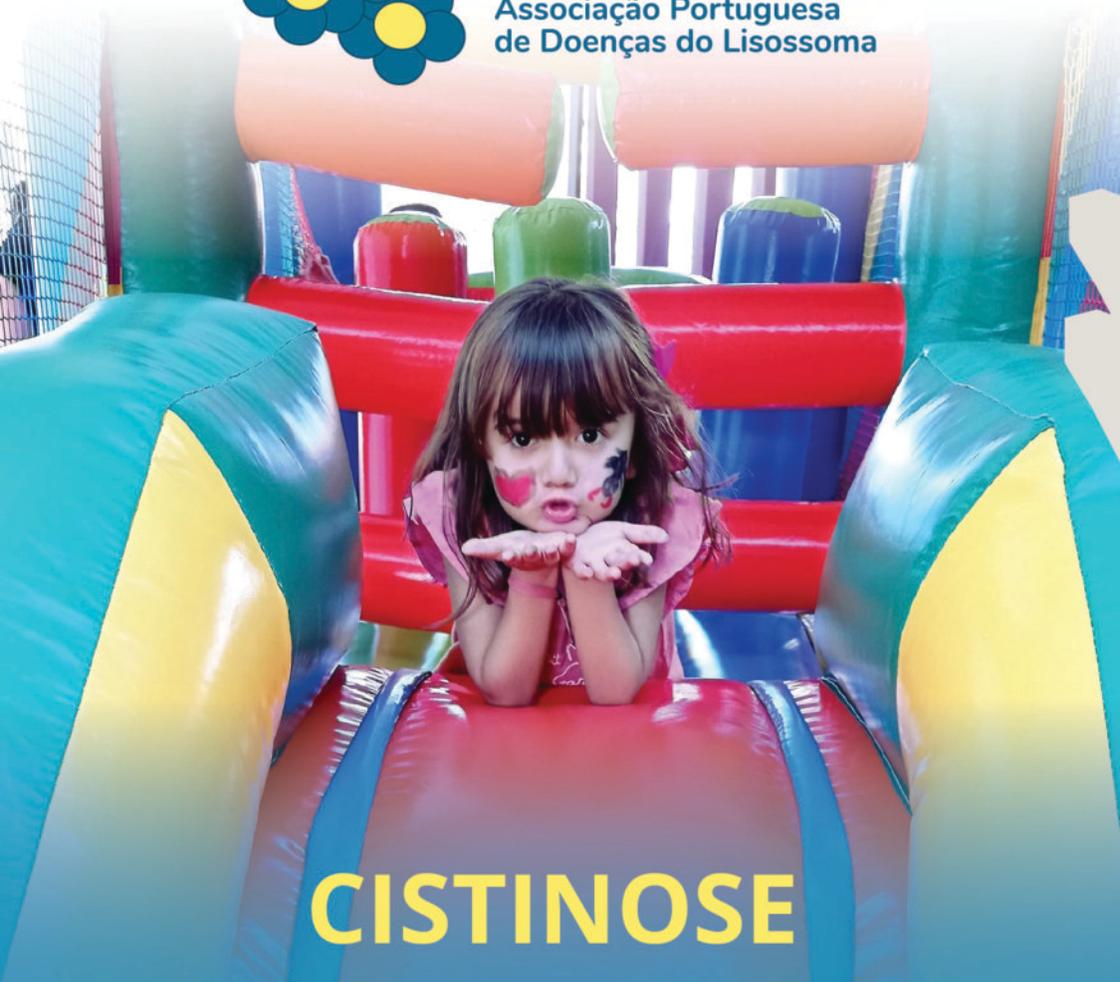


# APL

Associação Portuguesa  
de Doenças do Lisossoma



# CISTINOSE

COM O APOIO DE:

BOMARIN

RECORDATI  
RARE DISEASES  
GROUP  
*Focused on the Few*

SANOFI



ultragenyx  
pharmaceutical

apifarma  
Associação Portuguesa de Doenças do Lisossoma

Saúde em  
Diálogo

[aplisosoma.org](http://aplisosoma.org)



## O QUE É?

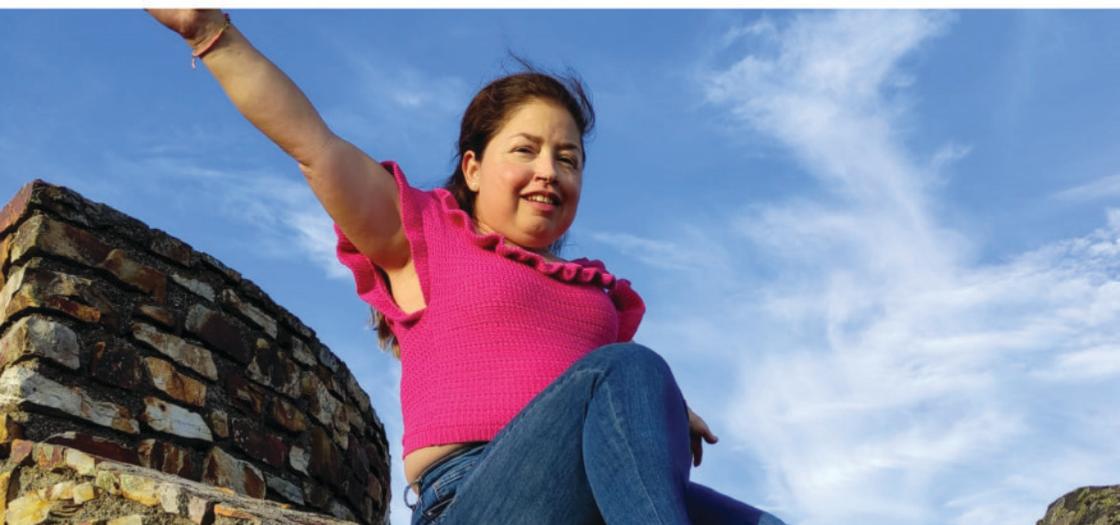
A **Cistinose é uma doença de sobrecarga lisossomal, genética, rara e progressiva**, devida a mutação no gene CTNS, com perda de função, causando a deficiência da enzima que codifica, a cistinosina. Esta enzima tem como função transportar a cistina existente no lisossoma para o seu exterior, para o citoplasma das células. Na ausência de cistinosina, a cistina acumula-se progressivamente a nível intralisossomal, nas células de diferentes tecidos e órgãos, principalmente no rim e olho.



# QUEM É AFETADO?

A **Cistinose** é uma doença rara, autossômica recessiva, o que significa que são necessárias duas mutações no mesmo gene, para a pessoa ser doente. Geralmente, cada progenitor é portador de uma mutação e a probabilidade, em cada gravidez, de haver uma criança doente, é de 25%. **A nível mundial, esta doença tem uma prevalência estimada de 1/100.000 a 1/200.000 nascimentos.**

O gene afetado (CTNS) localiza-se no cromossoma 17.



## FISIOPATOLOGIA

Na deficiência da enzima cistinosina no interior dos lisossomas, ocorre a formação de cistina a partir do aminoácido cisteína. A cistina é um composto muito pouco solúvel, que precipita sobre a forma de cristais, em todos os tecidos do organismo, mas sobretudo a nível renal e ocular. Esta acumulação progressiva, associada a outros mecanismos do tipo inflamatório e de stress oxidativo, causa lesão e eventual morte celular, originando as manifestações clínicas progressivas.

# CLASSIFICAÇÃO E SINTOMATOLOGIA

A Cistinose é uma doença multisistémica, embora possam ser consideradas três apresentações distintas:

## > Forma infantil (ou nefrótica):

**É a mais frequente e a mais grave.** Os primeiros sintomas surgem pelos 3 a 6 meses de idade, com poliúria e polidipsia (aumento da sede/ingestão de água e do débito urinário) e alterações eletrolíticas, do equilíbrio ácido base e função renal, característicos da chamada síndrome de Fanconi. **A Cistinose é a principal causa de síndrome de Fanconi** de etiologia genética. Coexiste ainda má progressão estatural/baixa estatura e alterações endócrinas, assim como um atingimento ocular importante pelo depósito de cistina na córnea, com **aparecimento de fotofobia por volta dos 2 a 3 anos**. A acumulação progressiva de cistina nos vários órgãos causa ainda progressivamente hipotireoidismo, diabetes dependente de insulina, hepatomegalia (aumento do fígado), alterações musculares e neurológicas. **Sem tratamento dirigido, a progressão da doença leva a doença renal crónica terminal entre os 6 e os 12 anos.**

## > Forma juvenil:

Evolução da doença de forma semelhante à anterior, mas o início dos sintomas ocorre mais tardiamente, **pelos 6 a 8 anos, com progressão para doença renal terminal mais lenta e tardia, pelos 15 a 25 anos**, em doentes não tratados. O crescimento geralmente não é afetado. Esta forma de apresentação é rara e corresponde a menos de 5% dos casos.

## > Forma ocular:

Também designada como adulta ou benigna. Há deposição e acumulação de cistina na córnea e na medula óssea. Estes depósitos oculares são geralmente achados incidentais, em adultos com queixas de fotofobia. Não existe atingimento de outros órgãos, nomeadamente do rim, nem da estatura.



## DIAGNÓSTICO

A suspeita de diagnóstico coloca-se perante quadro clínico sugestivo, confirmando-se por estudos bioquímico e molecular. **Os sinais de maior alerta são a presença de manifestações características de síndrome de Fanconi de aparecimento precoce e a visualização de cristais na córnea.** Ocasionalmente, no adolescente / adulto com doença renal crónica não esclarecida, é a deteção de cristais corneanos que permite a suspeita de cistinose.

O diagnóstico bioquímico, de forma geral, é feito pelas alterações inerentes à síndrome de Fanconi, com distúrbios hidro-eletrolíticos, ácido-base e da própria função renal. De forma mais dirigida, o registo de níveis intraleucocitários de cistina elevados, de acordo com valores de referência para a idade, confirmação a suspeitadiagnóstica levantada pelos dados anteriormente referidos.

A biópsia renal não tem um papel preponderante nesta doença, tendo utilidade em situações muito específicas e atípicas. A caracterização molecular/genética, com identificação de variante causal, confirmará o diagnóstico definitivo, permitindo também avaliação e aconselhamento familiar.

# TRATAMENTO

**O tratamento da doença renal tem por base o tratamento dirigido, específico, com cisteamina, associado ao tratamento de suporte.**

A cisteamina ajuda a excretar a cistina que está em excesso e é eficaz na desaceleração e eventual progressão, da doença renal. Deve ser complementada com a correção e controlo de alterações eletrolíticas e suplementação de vitamina D e carnitina.

Quando há progressão para doença renal terminal, estes doentes têm indicação para terapia renal de substituição (diálise peritoneal e hemodiálise) e transplante renal.

A cisteamina oral não tem efeito nos sintomas oculares, pelo que estes devem ser tratados com tratamento tópico (colírio) de cisteamina a 0,5%.



As outras alterações que podem ocorrer, decorrentes do envolvimento de outros órgãos devem ter abordagem sintomática, de acordo com melhor conhecimento.

No seu global, as terapêuticas específica e sintomática, vieram melhorar exponencialmente a qualidade e esperança de vida destes doentes, sendo essencial a sua adesão e cumprimento do plano proposto. O prognóstico está muito dependente do tipo de apresentação, do início precoce, adesão e duração do tratamento.

Outras estratégias terapêuticas estão em evolução que em futuro breve poderão abrir mais perspectivas na abordagem desta patologia.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Niaudet P. Cystinosis. J. M. Saudubray et al. (Eds.), Inborn Metabolic Diseases. DOI 10.1007/978-3-662-49771-5\_42 , © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
- [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11)
- Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum - Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism. Schattauer 2014. 3rd revised edition
- Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis. 2001 Mar 22 [Updated 2017 Dec 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/>
- Ariceta G. Cistinosis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/393>
- <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-cistinosis-393>

## **ELABORADO POR**

- *Joana Tenente*
- *Assistente Hospitalar de Pediatria*
- *Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo*
- *Centro Hospitalar Universitário São João*



**APL**

Associação Portuguesa  
de Doenças do Lisossoma

## **CISTINOSE**

- O que é?
- Quem é afetado?
- Fisiopatologia
- Classificação e sintomatologia
- Diagnóstico
- Tratamento



Esclareça as suas dúvidas através do email  
**[secretariado@aplisosoma.org](mailto:secretariado@aplisosoma.org)**  
Ou visite o site

**[aplisosoma.org](http://aplisosoma.org)**