

Nefropatická cystinóza

Prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2019;20(4):182

Cystinóza (# 219750) je zriedkavé metabolické ochorenie charakterizované masívnym hromadením aminokyseliny **cystínu** vo všetkých bunkách a tkanivách tela, ktoré vedie k závažnému poškodeniu orgánov už v ranom detstve. Molekulovou podstatou stavu sú biálne mutácie **CTNS génu pre cystinózu**, ktorý transportuje eflux cystínu cez membránu lyzozómov (1). Kauzálny gén CTNS zložený z 12 exónov je lokalizovaný na chromozóme 17p13. Doteraz bolo opísaných viac ako 100 patogénnych mutácií CTNS génu (delécie, malé inzercie, duplikácie, missense a nonsense mutácie atď.).

U zdravých jedincov cystinóza prenáša cystín vzniknutý degradáciou bielkovín cez lyzozómovú membránu do bunkovej cytoplazmy, v ktorej sa mení na solubilný cysteín. Pri mutácii CTNS génu je lyzozómový transportér nefunkčný, preto sa voľný cystín hromadí vo forme nerozpustných kryštálov v bunkách obličiek, očiach, svaloch, pankrease, pečeni a centrálnej nervovej sústave.

Cystinóza sa dedí autozómovo recesívne a s prevalenciou 1 – 2 prípady/100 000 až 200 000 osôb sa radí k vzácnym, raritným ochoreniam (ORPHA213). Na Slovensku sú známe 3 deti s diagnostikovanou infantilnou nefropatickou cystinózou.

Hoci je cystinóza monogénová choroba, má 3 klinické formy v závislosti od typu mutácie CTNS génu: 1) **Infantilná nefropatická cystinóza** (MIM:219800, ORPHA411629) je najčastejšia a najzávažnejšia forma cystinózy. Prvé príznaky začínajú už niekoľko mesiacov po narodení charakteristickým obrazom rozvinutého Fanconioho syndrómu. V popredí kliniky je neprospievanie, úporný smäd a excesívna polyúria s typickým laboratórnym nálezom proximálnej tubulárnej acidózy. Výrazné straty tekutín a elektrolytov močom spôsobujú časté epizódy

dehydratácie so závažným rozvratom vnútorného prostredia a rozvojom vitamín D rezistentnej rachitídy v batolivom veku. K ostatným klinickým symptómom patrí porucha rastu, dysplázia kostí, svetloplachosť z hromadenia cystinových kryštálov v oku, strata svalovej hmoty či znížená činnosť štítnej žľazy. Pridružiť sa môže aj poškodenie pankreasu s rozvojom diabetu 1. typu. Infantilná nefropatická cystinóza bez adekvátnej liečby vedie k terminálnemu zlyhaniu obličiek medzi 8. až 12. rokom života. 2) **Juvenilná cystinóza** (MIM:219900, ORPHA411634) je zriedkavá forma nefropatickej cystinózy. Symptómy sú podobné ako pri infantilnej cystinóze, ale prejavujú sa neskôr, zvyčajne u adolescentov alebo dokonca až v dospelosti. Obličkové zlyhanie sa môže vyvinúť medzi 20. až 30. rokom. 3) **Adultná očná forma** (MIM:219750, ORPHA411641) sa označuje ako benígna cystinóza. Najčastejšie sa zistí pri očnom vyšetrení. U týchto jedincov nedochádza k postihnutiu obličiek a príznaky sú obmedzené len na očné poškodenie.

Diagnóza cystinózy sa opiera o stanovenie koncentrácií cystínu v leukocytoch periférnej krvi, dôkaz cystinových kryštálov v rohovke vyšetrením štrbinovou lampou a molekulovo-genetickú analýzu CTNS génu.

Liečba cystinózy pozostáva zo symptomatickej a špecifickej terapie. **Symptomatická liečba** cystinózy spočíva v suplementácii chýbajúcich elektrolytov a v dostatočnom príjme tekutín. U detí s častým vracaním a nechutenstvom sa odporúča gastrostómia, ktorá zabezpečí pravidelné podávanie liekov, náhradu veľkého množstva tekutín a najmä adekvátnu nutriciu. Vitamín D a fosfor sú dôležité v prevencii rachitídy, pri poruche rastu je indikovaný rekombinantný rastový

hormón. Indometacín inhibíciou syntézy prostaglandínov znižuje polyúriu a zlepšuje klinické symptómy ochorenia (2).

Cystinóza patrí k jedným z mála zriedkavých chorôb s dostupnou **špecifickou liečbou**. Cysteamín sa úspešne používa v liečbe už viac ako 20 rokov (3). Účinne rozkladá nerozpustný cystín a viaže monoméry cysteínu, čím uľahčuje ich transport z lyzozómu do vnútra bunky. Cysteamín je dostupný v tabletách a očných kvapkách.

Prognóza ochorenia je vážna a odvíja sa od veku v čase stanovenia diagnózy a iniciácie špecifickej terapie (2, 4). Neliečená či neskoro liečená cystinóza vedie k nezvratnému zlyhaniu obličiek medzi 5. až 8. rokom života. Pri včasnej diagnóze a indikácii cysteamínu sa zlyhanie obličiek signifikantne oddiali až do ranej dospelosti. Výsledky transplantácie obličiek u detí s cystinózou sú vynikajúce. Ochorenie nerekuruje v štepe, ale aj po transplantácii sa pokračuje v liečbe cysteamínom, ktorý bráni hromadeniu cystínu v ostatných bunkách tela.

Literatúra

1. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van de Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal of rare Disease*. 2016;11:47.
2. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014;29(Suppl 4):iv87-iv94.
3. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New Engl. J. Med*. 1987;316:971-977.
4. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J. Pediatr*. 2004;145(4):555-560.

Prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
ludmila.podracka@dfnosp.sk

