Cystinová urolitiáza – komplexní řešení

MUDr. Roman Král, doc. MUDr. Jan Krhut, Ph.D.
Urologické oddělení, FN Ostrava

V této kazuistice je prezentován případ pacientky s cystinovou nefrolitiázou. Je popsána diagnostika a terapie, včetně metafylaxe cystinové urolitiázy. Kombinovaným přístupem se podařilo zabránit recidivě nefrolitiázy a dalšímu zhoršování renálních funkcí.

Klíčová slova: cystinová nefrolitiáza, cystinurie, metafylaxe.

Cystine urolithiasis – a complex solution

This case report presents a patient with cystine nephrolithiasis. The diagnosis and treatment are described including metaphylaxis of cystine urolithiasis. It was possible, with a combined approach, to prevent the recurrence of nephrolithiasis and further deterioration of renal function.

Key words: cystine nephrolithiasis, cystinuria, metaphylaxis.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(3): 152–153

Úvod

Cystinová urolitiáza je způsobena cystinurií, což je zvýšené vylučování aminokyselin cystinu, ornitinu, argininu a lysinu do moči. Cystinurie je autozomálně recesivní porucha v reabsorpci cystinu a dibazických aminokyselin ornitinu, argininu a lysinu z proximálního tubulu ledvin a také ze sliznice tenkého střeva. Tyto aminokyseliny jsou za normálních poměrů snadno filtrovány glomerulem a téměř kompletně reabsorbovány buňkami proximálního tubulu ledviny a pouze 0,4 % z celkového množství cystinu se objeví v moči. Reabsorpce dibazických aminokyselin tubulem se děje pomocí transmembránového kanálu s vysokou afinitou, který zajišťuje reabsorpci 10 % L-cystinu. Další transmembránový kanál s nízkou afinitou zodpovídá za reabsorpci 90 % L-cystinu.

Dibazické aminokyseliny ornitin, lysin a arginin jsou v moči zcela rozpustné na rozdíl od cystinu, který je v moči relativně nerozpustný v rozmezí pH 5–7. Teprve při hodnotách pH moči nad 7 se zvyšuje rozpustnost cystinu 2× až 3×. V absolutních hodnotách je rozpustnost cystinu v moči až do úrovně pH 7 přibližně 1 mmol/l (250 mg/l).

Stoupá s vyšším pH moči, při pH moči nad 7,5 činí rozpustnost 2 mmol/l a více (500 mg/l).

Pacienti s cystinurií vylučují cystin s hodnotami 1,5–5 mmol/24 hodin (370–1 250 mg/24 h).

Cystinurie je geneticky podmíněna, je způsobena mutací genů SLC3A1 (typ 1) nebo SLC 7A9 (typ II a III) lokalizovaných na chromozomech 2p a 19q. Tyto geny se podílejí na kódování proteinů určených k transportu aminokyselin v proximálních tubulech.

Rozeznáváme typ I cystinurie, u kterého je dědičnost autozomálně recesivní, takže ke klinické manifestaci nemoci je nutný současný výskyt obou kopií vadného genu. U typu II a III je dědičnost nekompletní autozomálně recesivní.

Výskyt cystinurie v populaci USA se odhaduje na 1:10 000–1:15 000, prevalence vadného genu se odhaduje na 1:100 – 1:200.

Cystinová litiáza se vyskytuje zhruba u 1 % pacientů s urolitiázou. Často se již projeví v dětském věku, maximum výskytu litiázy je ve 2. a 3. decéniu.

Diagnózu stanovíme vyšetřením moči, ve které se nacházejí ploché, hexagonální krystaly cystinu. Měla by být vyšetřena první ranní moč, která je obvykle nejvíce koncentrovaná a má nižší pH. Diagnóza se potvrdí nálezem zvýšeného vylučování cystinu do moči.

Dále existuje biochemická detekce přítomnosti cystinu v moči pomocí Brandovy zkoušky na základě jednoduchého kvalitativního testu, který využívá reakce kyanidu sodného konvertujícího cystin na cystein a po přidání nitroprusidu sodného vznikne během 2–10 minut rudé zbarvení vzorku moče. Tento test detekuje hladiny cystinu vyšší než 75 mg/g kreatininu.

Přesná diagnóza se určuje až kvantitativním stanovením aminokyselin v moči za 24 hodin.

Kazuistika

Pacientka, narozená 1981, byla odeslána na pracoviště urologického oddělení FN Ostrava k řešení odlitkové nefrolitiázy funkčně solitární levé ledviny. V dětství jí byla zjištěna cystinurie, přechodně byla sledována dětským nefrologem, po té se na kontroly nedostavila.

Provedena IVP, kde byla diagnostikována odlitková litiáza dolního, středního kalichu a pánvičky, hydrokalikóza horního kalichu levé ledviny. Dále byly patrné chronické zánětlivé změny levé ledviny, vpravo zjištěna afunkce ledviny.

- Dynamická scinti ledvin: pravá ledvina 2 % funkce, levá ledvina 98 % funkce, průběh drenáže svědčí pro dilatační nefropatii.
- Laboratorní vyšetření: sérum: kreatinin 139 µmol/l, urea 6,0 mmol/l
- kyselina močová 427 µmol/l, Ca-S 2,5 mmol/l,
- moč: Ca-U 2,2 mmol/24 h, P-U 96 mmol/24 h
- cystinurie 1 800 µmol/24 h.

Terapie: nejprve byla provedena 1. doba perkutánní extrakce konkrementů se zacílením na dolní kalich, byla odstraněna část konkrementů z oblasti dolního kalichu a pánvičky.

Následovala disoluce drobných fragmentů alkalickým roztokem Tham-E laváží přes nefrostomii. (Tham-E trometamini-dosahuje pH 10,2).

Průběžně byla kontrolována kultivace moči a acidobazická rovnováha pacientky.

Vzniklá mnohočetná reziduální ureterolitiáza byla řešena metodou ureteroskopie a ESWL s drenáží pomocí stentu.

S odstupem 3 měsíců byla provedena 2. doba perkutánní extrakce reziduálních konkrementů z oblasti pánvičky a dolního kalichu. Následovala metafylaxe cystinové urolitiázy.

Byl doporučen pacientce pitný režim tak, aby diuréza byla za 24 hodin minimálně 3 000 ml.

Dále medikamentózní metafylaxe s cílem snížit hladinu cystinurie.

Penicilamin (Metalcaptase tbl. á 150 mg) v dávce 450 mg denně.

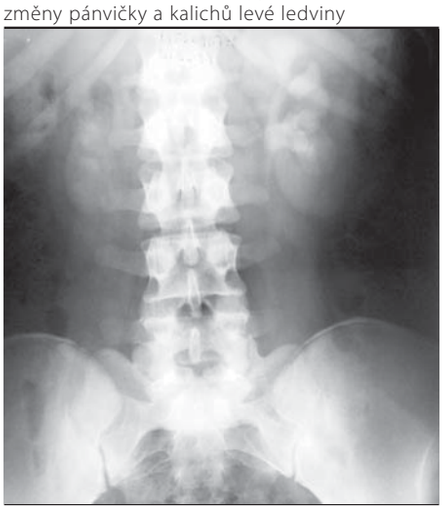
Pyridoxin tbl 3 × 1 tbl. denně.

Kontrolní laboratorní vyšetření po nasazení medikace Penicilaminem:

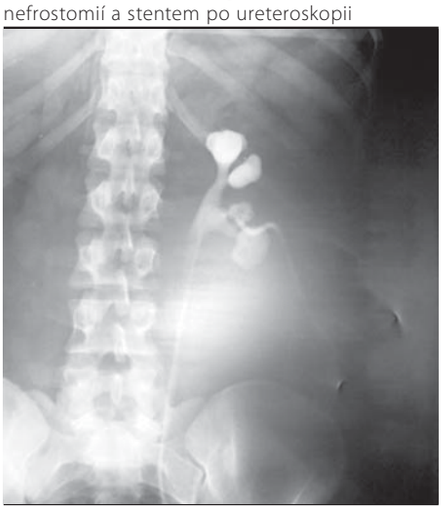
- cystinurie 803 µmol/24 h (referenční meze 0–392 µmol/24 h)
- Ca-U 1,23 mmol/24 h (referenční meze 0,5–5,5 mmol/24 h)

Obrázek 1. PS ledvin se zobrazením cystinové nefrolitiázy

Obrázek 2. IVP, chronické pyelonefritické změny pánvičky a kalichů levé ledviny



Obrázek 3. Nefrostomografie se založenou nefrostomií a stentem po ureteroskopii



- P-U 84 mmol/24 h (referenční meze 15–90 mmol/24 h)
- Kreatinin-S 120 µmol/l, urea 5,2 mmol/l

Pacientka je dispenzarizována v urologické ambulanci v místě bydliště, zatím nedošlo k recidivě urolitiázy, ani ke zhoršení renálních funkcí.

Diskuze

Pacienti s cystinovou urolitiázou na rozdíl od ostatních typů nefrolitiázy jsou více ohroženi vznikem renální insuficience, opakovanými uroinfekty. Je nutné provést metabolické vyšetření s cílem zjištění hladiny cystinurie a přidružených metabolických poruch. Pacienti s cystinurií mají často hyperkalciurii (ve 20 % případů), hypocitraturii (ve 44 % případů), hyperurikosurii (ve 22 % případů).

Po odstranění dostupných konkrementů je nutná celoživotní metafylaxe urolitiázy.

Důležité je poučení pacientů ohledně pitného režimu tak, aby objem moči byl minimálně 3 000 ml/24 hodin. Důležité je rozložení pravidelného příjmu tekutin během 24 hodin, a to i během večera a v noci tak, aby noční diuréza nepoklesla a nezvýšila se koncentrace cystinu v moči.

Doporučuje se snížit příjem kuchyňské soli v potravě.

Rozpustnost cystinu roste se zvyšujícím se pH, doporučuje se proto alkalizace moči.

Nejvhodnější je citrát draselný, kterým lze dosáhnout pH moči až 7,5. Alkalizace moči má jen pomocný význam, protože rozpustnost cystinu výrazněji roste při pH moči nad 8.

Pokud nestačí vysoká diuréza a alkalizace moči, je nutná metafylaxe cheláty, které tvoří s cystinem rozpustné komplexy.

Mezi tyto látky patří D-penicillamin (Metalcaptase tbl) a alfa-mercaptopropionyl glycin (Thiolla). Tyto léky jsou spojeny s nežádoucími účinky, což omezuje jejich dlouhodobé použití, při léčbě je nutná suplementace pyridoxinem. Další alternativou je captopril (inhibitor přeměňující enzym angiotenzin), který se používá na léčbu hypertenze.

Léčba alfa-mercaptopropionyl glycinem (tiopronin) má méně nežádoucích účinků oproti D-penicillaminu, tento lék není v ČR dosud registrován.

Závěr

Kombinovaným postupem se podařilo u pacientky zabránit dalšímu zhoršování renálních funkcí a přechodu do chronické renální insuficience.

Literatura

1. Šťastná S, Vacková M Urolitiáza a dědičné metabolické poruchy. Urolog. pro praxi, 2004; 4: 160–163.

2. Kočvara R. Urolitiáza. In: Dvořáček J a kol. Urologie. ISV Praha 1998: 827–853.

3. Rogers A, Kalakish S. Management of cystinuria. Urol Clin North Am 2007; 34(3): 347–362.

4. Biyani CS, Cartledge J. Cystinuria-Diagnosis and Management. EAU-EBU Update Series 4, issue 5. 2006; 175–183.

5. Saadi I, Chen X. Molecular genetics of cystinuria: mutation analysis of SLC3A1 and evidence for another gene in the type I phenotype. Kidney Int. 1998; 54: 48–55.

6. Barbey F, Joly D. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of longterm results. J Urol 2000; 163: 1419–1423.

7. Chow GK, Streem SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long term impact and implications. J Urol 1998; 160: 341–344.

MUDr. Roman Král
Urologické oddělení, FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
roman.kk@seznam.cz