamente oculares, endocrinológicas, hepáticas, musculares e neurológicas⁶. A cistinose nefropática juvenil (CNJ) surge geralmente na adolescência^{1,8} com manifestações clínicas semelhantes, mas mais ligeiras¹. A cistinose não nefropática ou ocular apresenta-se no adulto, apenas com alterações oculares¹. As formas juvenil e ocular constituem aproximadamente 5% dos casos de cistinose⁵.

A cistinose é um excelente exemplo de doença pediátrica cujo espectro atinge a idade adulta⁵. O caso descrito permite alertar para a necessidade de um diagnóstico precoce, prévio à instalação de lesões irreversíveis, pois a terapêutica específica pode retardar a progressão da doença^{2,3,9}.

Relato de Caso

Adolescente de 15 anos, caucasiano, sexo masculino, recorreu à urgência hospitalar por epistáxis abundante. Não apresen-

Recebido: 13.09.2011

Aceite: 02.12.2011

Correspondência:

Vera Santos
Serviço de Pediatria
Hospital de Faro
Rua Leão Penedo
8000-386 Faro
verasantosm@yahoo.com

tava história familiar de relevo. Dos antecedentes pessoais destacava-se má evolução estatural desde os oito anos de idade e emagrecimento nos últimos dois anos. Apresentava fotofobia há vários anos, que não havia sido valorizada. Nos últimos meses, referia cefaleias, cansaço fácil, vômitos frequentes e câibras nos membros inferiores. Negava outra sintomatologia e nos últimos dois anos não havia sido avaliado em qualquer consulta médica.

Ao exame objectivo destacava-se peso no P10-15 e estatura abaixo do P5. Apresentava palidez muco-cutânea acentuada, taquicárdia, hipertensão arterial (pressão arterial: 170/130 mmHg – superior ao P95 para idade, sexo e estatura) e sopro sistólico audível em todo pré-córdio, grau III/VI.

Laboratorialmente identificou-se anemia normocrítica normocrômica grave (hemoglobina: 4,3 g/dL), retenção azotada (creatinina: 14,1 mg/dL, DFG [Fórmula de Schwartz]: 7,6 ml/min/1,73m² e ureia: 277 mg/dl), acidose metabólica (pH: 7,36, HCO₃⁻: 17,9 mmol/L), hipercaliémia (K⁺: 6,0 mmol/L), hipocalcémia, hiperfosfatémia e glicosúria (com normoglicémia). Dos restantes exames laboratoriais destacou-se hipotireoidismo (TSH: 44,8 uU/mL; FT₄: 0,85 ng/dL).

A ecografia renal e vesical revelou rins atróficos e hiperecogénicos, sem diferenciação cortico-medular e bexiga sem alterações.

Perante o quadro de DRCT e fotofobia, admitiu-se o diagnóstico de cistinose.

O exame oftalmológico com lâmpada de fenda, permitiu observar cristais de cistina na córnea (Figura 1). O diagnóstico de cistinose foi confirmado por níveis elevados de cistina intra-leucocitária (3 µmol de cistina/g proteína, valor de referência <0,3). O estudo genético evidenciou mutação homozigótica do gene CTNS (p.Ile67_Pro73del).



Figura 1 – Cistinose: observação oftalmológica com lâmpada de fenda, com presença de depósitos de cristais de cistina no estroma da córnea.

Na admissão hospitalar foi instituída terapêutica conservadora para a DRT, tendo iniciado diálise peritoneal automatizada duas semanas depois. Concomitantemente, foi instituída a

terapêutica do hipotireoidismo. Após a confirmação do diagnóstico de cistinose associou-se a terapêutica com bitartrato de cisteamina sistémica e aplicação ocular de colírio de cisteamina. O paciente foi submetido a transplantação renal (TR), de dador cadáver, dois meses após a admissão. Actualmente, com mais de doze meses após TR, mantém-se com enxerto com boa função, em vigilância clínica e laboratorial para detecção e controlo de outras manifestações clínicas que possam surgir relacionadas com a doença de base.

Discussão

A cistinose resulta da alteração do gene CTNS (cromossoma 17p13)^{2,5-8}. Este codifica uma proteína transmembranar lisossômica - cistinosina^{1,3,5-}, responsável pela exportação da cistina lisossômica para o citoplasma^{1,5,8}. Conhecem-se cerca de 70 mutações que causam cistinose⁸; a mais frequente é uma deleção de 57 kilobase^{2,6-8} encontrada em aproximadamente 76% dos doentes europeus^{5,6}. Existe correlação entre genótipo e fenótipo²; na CNJ pode encontrar-se heterozigotia de uma mutação grave e outra menos grave^{5,9} ou homozigotia de duas mutações menos graves⁵.

A CNI manifesta-se nos primeiros meses de vida² por poliúria, polidipsia, desidratação, acidose e atraso de crescimento⁹ resultante de raquitismo hipofosfatémico^{2,3}. Estas manifestações devem-se à perda dos transportadores tubulares proximais do que resulta SF². Há deterioração progressiva da função renal até DRCT no final da primeira década de vida^{2,3,8}. A acumulação ocular de cistina conduz a fotofobia, que pode ser identificada após os 12 meses⁹. Sem terapêutica específica, a cistina acumula-se em todos os órgãos⁹, nomeadamente medula óssea, fígado, intestino, músculo, cérebro, tiróide e pâncreas, pelo que os doentes desenvolvem múltiplas complicações⁸. A sobrevida antes do início da terapêutica farmacológica específica e do TR era em média de 10 anos⁹.

Apresentamos o caso de um adolescente com uma forma tardia da doença denominada CNJ, menos grave que a CNI, mas mais rara¹. A CNJ pode manifestar-se de várias formas, desde um quadro de SF a síndrome nefrótica². Os sintomas/sinais surgem geralmente na segunda década de vida² e são menos exuberantes que na forma infantil. Tal como aconteceu neste caso, podem não ser valorizados e existir já DRCT à data do diagnóstico⁹. A deterioração da função renal mais lenta que na CNI² pode justificar-se pela menor gravidade das mutações, permitindo algum transporte de cistina⁵. Ocorre contudo evolução invariável para DRCT, geralmente entre os 15-25 anos de idade⁹, enquadrando-se o nosso doente nesta faixa etária.

A observação de cristais de cistina na córnea por lâmpada de fenda, após um ano de idade, é patognomónico². No presente caso, este dado contribuiu para o diagnóstico, sendo este um exame rápido e pouco invasivo.

A base do diagnóstico é o doseamento intracelular de cistina; habitualmente doseia-se a cistina intraleucocitária, que se encontra aumentada², tal como se comprovou no doente apresentado. Na CNJ, os valores são superiores ao normal, mas inferiores aos da CNI⁵.

O gene CTNS pode também ser estudado para confirmação diagnóstica². A deleção encontrada no doente apresentado foi descrita em 1998 por Shotelersuk *et al.*, em doentes da Alemanha e ilhas britânicas, como uma mutação que permite alguma expressão do gene quando em homozigotia¹¹.

A terapêutica específica é essencial, mas não dispensa o tratamento dirigido às complicações^{3,8,9}. O TR é a terapêutica de substituição renal de eleição nos doentes com DRCT⁹ não havendo risco de recorrência no enxerto^{8,12}.

O acompanhamento subsequente destes doentes é multidisciplinar. O crescimento deve ser otimizado através de adequada intervenção nutricional e reposição das perdas renais⁹, podendo estar indicada a hormona de crescimento em crianças pré-pubertárias. O hipotireoidismo é uma complicação frequente, identificada também neste doente, requerendo terapêutica dirigida^{8,9}. É ainda necessário estudar e tratar outras complicações tardias da doença, tais como diabetes mellitus, hipogonadismo masculino, alterações gastro-intestinais, musculares ou do sistema nervoso central⁸.

A terapêutica etiológica de depleção de cistina com bitartrato de cisteamina [Cystagon® (Orphan Europe, França)] reduz a acumulação de cistina intralissossómica^{3,8,9} e revolucionou o prognóstico da cistinose nefropática, estando indicada em todos os doentes⁹. Na CNI, a instituição precoce de cisteamina permite atrasar ou impedir a progressão para DRCT^{2,3,9}, uma velocidade de crescimento normal⁹ e a prevenção da lesão dos órgãos parenquimatosos⁸. Sendo a lesão tubular renal irreversível⁹, quanto mais cedo se iniciar a terapêutica, maior é o benefício na preservação renal³. Pensa-se que a cisteamina será igualmente eficaz nos doentes com CNJ⁵. É necessária a aplicação tópica ocular de hidróclorato de cisteamina para que se atinjam concentrações adequadas para dissolver os cristais corneanos^{8,9}.

Relativamente ao prognóstico, o TR tem vindo a aumentar consideravelmente a sobrevida. Como a acumulação de cistina se mantém nos restantes órgãos, a cistinose passou de uma doença sobretudo renal para multissistémica. Daí a importância da terapêutica crónica com cisteamina que pode prevenir as complicações tardias⁸.

O aconselhamento genético é fundamental. Os familiares em risco podem ser avaliados por estudo bioquímico ou genética molecular, se a mutação da família tiver sido identificada⁹. O diagnóstico pré-natal é possível através da análise do gene^{2,9} ou da medição da cistina em amniócitos ou amostras de vilosidades coriônicas⁸.

Em conclusão, a cistinose é uma doença “pediátrica” com um espectro que se estende à idade adulta. A valorização precoce de sintomas/sinais tais como atraso de crescimento, SF e fotofobia devem alertar para esta doença sistémica e grave, cujo diagnóstico precoce e terapêutica atempada podem alterar significativamente o prognóstico.

Agradecimentos

Dr^a Joana Couceiro: Oftalmologista do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa

Dr^a Dulce Quelhas: Unidade de Bioquímica Genética, Departamento de Genética, Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães, Porto

Professor Doutor Gabriel Miltenberger Miltényi. Especialista em Genética Médica e Doutoramento em Ciências Médicas do Instituto de Medicina Molecular, Lisboa

Referências

1. Ruivo R, Anne C, Sagné C, Gasnier B. Molecular and cellular basis of lysosomal transmembrane protein dysfunction. *Biochim Biophys Acta* 2009;636-49.
2. Wilmer M, Schoeber J, van den Heuvel L, Levtchenko E. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2011;26:205-15.
3. Gahl W. Early oral cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 2003;162 Suppl:S38-41.
4. Middleton R, Bradbury M, Webb N, O'Donoghue D, Van't Hoff W. Cystinosis. A clinicopathological conference. 'From toddlers to twenties and beyond' Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2492-5.
5. Servais A, Morinière V, Grunfeld J, Noel L, Goujon J, Chadefaux-Vekemans B, *et al.* Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:27-35.
6. Kalatzis V, Antignac C. New aspects of the pathogenesis of cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:203-15.
7. Taranta A, Wilmer M, van den Heuvel L, Bencivenga P, Bellomo F, Levtchenko E, *et al.* Analysis of CTNS gene transcripts in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1263-7.
8. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:863-78.
9. Nesterova G, Gahl W. Cystinosis. *Gene Reviews*. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/> Acedido em 16 de Abril de 2011
10. Gahl W. Cystinosis - Chapter 41. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. Berlin and Heidelberg. Springer-Verlag 2009;1019-38.
11. Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, McDowell G, Lemons R, Bernardini I, *et al.* CTNS mutations in an american-based population of cystinosis patients. *Am J Hum Genet* 1998;63:1352-62.
12. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, Jungraithmayr T, Koch-Nogueira P, Ranchin B, *et al.* Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2097-108.