



Data de Submissão: 25/01/2024

Data de Aprovação: 27/11/2024

RELATO DE CASO

Cistinose nefropática: Um relato de caso que reflete a significância da doença

Nephropathic cystinosis: Case report that reflects the importance of the disease

Priscila Hitomi Imoto¹, Luciano Abreu de Miranda Pinto², Paula Florence Sampaio²

Palavras-chave:

Cistinose,
Síndrome de Fanconi,
Cisteamina,
Falência renal crônica.

Resumo

Introdução: A cistinose é uma doença de depósito lisossomal, causada por mutação no gene CTNS, que codifica a cistinosina, responsável pelo transporte da cistina na membrana do lisossomo. A doença se manifesta com disfunção tubular acentuada e a síndrome de Fanconi, incluindo poliúria, polidipsia, atraso de crescimento e raquitismo. Relatamos um caso clássico de cistinose nefropática. **Relato de caso:** Paciente 1 ano e 6 meses, sexo feminino, encaminhada para investigação do quadro de poliúria, polidipsia e baixo ganho ponderal. Na admissão, apresentava alterações metabólicas, raquitismo e baixa estatura. **Conclusão:** Considerada uma doença rara, a cistinose se manifesta com síndrome de Fanconi e, quando diagnosticada e tratada de forma precoce, é possível retardar a progressão para doença renal crônica.

Keywords:

Cystinosis,
Fanconi Syndrome,
Cysteamine,
Kidney Failure
Chronic.

Abstract

Introduction: cystinosis is a lysosomal storage disease, caused by a mutation in the CTNS gene, which encodes cystinosisin, a protein responsible for the transport of cystine in the lysosome membrane. The disease is manifested by marked tubular dysfunction and Fanconi syndrome, including polyuria, polydipsia, growth retardation and rickets. We report a classic case of nephropathic cystinosis. **Case report:** patient aged 1 year and 6 months, female, referred for investigation of polyuria, polydipsia and low weight gain. Upon admission, she presented metabolic changes, symptoms compatible with Fanconi syndrome, rickets and short stature. **Discussion:** considered a rare disease, cystinosis manifests as Fanconi syndrome, and when early diagnosed and treated, progression to chronic kidney failure can be delayed.

¹ Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, Residência Médica Pediatria - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

² Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, Pediatria - Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

Endereço para correspondência:

Priscila Hitomi Imoto.

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ. Blvd. 28 de Setembro, nº 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-030. E-mail: priscilaimoto95@gmail.com

INTRODUÇÃO

A cistinose é uma doença rara causada por mutação no gene *CTNS*, levando a um defeito de transporte pelo lisossomo e consequente depósito de cistina em diferentes órgãos e tecidos. A cistinose infantil é a forma mais comum da doença, acometendo uma em cada 100 a 200 mil crianças. Apresenta-se nos primeiros dois anos de vida, com grave disfunção tubular e retardo do crescimento¹ (Figura 1).

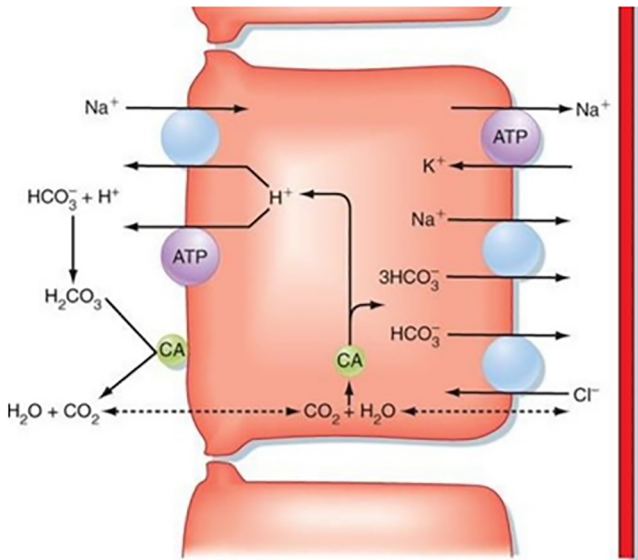


Figura 1. Mecanismo de reabsorção no túbulo contorcido proximal.

As manifestações clínicas refletem a disfunção tubular acentuada e a síndrome de Fanconi, incluindo poliúria, polidipsia, atraso de crescimento e raquitismo. É comum a ocorrência de febre, causada por desidratação ou diminuição na produção do suor. As manifestações oculares incluem ceratite, com fotofobia e comprometimento da acuidade visual¹.

O diagnóstico é sugerido pela detecção de cristais de cistina na córnea e confirmado pela determinação do conteúdo leucocitário aumentado de cistina. O tratamento é direcionado para correção das alterações metabólicas associadas à tubulopatia e terapia específica com cisteamina, que se liga à cistina, facilitando o transporte lisossômico através de vias alternativas¹.

RELATO DE CASO

Lactente do sexo feminino, um ano e seis meses, foi internada em um hospital universitário da cidade do Rio de Janeiro, para investigação do quadro de poliúria, polidipsia e déficit ponderoestatural, que se inicia a partir do segundo semestre de vida. A mãe relatava perda ponderal de cerca de 10% em um mês. Apesar de muito baixo peso e estatura para a idade, não apresentava atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor. Apresentava também constipação crônica.

Genitora de 21 anos, relatava ser a primeira gestação, sem intercorrências no pré-natal e desconhecia sorologias do pré-natal. A paciente nasceu de parto cesáreo por desejo

materno, com idade gestacional de 39 semanas, Apgar 9/10, sem necessidade de reanimação neonatal. Apresentava peso: 3398 gramas, comprimento: 48 cm, perímetro cefálico: 36 cm. Testes de triagem neonatal dentro da normalidade.

Ficou em aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de vida e, no momento da introdução alimentar, percebeu a dificuldade em aceitação de alimentos e o aumento da ingestão hídrica. Negava internações prévias, sem história de alergias.

Na admissão, paciente apresentava muito baixo peso e estatura para idade (z score: < -3), perímetro cefálico adequado e índice de massa corporal (IMC) indicando eutrofia (z score -1 e -2). Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, emagrecida, hipocorada, desidratada, interação e linguagem adequada para a idade. Fontanela anterior ampla, coordenação motora presente e tônus reduzido com força preservada. Ausculta pulmonar e cardiovascular sem alterações. Abdome globoso com esplenomegalia. Membros simétricos. Pele, unhas e cabelos sem alterações.

Exames laboratoriais mostraram as seguintes alterações: acidose metabólica, anemia, hiponatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, fosfatase alcalina elevada e paratormônio (PTH) aumentado, função renal dentro da normalidade. Apresentava no exame de urina glicosúria com glicemia normal, proteinúria e dosagem de β 2-microglobulina elevada. Suspeita inicial de doença tubular associada a síndrome de Fanconi.

A radiografia de idade óssea foi compatível com nove meses e a radiografia de ossos longos (Figura 2) evidenciou irregularidade da linha de crescimento endocondral por provável mobilização do cálcio. Considerando que uma das principais causas de síndrome de Fanconi nessa faixa etária é cistinose, solicitamos avaliação oftalmológica, que evidenciou depósito de cistina na córnea (Figura 3).



Figura 2. Radiografia. Fonte: autor.

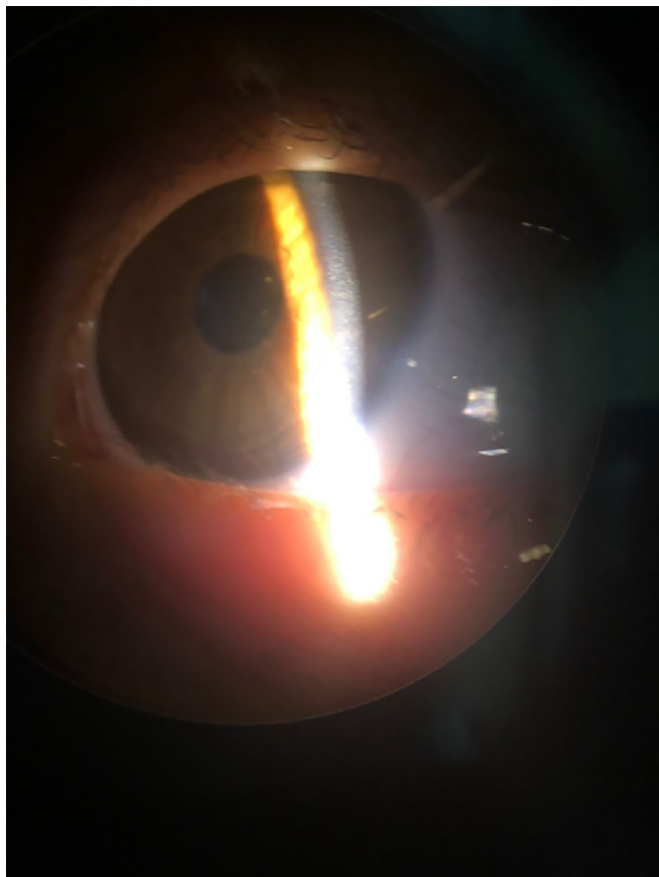


Figura 3. Avaliação oftalmológica. Fonte: O Autor.

DISCUSSÃO

A cistinose é uma doença rara de depósito lisossomal, causada por mutação no gene *CTNS*, que codifica a cistinossina, uma proteína transportadora de cistina que funciona como importador de prótons. Portanto, quando há alteração nesta proteína ocorre depósito de cistina em órgãos e tecidos. É uma das condições genéticas associadas à síndrome de Fanconi¹⁻⁸.

Para entender as manifestações clínicas e alterações metabólicas da doença, é importante a compreensão dos mecanismos de filtração, secreção e reabsorção renais. A porção tubular do rim atua no equilíbrio acidobásico por meio da reabsorção do bicarbonato e excreção dos íons H^+ , parte desse processo ocorre na célula do túbulo proximal (Figura 3) – a molécula de H_2O se combina com CO_2 formando H_2CO_3 , que rapidamente se dissocia em H^+ e HCO_3^- através da enzima anidrase carbônica II. A Na-K-ATPase, na membrana basolateral, gera um gradiente eletroquímico dentro da célula levando à reabsorção do sódio do lúmen. No lúmen, H^+ se combina com HCO_3^- filtrado, resultando em H_2CO_3 , que é decomposto em água e CO_2 pela anidrase carbônica IV. O CO_2 gerado no lúmen então retorna para a célula através do canal AQP1. Para cada íon H^+ secretado, uma molécula de bicarbonato é reabsorvida através da membrana para a circulação. Assim, o túbulo proximal é responsável por

reabsorver aproximadamente 90% do bicarbonato filtrado^{2,4}. Anormalidades nesse processo são características de algumas formas genéticas como mutações da anidrase carbônica, NHE3 e a síndrome genética de Fanconi.

A paciente do caso iniciou quadro de poliúria e polidipsia, apresentando glicosúria ao exame de urina – com concentração plasmática de glicose normal –, proteinúria, altos títulos de β_2 -microglobulina e acidose metabólica. Essas alterações, assim como a perda renal de fosfato, são características da disfunção do túbulo proximal. Uma das consequências dessas alterações é o raquitismo. A paciente apresentava PTH e fosfatase alcalina aumentadas e hipofosfatemia. As radiografias de punho e ossos longos evidenciaram atraso da idade óssea e raquitismo, respectivamente.

Além desses sintomas, a doença pode se manifestar com fotofobia, ceratite e comprometimento da acuidade visual. Os pacientes também podem desenvolver hipotireoidismo, hepatoesplenomegalia e maturação sexual tardia.

Dependendo da gravidade da doença renal, o fenótipo da cistinose apresenta três formas clínicas. A cistinose nefropática infantil afeta cerca de 95% dos pacientes e é caracterizada pela síndrome de Fanconi durante os primeiros meses de vida. A forma leve da doença manifesta-se em adolescentes e caracteriza-se por anormalidades tubulares menos graves e progressão mais lenta para a insuficiência renal. Por último, a cistinose não nefropática é uma variante benigna ou ocular do adulto sem comprometimento renal^{1,5}.

O diagnóstico da paciente em questão foi feito através de um simples exame oftalmológico com uso de lâmpada de fenda, que detectou cristais de cistina na córnea.

O tratamento se inicia com a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos, suporte nutricional e prevenção do raquitismo. O tratamento específico é com cisteamina, cuja molécula pode ser combinada com meia molécula de cistina (cisteína) para facilitar a saída da cistina do lisossoma. Deve ser iniciada assim que o diagnóstico é confirmado, pois preserva a função renal, previne o hipotireoidismo e melhora o crescimento nas crianças afetadas. A administração de cisteamina trata diretamente a doença, reduzindo o conteúdo de cistina intracelular. A cisteamina entra na célula e concentra-se dentro dos lisossomos, onde reage com a cistina para formar cisteína-cisteamina, que é capaz de deixar o lisossomo⁵⁻⁷. A cisteamina oral não produz níveis adequados nos tecidos oculares, tornando necessária a terapia adicional com colírio de cisteamina.

A história natural da cistinose é de progressão para doença renal nos primeiros dez anos de vida. O prognóstico a longo prazo dos pacientes com esse diagnóstico melhorou dramaticamente durante os últimos anos pela disponibilidade do medicamento cisteamina e pelos avanços no transplante renal⁹. No Brasil, a cisteamina ainda é uma substância de difícil acesso. Para sua obtenção, é necessária a requisição de compra por meio de processos judiciais, o que atrasa o tratamento do paciente e piora seu prognóstico em relação à função renal. Por outro lado, o diagnóstico da doença em tempo oportuno permite a correção dos distúrbios metabólicos e a recuperação

do crescimento e desenvolvimento da criança, melhorando sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Avner ED, Sreedharan R. Distúrbios tubulares. In: Kliegman R, Schor NF, St Geme J, Stanton B, eds. Nelson Tratado de Pediatria. 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. p. 1813-4.
2. Koeppen BM, Stanton BA. Papel dos Rins na Regulação do Equilíbrio Acido-Básico. In: Koeppen BM, Stanton BA, eds. Berne & Levy Fisiologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. p. 670-84.
3. Devonald MA, Karet FE. Renal epithelial traffic jams and one-way streets. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1370-81. [citado 2024 jan 5]. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2004/06000/renal_epithelial_traffic_jams_and_one_way_streets.1.aspx
4. Emmett M. Metabolic Alkalosis: A Brief Pathophysiologic Review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1848-56 [citado 2024 jan 8]. Disponível em: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2020/12000/metabolic_alkalosis__a_brief_pathophysiologic.24.aspx
5. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Front Pediatr*. 2018;6:58. DOI: 10.3389/fped.2018.00058
6. Gahl WA, Schneider JA, Thoene JG. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-21 [citado 2024 jan 9]. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra020552>
7. Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):571-8 [citado 2024 jan 5]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3856-4>
8. David D, Princiero Berlingiero S, Elmonem MA, Oliveira Arcolino F, Soliman N, van den Heuvel B, et al. Molecular Basis of Cystinosis: Geographic Distribution, Functional Consequences of Mutations in the CTNS Gene, and Potential for Repair. *Nephron*. 2019;141(2):133-46 [citado 2024 jan 8]. Disponível em: <https://karger.com/nef/article/141/2/133/212083/Molecular-Basis-of-Cystinosis-Geographic>
9. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtschenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:47 [citado 2024 jan 8]. Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0426-y#Ack1>