

CISTINOSE: DOENÇA RARA COM UM MELHOR PROGNÓSTICO

Raquel Neiva, Filipa Ferreira, Sónia Ramos, Célia Carmona, Aureliano Dias, Ana Marcão, Laura Vilarinho
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana,
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto.

INTRODUÇÃO

A Cistinose é uma doença genética rara com transmissão autossómica recessiva e com uma prevalência de aproximadamente de 1:100000 a 1:200000. A doença caracteriza-se por uma acumulação do aminácido cistina no lisossoma em todos os órgãos e tecidos, devido a uma deficiência no transportador de membrana, a cistinosina.

São distinguidos 3 formas de apresentação: a forma infantil, a forma adolescente e forma adulta. A forma infantil ou nefrótica é a forma mais frequente e mais grave, caracterizando-se por uma nefropatia (síndrome de *Fanconi*), alterações endócrinas, baixa estatura, retinopatia com formação de cristais na córnea. Mais tardiamente podem surgir manifestações musculares e neurológicas. A forma adolescente apresenta depósitos de cistina em diversos órgãos, incluindo o rim. Esta apresentação evolui lentamente para a doença renal crónica com um crescimento normal. Na forma adulta, a apresentação da doença é praticamente benigna, com depósitos de cistina na córnea e medula óssea, mas sem doença renal associada.



Fig. 1- Achados da Cistinose (adaptado de Galina Nesterova *et al*, 2013).
a) Criança com síndrome de *Fanconi*,
b) Raquitismo, c) cristais na córnea ao exame oftalmológico, d) cristais na córnea, e) cristais de cistina no corte glomerular, f) nefrocalcinose, g) microscopia eletrónica da célula epitelial tubular
h) Deformidade em pescoço de cisne

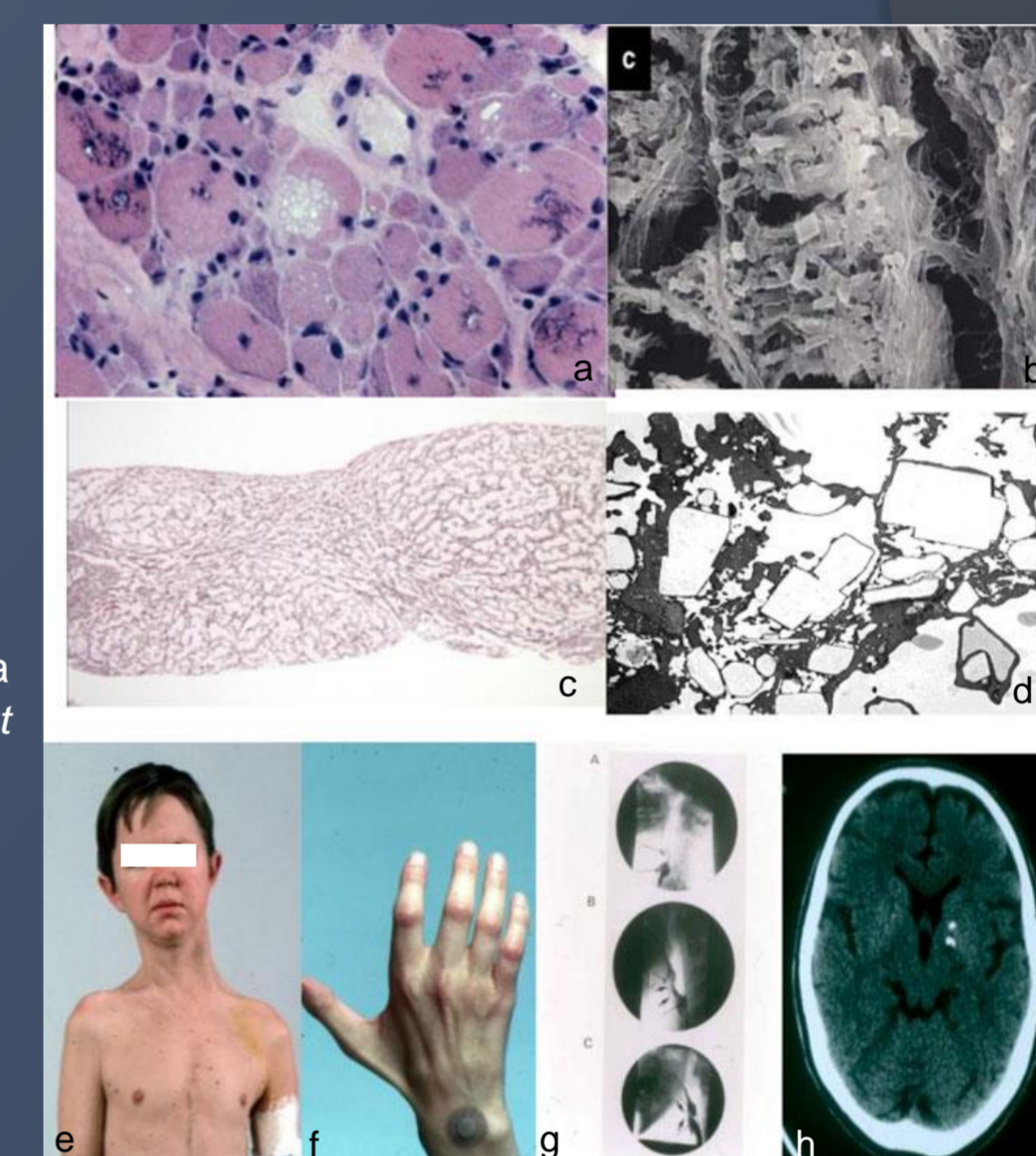


Fig. 2- As complicações tardias da cistinose (adaptado de Galina Nesterova *et al*, 2013).
a) vacúolos nas células musculares, b) cristais de cistina nos músculos da mão, c) hiperplasia nodular hepática, d) cristais de cistina na medula óssea, e) desgaste dos músculos do tronco, f) atrofia dos músculos da mão, g) achados do estudo de deglutição, h) calcificações cerebrais

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO E MOLECULAR

O diagnóstico desta patologia é efetuado através da determinação de cistina livre nos leucócitos e pela observação de cristais de cistina ao nível da córnea e nos diversos tecidos. O diagnóstico molecular fica estabelecido pelo estudo do gene *CTNS*, que codifica a síntese do transportador membranar lisossomal, a cistinosina e está localizado no cromossoma 17p13.

Na forma infantil ou nefrótica existe uma boa correlação entre genótipo-fenótipo em que estão presentes, de uma forma geral, mutações ou deleções que conduzem a proteínas truncadas ou disfuncionais, sendo responsáveis pelas apresentações mais graves. As formas adolescentes e adulta, são variantes alélicas do tipo infantil, porém são causadas por mutações que permitem o funcionamento mais ou menos completo da cistinosina.

O diagnóstico molecular é de extrema importância, pois permite oferecer um diagnóstico pré-natal. Este diagnóstico já se encontra disponível na nossa Unidade. No nosso laboratório foram diagnosticados 12 doentes com cistinose, os quais se encontram em controlo.

Com a introdução da terapêutica com *Cisteamina* e do transplante renal, esta doença fatal transformou-se numa doença tratável, o que veio alterar drasticamente a história natural da Cistinose, aumentando a esperança de vida dos doentes para aproximadamente 50 anos. Contudo, é de extrema importância um diagnóstico precoce e uma terapêutica adequada.

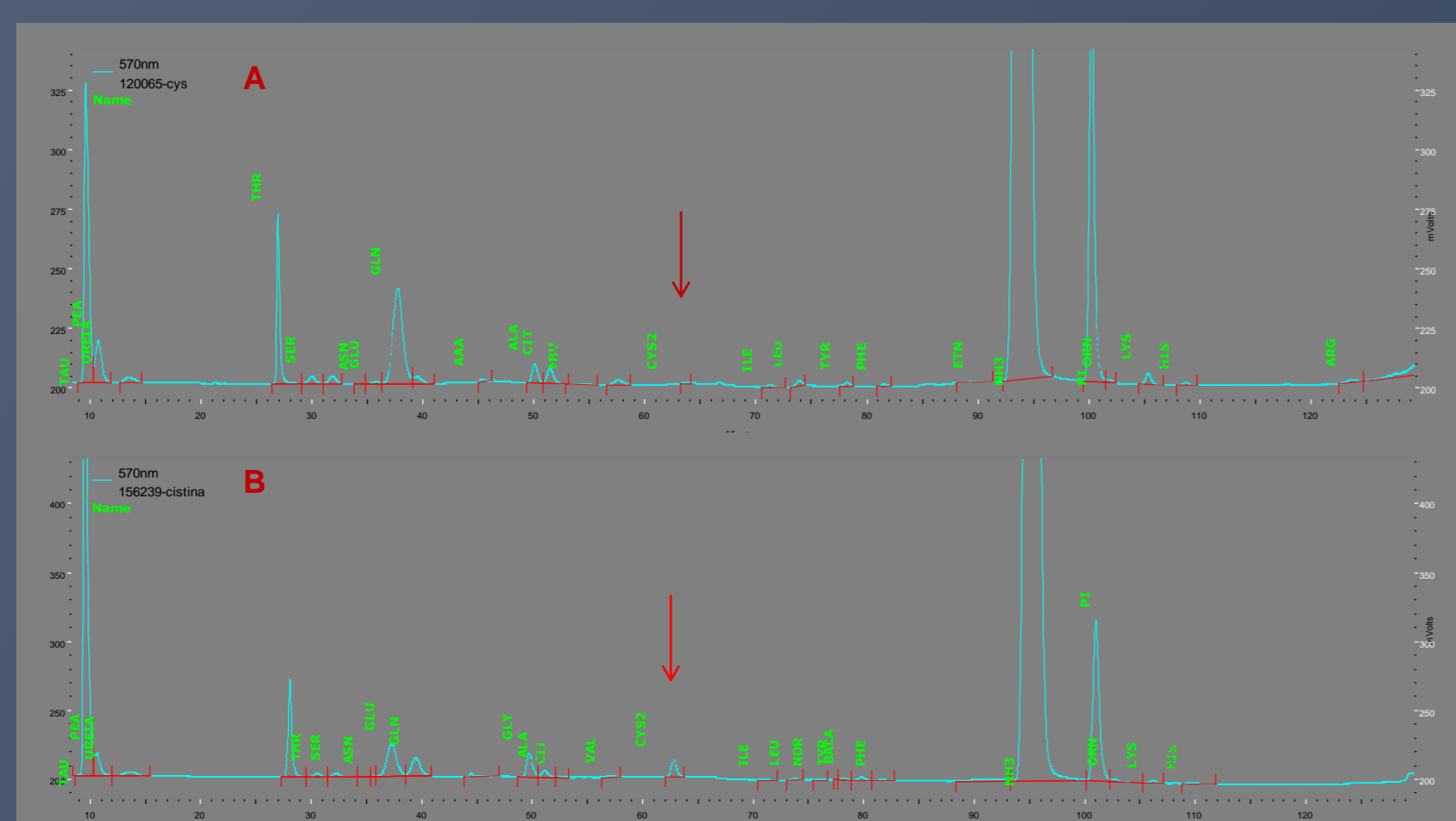


Fig. 3- Perfil cromatográfico da cistina intra-leucocitária; A- perfil normal; B- perfil de doente.

Doente	Idade (anos)	Valor cistina intra-leucocitária ao diagnóstico ($\mu\text{mol/g}$ proteína)
1	15	4,84
2	21	1,74
3	1	4,28
4	12	2,79
5	6	1,80
6	31	1,69
7	1	5,95
8	13	1,10
9	29	0,67
10	15	3,00
11	1	7,02
12	26	2,16

Tabela 1- Valores de cistina intra-leucocitária ao diagnóstico dos doentes diagnosticados no nosso laboratório; Valores normais $<0,3 \mu\text{mol/g}$ proteína.

Referência:

Galina Nesterova *et al*, Cystinosis: the evolution of a treatable disease; *Pediatr Nephrol* (2013) 28:51–59.