

# Achados oculares na Cistinose: revisão a propósito de um caso clínico

Inês Leal<sup>1</sup>, Mário Canastro<sup>1</sup>, Ivo Gama<sup>2</sup>, Paula Sens<sup>3</sup>, Leonor Almeida<sup>3</sup>, Manuel Monteiro-Grillo<sup>4</sup>

Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte, Serviço de Oftalmologia

<sup>1</sup>Interno(a) do 2º ano de Oftalmologia

<sup>2</sup>Interno do 3º ano de Oftalmologia

<sup>3</sup>Assistente Hospital Graduada

<sup>4</sup>Directo de Serviço

## RESUMO

**Introdução:** A cistinose é uma doença metabólica autossómica recessiva, resultante do armazenamento intralisossómico excessivo do aminoácido cistina. Existe um defeito numa proteína transportadora da membrana com conseqüente deposição sistémica desse aminoácido. Apesar de os achados mais comuns serem nefrológicos, existem achados oculares patognómicos que consistem na deposição de cristais na córnea, conjuntiva, corpo ciliar e retina.

**Métodos:** Descrição de caso clínico e revisão bibliográfica.

**Resultados:** Doente do sexo feminino de 25 anos, com antecedentes de HTA não tratada desde a adolescência, internada por hipertensão arterial grave e insuficiência renal durante a gravidez, que culminou com aborto espontâneo às 17 semanas. É requerido exame oftalmológico para exclusão de sinais fundoscópicos relacionados com HTA. Na biomicroscopia, destacam-se múltiplos cristais na córnea alongados, cintilantes e policromáticos bilateralmente. Face à semiologia e história progressiva, realiza-se o diagnóstico de cistinose, posteriormente confirmado laboratorialmente. A doente iniciou acompanhamento e tratamento multidisciplinares.

**Conclusão:** A integração de uma história clínica e exame objectivos adequados permitiu o diagnóstico de uma patologia sistémica grave. O conhecimento de sinais e sintomas oculares de patologias sistémicas como a cistinose pode permitir ao oftalmologista o diagnóstico precoce e terapêuticas atempada.

## Palavras-chave

Cistinose, biomicroscopia, cristais queráticos, gravidez.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystinosis is a recessive metabolic disease caused by a defect in a membrane transporter protein, which results in excessive intralisossomic storage of the aminoacid cistine. Consequently, there is systemic deposition of this aminoacid. Although the majority of its manifestations are nephrologic, crystal deposition in the cornea, conjunctiva, ciliar body and retina are pathognomonic.

**Methods:** Case report and revision of literature.

**Results:** 25 years old female patient with medical history of untreated arterial hypertension since adolescence, hospitalized due to severe hypertension and renal failure during pregnancy. This pregnancy ended with spontaneous abortion at 17th week. During ophthalmological

examination required to exclude fundoscopic signs of systemic hypertension, we observed: multiple, elongated, bright, polychromatic keratic crystals bilaterally. Taking into account medical history and biomicroscopy, we diagnosed cystinosis, which was subsequently confirmed by lab tests. The patient started multidisciplinary follow-up and treatment.

**Conclusion:** We managed to make a clinical diagnosis of a systemic severe disorder based on medical history and clinical examination. Knowledge of ocular signs and symptoms of systemic disorders may able the ophthalmologist to make systemic diagnosis and start prompt therapy.

### Keywords

Cystinosis, biomicroscopy, keratic crystals, pregnancy.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino de 25 anos, caucasiana, com antecedentes de infecções do trato urinário de repetição tratadas na infância e diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) desde a adolescência não tratada. Refere igualmente queixas de fotofobia há vários anos. Internada no Serviço de Obstetria por insuficiência renal e HTA graves durante a gravidez (17 semanas de gestação) de etiologia a esclarecer, tendo sido pedido a sua investigação pela Nefrologia. A gravidez terminou às 17 semanas por aborto espontâneo. Foi pedida observação oftalmológica do fundo ocular para exclusão de eventuais sinais relacionados com HTA. O exame oftalmológico não mostrou alterações excepto a presença de múltiplos cristais alongados, cintilantes e policromáticos presentes bilateralmente na espessura do estroma querático. O ORA (Ocular Response Analyzer) evidenciou histeresis aumentada, corroborando uma alteração das propriedades biomecânicas da córnea. Tendo em conta a história progressiva e semiologia realizámos o diagnóstico de cistinose, posteriormente confirmado pelo doseamento de cistina intraleucocitária: 2.16  $\mu\text{mol/g}$  (V.R.: 0.3). Foi iniciado seguimento multidisciplinar desta doente e terapêutica depletora com cisteamina oral e tópica 0.114% 6 id com melhoria das queixas sistémicas e fotofobia, respectivamente. Iniciou igualmente terapêutica de substituição renal e foi colocada em lista de espera para transplante renal.

Concluimos que a valorização de sintomas – fotofobia – num contexto morfológico apropriado deve alertar para o diagnóstico de cistinose, cujo diagnóstico precoce e terapêutica atempada podem alterar o prognóstico destes doentes. A Oftalmologia realizou um diagnóstico de doença sistémica de uma forma simples, através da biomicroscopia, de patologia sistémica desconhecida, até então.

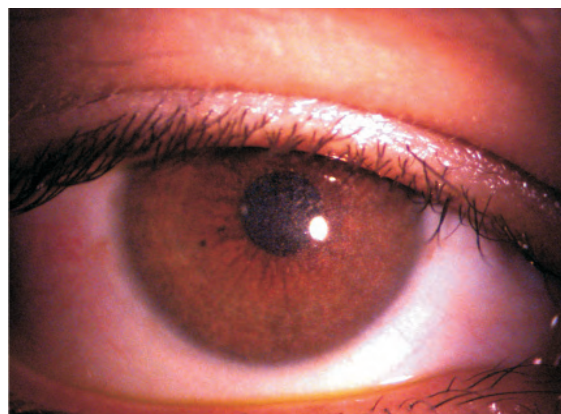
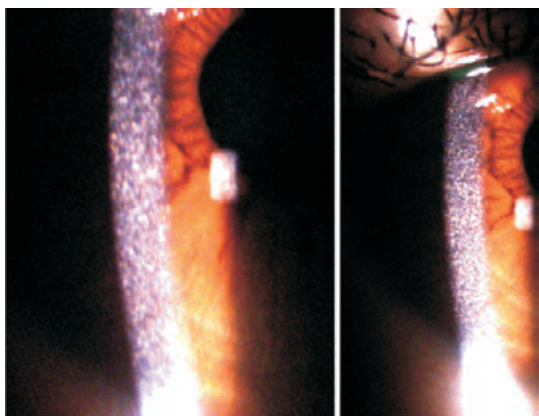


Fig. 1 | Imagem do olho direito.

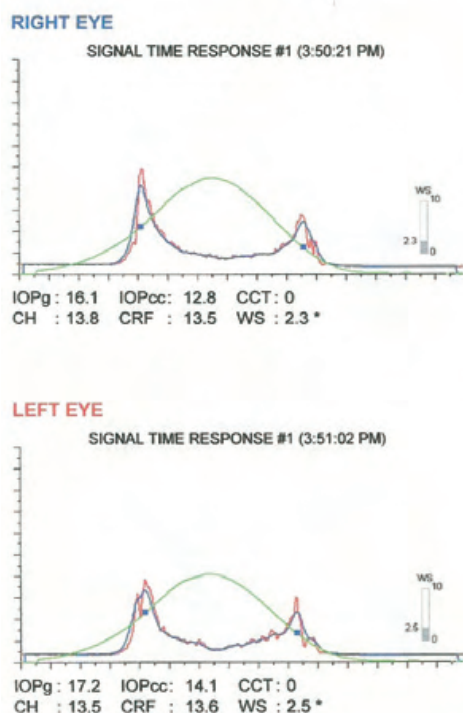
## INTRODUÇÃO

A Cistinose, inicialmente descrita por Aberhalden em 1903<sup>1</sup>, é uma doença metabólica autossómica recessiva rara<sup>2-4</sup>, com envolvimento multissistémico que atinge cerca de 1 em 100 000 ou 200 000 nados vivos<sup>5</sup>. Caracteriza-se por acumulação intracelular de cistina, o dissulfido do aminoácido cisteína<sup>1,3-8</sup>. O gene responsável, CTNS, codifica a cistinosina, uma proteína membrana de 367 aminoácidos que transporta a cistina para o exterior do lisossoma<sup>2,4-7</sup>, sendo a sua localização 17p13<sup>5,7</sup>. Existem cerca de 70 mutações conhecidas e a mais frequente consiste numa deleção de 57 kb. Como resultado de uma cistinosina ausente ou não totalmente funcional, a cistina acumula-se nos lisossomas<sup>1,2</sup> e forma cristais em muitos tecidos, incluindo rins, medula óssea, pâncreas, músculo, cérebro, olho<sup>1,4,7</sup> e tecidos reticulo-endoteliais<sup>8</sup>. A acumulação intralissossómica de cristais de cistina é considerada a causa primária de envolvimento específico de tecidos e órgãos na cistinose<sup>1</sup>. Com



**Fig. 2 |** Fotografias da observação em fenda do olho direito que demonstram cristais na espessura da córnea.

base na idade de início das manifestações, estão descritas duas formas: nefropática e não-nefropática<sup>1</sup>. A cistinose nefropática subdivide-se por sua vez nas formas infantil e de início juvenil. A forma infantil desta patologia, é o fenótipo mais comum e severo<sup>8</sup> que se apresenta com atraso de crescimento e síndrome de Fanconi renal entre os 6 e 12 meses de vida, levando a insuficiência renal aproximadamente aos 10 anos se não tratado<sup>1,5</sup>. Requer geralmente transplante de rim na primeira década de vida<sup>8</sup>, sendo



**Fig. 3 |** ORA que demonstra histeresis alterada.

responsável por 5% dos casos de doença renal crónica terminal na infância; a outra variante mais ligeira da cistinose nefropática é denominada de forma nefropática de início tardio ou juvenil<sup>1,4</sup> e as suas manifestações são semelhantes às descritas para a forma infantil mas com início mais tardio e menos severidade<sup>1,4,8</sup>. Finalmente, a forma não nefropática foi inicialmente chamada de cistinose benigna ou do adulto (actualmente denominada de cistinose ocular)<sup>1,4</sup> e apresenta-se apenas com deposição de cristais na córnea sem manifestações sistémicas<sup>1</sup>.

### MANIFESTAÇÕES DO SEGMENTO ANTERIOR

A manifestação ocular mais frequentemente descrita é a deposição de cristais na conjuntiva e córnea<sup>4,7</sup>, que é patognomónica desta patologia se em contexto apropriado<sup>1,7</sup> e é considerada indicador da severidade da doença<sup>7</sup>. A visualização dos cristais queráticos constitui, assim, uma forma rápida e não invasiva de realizar o diagnóstico desta patologia. Esta acumulação de cristais foi descrita por Bürki em 1941 e foi observada em todos os casos reportados<sup>1</sup>. Assim, a córnea é apelidada por alguns autores de “janela para a cistinose”. Os cristais na córnea, que se apresentam como opacidades altamente reflectivas em forma de agulha, são facilmente vistos no exame de segmento anterior na lâmpada de fenda<sup>1</sup>. Estão presentes no epitélio, estroma e endotélio da córnea<sup>1,8</sup> e devido às suas características morfológicas e distribuição são facilmente distinguidos, com algumas excepções, de outras queratopatias cristalinas<sup>1</sup>. A sua deposição inicia-se na periferia anterior e prossegue posterior e centripetamente<sup>1,8</sup>, estando invariavelmente presentes em todos os doentes no fim do primeiro ano de vida<sup>5</sup>. Apesar de inicialmente assintomática<sup>1</sup>, a deposição de cristais<sup>7</sup> leva geralmente a fotofobia significativa<sup>4,6</sup>, que se torna evidente por volta dos 10 anos de idade<sup>6</sup>. Alsuhaibani et al. sugerem que a presença dos cristais no epitélio da córnea contribuem, em parte, para sensação de corpo estranho, fotofobia e síndrome de erosão recorrente<sup>8</sup>. Os cristais da conjuntiva, conferem-lhe um aspecto em vidro despolido; estes são mais brancos e não tão reflectivos como os cristais queráticos, pelo que são menos fotogénicos<sup>1</sup>. Foram igualmente descritos cristais na câmara anterior, íris e corpo ciliar, coroideia, fundo e nervo óptico<sup>1</sup>.

### MANIFESTAÇÕES DO SEGMENTO POSTERIOR

O achado mais frequente consiste em *patches* de despigmentação na retina periférica com *mottling* pigmentar que pode ser vista desde os 6 meses de idade, mas a severidade

da retinopatia varia<sup>1,4</sup>. Muitos doentes mostram diminuição da acuidade visual (AV), constrição dos campos visuais e diminuição da função de cones e bastonetes no ERG<sup>1,4,5</sup>. Pensa-se que para a diminuição da acuidade visual possam contribuir a degeneração dos fotorreceptores<sup>1,4</sup>. A perda de AV e dos campos visuais periféricos é resultado de complicações do segmento anterior e posterior<sup>1,4</sup>. Desta forma, em doentes com cistinose mais velhos, são muitas vezes encontrados diminuição da visão cromática, periférica e nocturna<sup>1</sup>.

## OUTROS MEIOS DE DIAGNÓSTICO

Mesmo em contextos sugestivos, a maioria dos autores sugere a realização do doseamento da cistina intraleucocitária como complemento ao diagnóstico e avaliação da gravidade da doença. Os valores obtidos são mais elevados quanto mais severo é o fenótipo do doente. Permite igualmente monitorizar a eficácia da terapêutica da depleção farmacológica<sup>7</sup>. O gene CTNS também pode ser estudado para confirmação diagnóstica<sup>1</sup>.

A microscopia confocal *in vivo* (MCIV) apresenta detalhes das estruturas oculares a nível celular de forma não invasiva<sup>7</sup>, permitindo uma avaliação quantitativa e qualitativa de forma fácil e rápida dos depósitos de cristais na córnea<sup>4,7</sup>. A córnea central foi proposta como o melhor sítio para a avaliação por MCIV por Grupcheva et al., por ser uma região mais fina com menos cristais, o que proporciona uma discriminação e medições estruturais mais fáceis. Permite uma avaliação semiquantitativa por comparação de imagens standard, com uma escala de 0-4 para cada camada da córnea, obtendo-se um score ao adicionar a densidade da cada camada<sup>7</sup>.

Outro método de avaliação é a biomicroscopia ultrasónica (UBM), que tem como vantagem a visualização de uma maior área da córnea e estruturas adjacentes como conjuntiva, íris, ângulo da câmara anterior e cristalino<sup>7</sup>.

## ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Os achados histopatológicos confirmam as descrições clínicas descritas<sup>1</sup>. Apesar de a maioria dos cristais de cistina serem perdidos em fixadores aquosos, quando processados com álcool absoluto, é possível a sua identificação ao nível intracelular, ligados à membrana de lisossomas<sup>1</sup>. A difracção com raios X confirmou que estes cristais são de L-cistina<sup>1</sup>. Na córnea, os cristais adquirem uma forma de agulha e estão orientados paralelamente às lamelas do

estroma<sup>1,5</sup>, distribuindo-se com maior concentração no estroma anterior<sup>7</sup>. Adicionalmente, foram descritas quebras na membrana de Bowman, bem como inflamação focal discreta na conjuntiva<sup>1</sup>.

## COMPLICAÇÕES

Os cristais na córnea por si não afectam a AV<sup>1,5</sup>, pelo que esta se encontra diminuída deve-se investigar a sua causa<sup>1</sup>. A cistinose pode afectar a AV devido a doença da córnea, da retina ou glaucoma, sendo que destas 3 potenciais complicações o glaucoma é a principal causa de perda de visão significativa em adultos. O envolvimento do segmento posterior, associado a degeneração da retina, também foi descrito na cistinose, apesar de não completamente compreendido<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO

O acompanhamento destes doentes é multidisciplinar. Antes do advento da terapêutica farmacológica específica (cisteamina) e do transplante renal a sobrevivência dos doentes com cistinose nefropática infantil era em média 10 anos<sup>1</sup>. A introdução da terapêutica depletora com cisteamina nos anos 70 revolucionou o prognóstico destes doentes<sup>1</sup>; está indicada em todos os doentes, embora não dispense o tratamento dirigido às complicações. Desta forma, os doentes com cistinose podem viver até à quarta e quinta décadas de vida<sup>1,4</sup>. O tratamento da cistinose nefropática envolve optimização do crescimento com intervenção nutricional, reposição das perdas renais<sup>4</sup>, substituição do hipotiroidismo<sup>4</sup> e tratamento de outras complicações: diabetes mellitus, hipogonadismo, alterações do sistema gastro-intestinal, musculo-esquelético ou neurológicas. O transplante renal é a terapêutica de eleição nos doentes com doença renal crónica terminal, não havendo risco de recorrência no enxerto<sup>6</sup>. A terapêutica dirigida especificamente a baixar os níveis de cisteamina nos tecidos é conseguida com a suplementação com cisteamina ( $\beta$ -mercaptoetilamina)<sup>4,6</sup>, um aminotiol simples que depleta cistina das células<sup>1</sup>. Após atravessar as membranas plasmática e lisossómica<sup>1</sup>, o tiol livre da cisteamina interage com a cisteína lisossómica e uma reacção de troca de dissulfidos produz cisteína e um dissulfido misto de cisteína-cisteamina, podendo qualquer um dos dois sair do lisossoma livremente<sup>1,4</sup>. Consequentemente, ocorre uma depleção do aminoácido<sup>4</sup>. A cisteamina oral, se tomada precoce e regularmente, provou ser eficaz na diminuição da taxa de deterioração renal estabilizando

a função glomerular<sup>1,2</sup>, na manutenção do crescimento normal e evicção da lesão de outros órgãos parenquimatosos<sup>6</sup>. Pensa-se que a cistemina é igualmente eficaz na cistinose nefropática infantil e juvenil. Apesar de a cistemina oral reduzir a maior parte dos sintomas relacionados com cistinose, não tem efeito na acumulação de cristais da córnea devido a concentrações locais de cistemina insuficientes com a toma oral<sup>1,2</sup>, sendo necessária a sua utilização tópica. Assim, a aplicação frequente de cistemina sob formulação de colírio tópico dissolve os cristais de cistina<sup>4,7,8</sup>, mostrando-se segura e eficaz na redução dos sintomas de fotofobia e blefaroespasmos<sup>1,3,8</sup>. Pode realizar-se transplante de córnea, tendo em alguns ocorrido recorrência da cristalopatia nos enxertos<sup>1</sup>. Não existe terapêutica eficaz para as complicações do segmento posterior<sup>4</sup>. O aconselhamento genético é importante e os familiares em risco podem realizar estudo bioquímico ou de genética molecular, se já se tiver identificado a mutação nessa família. A nível pré-natal, pode ser realizado o diagnóstico através da análise genética ou quantificação de cistina em amniócitos ou biópsia de vilosidades coriônicas<sup>3</sup>.

## CONCLUSÃO

A valorização precoce de sintomas e sinais oftalmológicos como fotofobia e/ou a realização de uma exame objectivo oftalmológico (não invasivo e não dispendioso) permite alertar para esta doença sistémica grave, cujo diagnóstico atempado e terapêutica adequada permitem evitar muitas complicações e alterar o prognóstico destes doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan C-C. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Infantile Nephropathic Cystinosis: Report of a Case and Review of the Literature. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 97–105.
2. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, et al. A multi-centre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 28–31.
3. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, et al. A multi-centre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 28–31.
4. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, et al. Nephropathic Cystinosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1002–9.
5. Mungan N, Nischal K. Ultrasound Biomicroscopy of the Eye in Cystinosis. *Arch Ophthalmol*; 118: 1329–33.
6. Khan AO, Latimer B. Successful use of topical cysteamine formulated from the oral preparation in a child with keratopathy secondary to cystinosis. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 674–5.
7. Labbé A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In Vivo Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography Analysis of the Cornea in Nephropathic Cystinosis. *Ophthalmology* 2009; 116: 870–6.
8. Alsuhaibani AH, Wagoner MD, Khan AO. Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1529–45.

Trabalho já apresentado como poster na Sociedade Portuguesa de Oftalmologia 2013

Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar na realização deste trabalho

## CONTACTO

Inês Leal  
Rua Luís Pastor de Macedo, nº 4 - 5º Dto.  
1750-158 Lisboa  
inescardosleal@gmail.com