

Aragonitová urolitiáza

MUDr. Martin Kučera

Urologické oddělení Nemocnice Kyjov

Aragonit nalezený při mineralogické analýze močových konkrementů je považován za velmi vzácný. Často je tento nález interpretován jako artefakt ve směsi dalších složek litiázy. Popisujeme případ pacientky se záchytem 16 konkrementů aragonitové urolitiázy. Jistou metabolickou poruchu se běžnými vyšetřovacími postupy nepodařilo zjistit, a proto metafylaxe a léčba selhávají.

Klíčová slova: aragonit, urolitiáza, uhličitán vápenatý, lithostatin.

Aragonite urolithiasis

Aragonite is considered to be rare in mineralogical analysis of urinary calculi. It's often interpreted as an artifact in a mixture of other crystals of the calculi. We present a case of patient with 16 stones formed by aragonite. Common investigative procedures failed to detect certain metabolic disorder and therefore metaphylaxis and treatment fail.

Key words: aragonite, urolithiasis, calcium carbonate, lithostatin.

Urol. praxi, 2014; 15(2): 80–81

Úvod

Močové konkrementy patří mezi časté onemocnění a postihují až jednu třetinu všech urologických pacientů. Incidence urolitiázy v ČR dosahuje 100–500/100 000 (1). Toto onemocnění je charakteristické svými recidivami. Recidiva vzniku urolitiázy bez řádné metafylaxe postihne do 1 roku asi 10 % pacientů, 35 % pacientů do 5 let a až 50–100 % pacientů do 10 let (2). Proto je u většiny pacientů vyžadováno metabolické vyšetření a léčba s úpravou stravovacích návyků k omezení vzniku recidivy. Při důsledné metafylaxi se riziko pohybuje mezi 10–15 % (2).

Proces tvorby urolitiázy je komplexní děj, který začíná již v oblasti nefronu. Produkci inhibitorů agregace a krystalizace do moči může být i supersaturovaná moč litogenními solemi udržována v tzv. metastabilním stavu. V tomto prostředí ke tvorbě vzniklých krystalů de novo nedochází, může však snadněji docházet k nárůstu velikosti již existujících krystalů a konkrementů (3).

Konkrementy jsou nejčastěji tvořeny z více druhů krystalů, nejčastěji bývají dvousložkové. V ČR jsou při analýze nefro/ureterolitiázy nejčastěji zastoupeny oxaláty (42–59 %), uráty (13–26 %) a fosfáty (13 %) (2). Jako složka litiázy se uhličitán vápenatý vyskytuje u člověka velmi zřídka, a to v 0,01–0,25 % ze všech konkrementů (4, 5, 6, 7). Nalézáme jej nejčastěji v konkrementech z pankreatu, žlučových cest a slinných žláz. Krystaly z CaCO_3 v moči člověka jsou velmi raritním nálezem. Naopak často viditelné jsou v moči koní, králíků, koz a guinejských prasat. Uhličitán vápenatý vykazuje polymorfii a může krystalovat v odlišných formách. Nejrozšířenější a termodynamicky nejstabilnější kalcit má klenčovou krystalickou strukturu, následuje arago-

nit s kosočtverečnou strukturou a vaterit má strukturu šesterečnou (17). Krystaly uhličitanu vápenatého jsou často nalezeny jako složka tzv. „Milk of calcium“ konkrementů. Jedná se o raritní nález částečně kalcifikované cysty ledviny či obsahu divertiklu ledvinového kalichu, kdy krystaly uhličitanu vápenatého a oxalátů tvoří pohyblivou sedimentu dle polohy pacienta (8, 9).

Aragonit byl v roce 1797 pojmenován podle naleziště v okolí španělské vesnice Molina de Aragón.

Krystaly aragonitu mají bílou až transparentní barvu, nebo jsou žluto-hnědě zbarveny. Bývají nejčastěji kulovité s radiálním žáháním.

Popis případu

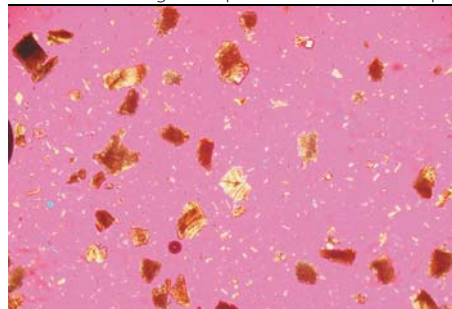
Pacientka, 58 let, s hojnou urologickou anamnézou je sledována na našem pracovišti od roku 1998 s recidivující urolitiázou. Pacientka od mládí trpěla na recidivující pyelonefritidy, které v roce 1974 vyústily v provedení oboustranné dekapsulace ledvin. V roce 1976 se stav zkomplikoval vznikem paranefritického abscesu vpravo a nakonec byla provedena v roce 1996 pravostranná nefrektomie pro kalkulózní chronickou pyelonefritidu. Na levé ledvině byla v minulosti provedena dvakrát pyelolitomie. Dle mineralogického rozboru se jednalo o aragonitovou nefrolitiázu. Po operaci došlo k rozvoji sekundární hydronefrózy při stenóze proximální části močovodu. Pacientka s další operací nesouhlasila, a proto je obstrukce řešena zavedením ureterálního stentu. Dle anamnézy se pacientka léčí s diabetem II. typu na dietě, chronickou pankreatitidou a hepatopatií, epilepsií, hypertenzí a depresivním syndromem. Situaci ztěžuje přítomnost polyvalentní alergie na četná ATB, analgetika a jod. Pacientka není vegetariánka.

Aragonitová urolitiáza byla u pacientky prokázána v 16 případech, v jednom případě byla navíc složka struvitu a močanu amonného. Nejčastěji se jednalo o cystolitiázu, ve 4 případech se jednalo o ureterolitiázu a dvakrát o nefrolitiázu. K detekci aragonitu při mineralogickém rozboru byla použita infračervená spektroskopie a polarizační mikroskopie.

U pacientky bylo provedeno metabolické vyšetření včetně zátěžového kalciového testu. Ten prokázal mírnou absorpční hyperkalcii II. typu s poměrem kalcium/kreatinin na lačno 0,29 a po zátěži 0,58. Dále byla prokázána hypomagnezémie (0,74 mmol/l) a chronicky zvýšená hladina animotransferáz (AST 2–5 $\mu\text{kat/l}$, ALT 2–6 $\mu\text{kat/l}$) a GGT (1–3 $\mu\text{kat/l}$). Ostatní testované látky včetně parametrů acidobazické rovnováhy byly v normě.

V rámci diferenciální diagnostiky byla zvažována přítomnost renální tubulární acidózy, a to jak distálního typu, tak i proximálního typu. U obou variant se vyskytuje alkalické pH moči, metabolická acidóza, hypokalemie a hyperchloremie. Její přítomnost však nebyla opakovanými laboratorními testy potvrzena. U pacientky nebyla nikdy prokázána acidóza a pH krve se pohybovalo v rozmezí 7,38–7,43. Jako jediná laboratorní abnormalita přetrvává pH moči, které se pohybuje v rozmezí 5,5–8 s mediánem kolem 7. Dále v rámci diferenciální diagnostiky byla vyloučena resorpční hyperkalcie při normální kalcémii (2,25 mmol/l) a normální hladině parathormonu (4,2 pmol/l).

U pacientky se v průběhu léčby několikrát projevila infekce močových cest. Mikrobiologickým vyšetřením moči byla potvrzena přítomnost *E. coli* a *Enterococcus faecalis*. K léčbě infekce močových cest byla použita chinolonová ATB a cefuroxim.

Obrázek 1. Krystaly CaCO_3 v moči**Obrázek 2.** Aragonit v polarizačním mikroskopu

Klinicky je pacientka dlouhodobě bez výraznějších potíží, udává mírné, občasně bolesti v levém boku a epigastriu, provázené dyspepsiemi. Opakovaně došlo ke spontánnímu odchodu drobné urolitiázy. Je pravidelně sledována na naší urologické ambulanci ve čtvrtletních intervalech s vyšetřením moči včetně bakteriologie a sonografického vyšetření ledviny a močových cest. Co 6 měsíců bývá prováděna výměna ureterálního stentu v analgosedaci.

V březnu 2013 bylo laboratorně zjištěno zhoršení jaterních funkcí (bilirubin 30 $\mu\text{mol/l}$, ALT 17,58 $\mu\text{kat/l}$; AST 27 $\mu\text{kat/l}$; GMT 15,33 $\mu\text{kat/l}$ a α -amyláza 2,01 $\mu\text{kat/l}$) a zhoršené funkce solitární ledviny (urea 12 mmol/l , kreatinin 168 $\mu\text{mol/l}$).

Diskuze

K popisu vzniku aragonitové urolitiázy může posloužit modelová situace u pankreatu. Pankreatická šťáva kromě enzymů obsahuje anorganické látky, které slouží k neutralizaci kyselých žaludečních šťáv. Její běžné pH 7–8. Z těchto látek je nejvíce zastoupen NaHCO_3 a $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$. Pankreatická šťáva je těmito solemi supersaturována a vznik konkrementů je inhibován přítomností proteinu Litostatin (PSP – pancreatic stone protein). Ten je produkován acinárními buňkami pankreatu. Lithostatin je bílkovina, která v pankreatickém sekretu brání nukleaci proteinů a precipitaci kalciových solí. Deficit této bílkoviny (podmíněný geneticky, nebo zevními vlivy – zejména přímým působením alkoholu) pak přímo podmiňuje rozvoj chronické pankreatitidy (10).

V případě výzkumu urolitiázy Coe ve své studii prokázal přirozenou přítomnost supersa-

turace moči $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ a CaCO_3 v sestupné části Henleovy kličky mikropunkční metodou (11, 12). Existoval tedy předpoklad přítomnosti specifické inhibiční látky v moči, která zamezuje vzniku a rozvoji urolitiázy z CaCO_3 . Verdier, a kol. našli v moči strukturálně a funkčně podobný protein, který má obdobnou funkci jako pankreatický litostatin (13). Byl nazván renální litostatin a imunocytochemicky pak byla dokázána jeho produkce buňkami proximálního tubulu a buňkami tenkého vzestupného raménka Henleovy kličky (14). Jeho hlavní funkcí je inhibice vzniku a růstu krystalů CaCO_3 (14), o čemž svědčí fakt, že in vitro zamezuje heterogenní nukleaci konkrementů a krystalizaci Ca -oxalátového konkrementu na jádru z CaCO_3 (15).

Ve vztahu těchto informací k popisovanému případu vyvstává otázka vrozeného deficitu tvorby litostatinu u pacientky. Nasvědčovala by tomu současná přítomnost chronické pankreatitidy a diabetu, jaterní insuficience a aragonitové urolitiázy. V rámci došetření proveden ultrazvuk břicha s nálezem hyperechogenit v oblasti pankreatu. Laboratorní vyšetření litostatinu v séru či v moči se dle dostupných informací neprovádějí.

Další kontroverzní otázkou je možné chybné vyšetření v mineralogické laboratoři. Tuto eventualitu lze však vyloučit, protože byla použita infračervená spektroskopie a polarizační mikroskopie. Určení CaCO_3 je těmito metodami nezlomné. Problémem může být určení krystalizační formy aragonitu, kdy použití infračervené spektroskopie se dle Kontoyannise ukázala jako nedostatečná (16). K potvrzení diagnózy aragonitové urolitiázy by byla nutná metoda Rtg-práškové difrakce nebo Ramanova spektroskopie (Fourier transform Raman spectroscopy FT-RS) (16).

Závěr

Aragonit se může vyskytovat v konkrementech slinných žláz, žlučových a pankreatických konkrementů a v poměrně neobvyklém případě „milk of calcium“. Článek a přehled literatury ukazují, že aragonit může být i složkou urolitiázy. Nicméně mechanismy vedoucí k jejich vzniku jsou vzácné a zahrnují konstantně zásadité pH moči kolem 7, vysokou saturaci moči bikarbonátem a vápníkem v terénu hydronefrózy. Předpokládaný deficit litostatinu, jako inhibitoru tvorby konkrementů CaCO_3 , nebylo možné prokázat. I přes zavedenou péči dochází k postupné progresi onemocnění, projevující se renálním a jaterním selháváním. Pacientka je dosud v klinicky dobrém stavu a je poučena

o progresivní povaze choroby, s nutností hemodialýzy a event. transplantace ledviny v pokročilé fázi onemocnění.

Děkuji RNDr. Tamaře Kořístkové z laboratoře Calculi v Brně za její pomoc a doplňující informace k vypracování tohoto článku.

Literatura

1. Bartoníčková K, Horáčková M. Etiologie, diagnostika a léčba urolitiázy – aspekty urologické a nefrologické. Aktual. v Nefrol., 2005; 11(2–3): 73–76.
2. Kawaciuk I. Urologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. 303–332.
3. Sobotka R, Hanuš T. Příčiny a rizikové faktory vzniku urolitiázy. Urol. praxi, 2012; 13(1): 11–15.
4. Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, et al. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. Urol. Res. 1995; 23: 319–326.
5. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. BMJ. 2007; 334: 468–472.
6. Schubert G. Stone analysis. Urol. Res. 2006; 34: 146–150.
7. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol. 1990; 24: 205–210.
8. Ullusan S, Koc Z. Milk of calcium collection in the differential diagnosis of giant renal calculus. Br J Radiol. 2008; 81: 35–36.
9. Uesugi T, Ichikawa T. Atypical findings in a patient with a renal milky stone including a cake of stone. Int J Urol. 2006; 13: 1109–1111.
10. Dítě P, Trna J, Floreanová K, Geryk E. Chronická pankreatitida. Med. Prax. 2011; 8 (11): 455–458.
11. Deganello S, Asplin J, Coe FL. Evidence that tubule fluid in the thin segment of the loop of Henle normally is supersaturated and forms a poorly crystallized hydroxyapatite that can initiate renal stones. Kidney Int. 1990; 37: 472.
12. Coe F, Parks JH. Defenses of an unstable compromise: Crystallization inhibitors and the kidney's role in mineral regulation. Kidney Int. 1990; 38: 625–631.
13. Verdier JM, et al. Renal lithostatine: a new protein inhibitor of lithogenesis. Nephrologie 1993; 14 (6): 261–264 (PubMed).
14. Veider JM, et al. Evidence that human kidney produces a protein similar to lithostatine, the pancreatic inhibitor of CaCO_3 crystal growth. Eur J Clin Invest 1992; 22 (7): 469–474 (PubMed).
15. Geider S, et al. Calcium carbonate crystals promote calcium oxalate crystallization by heterogeneous or epitaxial nucleation: possible involvement in the control of urinary lithogenesis. Calcif Tissue Int. 1996; 59(1): 33–37 (PubMed).
16. Kontoyannis ChG, Vagenas NV. Calcium carbonate phase analysis using XRD and FT-Raman spectroscopy. Royal Soc. Chem. 2000; 125: 251–255.
17. Cowan JC, Weintritt DJ. Water—Formed Scale Deposits. Houston: Gulf Publishing Co., 1976; 97–108.

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 17. 10. 2013

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Martin Kučera

Urologické oddělení Nemocnice Kyjov
Strážovská 976, 697 33 Kyjov
mudr.martin.kucera@gmail.com

