

Překvapivý nález cystinové urolitiázy u dospělé ženy

MUDr. Slavomír Klátil¹, MUDr. Jaroslav Hynčica¹, MUDr. Tomáš Šálek²

¹Urologické oddělení, KNTB Zlín, a.s.

²Oddělení klinické biochemie, KNTB Zlín, a.s.

Během své praxe na urologickém oddělení jsem se setkal pouze s jediným případem cystinové urolitiázy. Ačkoliv je diagnostika a doporučená terapie litiázy jasně definována, bývá někdy obtížné nastavit správnou individuální léčbu. V následující kazuistice je popsána diagnostika, terapie a metafylaxe cystinové urolitiázy.

Klíčová slova: cystinurie, cystinová urolitiáza, dibazické aminokyseliny, cheláty, citrát draselný, metafylaxe.

Our experience with the treatment of cystine urolithiasis

During my career at the urology department I encountered only a single case of the cystine urolithiasis. Although the diagnosis and recommended treatment of lithiasis is clearly defined, it's sometimes difficult to set the correct individual treatment. The following case report describes diagnosis, therapy and metaphylaxis of cystine urolithiasis.

Key words: cystinuria, cystin stones, dibasic amino acid, chelating agent, potassium citrate, metaphylaxis.

Úvod

Cystinurie patří mezi recesivně dědičné poruchy transportu aminokyselin přes buněčnou membránu epitelových buněk. Je to porucha transportu cystinu a dibazických aminokyselin (lysinu, argininu a ornitinu) z lumen střeva nebo ledvinových tubulů do epitelálních buněk apikálním přenašečem (1). Podíl cystinové litiázy představuje u dospělé populace asi 1 %, zatímco u dětí se pohybuje kolem 6 % litiatiků. Prevalence cystinurie se globálně výrazně liší. Průměrná celosvětová prevalence se odhaduje na 1:7000, přesto existují značné rozdíly mezi jednotlivými státy a etnickými skupinami. U izraelských židů libyjské národnosti se uvádí prevalence 1:2500, zatímco ve Švédsku dosahuje hodnot 1:100 000 (2).

Cystin je obecně špatně rozpustný ve vodě a v moči, proto je tvorba urolitiázy jeho častou komplikací. Rozpustnost cystinu stoupá s rostoucím pH moči (3) (tabulka 1).

Exkrece cystinu u zdravého jedince obvykle nepřesahuje 0,8 mmol/den, ale homozygoti vylučují běžně 10–20 krát více. U dětí jsou konkrémenty častěji lokalizovány v močovém měchýři, u starších bývají oboustranně v dilatovaných kalíšcích ledvin (4).

K diagnostice cystinurie nám slouží jednak mikroskopické vyšetření moči, které prokáže ploché hexagonální krystaly, patognomické pro toto onemocnění, případně chromatografická kvantitativní analýza aminokyselin v moči/24 hod. Sodium-nitroprusidový test vykazuje vysoký podíl nesprávně pozitivních případů, a to především u pacientů s homocystinurií, acetonurií, užívajících ampicilin atd. Makroskopicky jsou cystinové konkrémenty světle žluté barvy. Moč

s vysokou koncentrací cystinu může někdy zapáchat po zkažených vejcích (5). Ultrasonografie, nefrogram a nativní CT vyšetření patří mezi základní zobrazovací metody, které používáme k průkazu cystinové urolitiázy.

Kazuistika

Pacientka, 37 let, byla přijata na urologické oddělení KNTB Zlín s diagnózou akutní pravostranné obstrukční pyelonefritidy. Ve věku 20 let prodělala renální koliku se spontánním odchodem konkrémentu. Na pravidelné kontroly do urologické ambulance nedocházela. Nejprve byla provedena drenáž pravé ledviny pomocí double J stentu a následně byla zahájena antibiotická terapie. Na nefrogramu byla popsána kalikolitiáza dolního kalichu pravé ledviny o průměru 18 mm a juxtavezikální ureterolitiáza o průměru 3 mm při zavedeném double J stentu. Na levé ledvině byl patrný nález odlitkové urolitiázy (obrázek 1).

Doplnili jsme scintigrafii ledvin DTPA s nálezem levostranné středně těžké parenchymatózní léze s prodlouženým transportem, odtok byl po aplikaci diuretika zřetelně zpomalen. Vpravo byla popsána těžká parenchymatózní léze s odpovídajícím transportem i odtokem po aplikaci diuretika. Na celkové glomerulární filtraci 43 ml/min se levá ledvina podílela 73 % a pravá 27 %.

Následovala ureterorenoskopie (URS) s extrakcí pravostranné juxtavezikální ureterolitiázy. Konkrément byl odeslán na mineralografickou analýzu. Pro vyšší hodnoty azotémie bylo k zobrazení konfigurace KPS použito nativní CT. Následně jsme se rozhodli vyřešit pravostrannou kalikolitiázu. Jelikož její průměr nepřesahoval

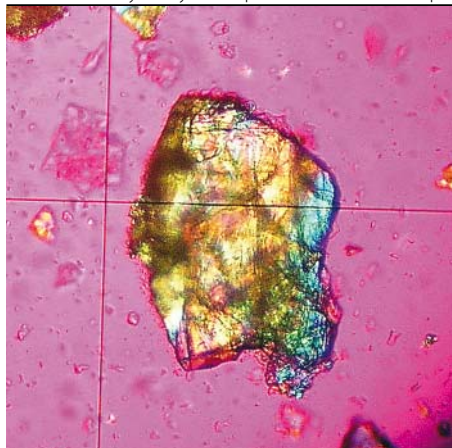
20 mm, provedli jsme nejdříve extrakorporální litotrypsi rázovou vlnou (LERV). Požadovaného účinku fragmentace konkrémentu však nebylo dosaženo ani po opakovaných trypsích. Poté jsme přistoupili k perkutánní extrakci konkrémentu (PEK). Operační výkon proběhl úspěšně, a to v jedné době bez ponechání reziduální urolitiázy. Pacientka byla následně dimitována a objednána na kontrolu do urologické ambulance pro výsledek mineralografického rozbo-

Tabulka 1. Závislost popisující změnu rozpustnosti cystinu při rostoucím pH moči

pH moči	Množství rozpuštěného cystinu v moči
7	250 mg/l
7,5	500 mg/l
8	750 mg/l

Obrázek 1. Nefrogram zobrazující kalikolitiázu s ureterolitiázou při double J stentu vpravo a odlitový konkrément vlevo



Obrázek 2. Krystal cystinu v polarizačním mikroskopu**Obrázek 3.** Nefrogram bez reziduální urolitiázy**Obrázek 4.** Cystinový odlitkový konkrement

ru konkrementu a k naplánování další terapie. Metodou polarizační mikroskopie byla zjištěna přítomnost cystinových konkrementů, které byly typicky šestiboké, vícebarevné s četnými obrysy (6) (obrázek 2).

Cystinurie byla následně potvrzena vyšetřením moči ve FN Olomouc v laboratoři dědičných metabolických poruch, kde byl nalezen vysoký poměr cystin/kreatinin a byly zde zvýšeny také další dibazické aminokyseliny (tabulka 2) využívající stejný transportní systém: lysin, arginin a ornitin (1).

Tabulka 2. Zvýšený odpad dibazických AK v moči u pacientky s cystinurií

AK/kreatinin	Naměřená hodnota	Referenční rozmezí hodnot
cystin/kreatinin	188 mmol/mol	0–25 mmol/mol
lysin/kreatinin	338 mmol/mol	0–100 mmol/mol
arginin/kreatinin	144 mmol/mol	0–20 mmol/mol
ornitin/kreatinin	68 mmol/mol	0–10 mmol/mol

Tabulka 3. Výsledky laboratorních testů u pacientky

Vyšetřované parametry	Naměřená hodnota	Referenční rozmezí hodnot
Urea	14,2 mmol/l	2–6,7 mmol/l
Kreatinin	270 mmol/l	40–90 mmol/l
Kyselina močová	423 μ mol/l	140–340 μ mol/l
Cystatin C	1,82 mg/l	do 0,96 mg/l
Odhad GF z Cystatinu C	0,49 ml/s/1,73m ²	1,5–2,5 ml/s/1,73m ²
MDRD odhad GF	0,35 ml/s/1,73m ²	1,5–2,5 ml/s/1,73m ²
Celková bílkovina/kreatinin	51 g/mol	0–15 g/mol
Albumin/kreatinin	20 g/mol	do 2,8 g/mol
Alfa1 mikroglobulin/kreatinin	2,4 g/mol	do 1,8 g/mol
Citráty/kreatinin	0,04 g/mol	nad 0,1 g/mol

Pro úplnost bylo provedeno komplexní vyšetření všech rizikových faktorů urolitiázy v krvi a v moči, přičemž laboratorní testy prokázaly odchylky od normálních hodnot (tabulka 3).

U pacientky byla prokázána přítomnost dalších rizikových faktorů urolitiázy jako hyperurikémie a hypocitraturie. Tyto nálezy bylo možno přičíst chronickému onemocnění ledvin stadia 4 dle National Kidney Foundation (7). Chronické onemocnění ledvin potvrdila také přítomnost proteiurie. S odstupem 3 měsíců byla pacientka rehospitalizována na urologickém oddělení, byla seznámena s jednotlivými alternativami operačních možností a postupů, které by vedly k odstranění levostranné odlitkové urolitiázy. Původně jsme chtěli provést PEK ve více dobách, ale nakonec jsme se rozhodli pro otevřenou pyelolitotomii.

Po operaci byl odlitek levé ledviny kompletně odstraněn (obrázek 3 a 4).

Po konzultaci s Ústavem dědičných a metabolických poruch v Praze byla zahájena metafylaxe urolitiázy. Pacientce bylo doporučeno dodržovat pitný režim s pravidelným příjmem tekutin 3–4 l/den. Následně byla zahájena alkalizační terapie citrátem sodným, pro hyperurikémii byl nasazen Milurit v dávce 100 mg p.o. 1 × 1 a pacientce byla doporučena dieta s restrikcí kalia.

Diskuze

Diagnostika a doporučená léčba cystinové litiázy je jasně definovaná. Obtížnější je nastavit správnou individuální terapii (8). Na nefrogramu jsou čisté cystinové konkrementy mírně kontrastní (4). Cystinová litiáza v porovnání s kalcium oxalátovou litiázou je vysoce rezistentní

k ESWL. Příčinou je především přílišná pružnost cystinových konkrementů. Ureterorenoskopie v kombinaci s Holmiovým laserem se uplatňuje především při endoskopické extrakci ureterolitiázy. U kalikolitiázy preferujeme perkutánní extrakci konkrementu. Přes zavedený nefrostomický katétr lze provést disoluci zbytků litiázy pomocí alkalizujícího roztoku Tromethaminu-E. Indikace k nefrolitotomii zůstává i nadále u odlitkových konkrementů (2). V 80. letech minulého století se doporučovalo v prevenci cystinové litiázy podávání vitamínu C v dávkách až 5 g/den. Důvodem byla skutečnost, že kyselina askorbová ovlivňuje redukcí cystinu na cystein, který je v moči dobře rozpustný. Stávající názory na tuto terapii jsou však protichůdné (3). Nejdůležitějším momentem medikamentózního ovlivnění je snížení supersaturace moči cystinem, což se dá dosáhnout zvýšením příjmem tekutin, dietním opatřením, alkalizací moči a případně podáváním chelátotvorných medikamentů tiolového typu, které vytvářejí s cystinem komplexní dobře rozpustné sloučeniny. Cílem hydratace je udržet denní diurézu přes 3 litry, příjem 240 ml tekutin v průběhu dne každou hodinu a 480 ml tekutin jednorázově před spaním, dále se doporučují alkalizující nápoje a ovocné šťávy. Z dietních opatření je třeba snížit příjem soli na 2 g/den (podle některých autorů ovlivňuje sodík ne zcela jasným mechanismem exkreci cystinu). Redukcí denního příjmu bílkovin dosáhneme nižší exkreci cystinu do moči až o 34 % (9). Při alkalizační terapii používáme kalium citrát. Optimální denní dávky dosáhneme pozvolnou titrací, přičemž cílem je udržet pH moči mezi 7,5–8.

Možnosti medikamentózního ovlivnění

Z léků vytvářejících s cystinem komplexní sloučeniny, které jsou mnohem rozpustnější než samotný cystin, jsou dlouhodobé zkušenosti s penicilaminem a 2-MPG (2 alfa-merkaptopropionylglycin). U pacientů užívajících thiole by měla být prováděna pravidelná monitorace jaterních enzymů, krevního obrazu a bílkovin v moči (2).

D-Penicilamin patří mezi 1. generaci chelátů a s cystinem vytváří komplex, který je až 50× rozpustnější než cystin. Dlouhodobá terapie vede k deficitu vit. B6 (pyridoxinu), který je nutno suplementovat. Z nežádoucích účinků se vyskytuje např. rash, bolesti kloubů, leukopenie, GIT intolerance a nefrotický syndrom. Denní dávka je přibližně 1–2 g.

Alfa-merkaptopropionylglycin = Tiopronin (Thiola) se řadí mezi 2. generaci chelátů, má vyšší rozpouštěcí schopnost než D-penicilamin a nižší výskyt nežádoucích účinků. Obvyklá p.o. dávka je 10–15 mg/kg/den, tento preparát není v ČR dostupný.

Mezi thiolové medikamenty používané v posledním čase při metafylaxi cystinové litiázy patří i **Captopril**, což je thiol 1. generace ACE-inhibitorů. S cystinem tvoří disulfidickou vazbu, tím se stává tento komplex 200× rozpustnější než samotný cystin. Denní dávka 75–100 mg. Jako nežádoucí účinek se uvádí hypotenze a závratě.

Bucillamine (Rimatil) – jedná se o dithiol 3. generace, dostupný např. v Japonsku a Jižní Korei.

In vitro byla popsána vyšší disoluce komplexu L-cystine s bucellaminem než L-cystin s Thioproninem. Při léčbě revmatoidní artritidy v porovnání s D-Penicilaminem byla prokázána nižší toxicita (9).

Závěr

Léčba pacienta s cystinurií vyžaduje úzkou spolupráci mezi urologem a nefrologem.

Optimálním cílem metafylaxe cystinové urolitiázy je udržet pH moče v rozmezí (7,5–8).

Příjem tekutin má dosáhnout alespoň 3,5 l/den. Ovoce šťávy alkalizují moč, vyšší příjem aminokyselin obsahující síru cystinurii naopak zvyšují. Nemocní by měli omezit příjem soli v potravě, ačkoliv mechanismus účinku není znám. Podávat citrát draselný případně chelátotvorné medikamenty (thiole) u pacientky s chronickým onemocněním ledvin se nedoporučuje. Místo toho má pacientka v terapii citrát sodný, a to v dávce 10 g/den. Dodržovat tento režim je pro pacientku velmi náročné. Po 14 měsících sledování nebyla u pacientky prokázána recidiva urolitiázy, podařilo se nám stabilizovat renální funkce (poslední známá hodnota kreatininu byla 263 µmol/l), pH moči úspěšně udržujeme nad hodnotou 7,5. Pacientka pravidelně dochází na kontroly do urologické a nefrologické ambulance. Její rodiče ani děti neměli v moči zvýšené koncentrace cystinu ani zbylých dibazických aminokyselin, sonograficky nebyla prokázána přítomnost urolitiázy. Byla jim vysvětlena mož-

nost genetického vyšetření v Ústavu dědičných a metabolických poruch v Praze.

Literatura

1. Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, et al. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4. vyd. Praha: Triton 2008: 357–363.
2. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. Nat Rev Nephrol 2010; 6: 424–434.
3. Stejskal D. Urolitiáza. Praha: Grada 2007: 97–99.
4. Kawaciuk I. Urologie. Praha: Galén 2009: 327–328.
5. Biyani CS, Cartledge J. Cystinuria – Diagnosis and Management. EEUS 2006; 5: 175–183.
6. Tobiška J. Polarizační stanovení složení močových konkrementů. Brno: Ústav pro další vzdělávání zdravotnických pracovníků. 1984: 1–10.
7. Levey S, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic renal failure: evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137–147.
8. Bartoníčková K, Louženský G, Štátná S. Cystinová litiáza – terapie. Ces Urol 2008; 2: 132.
9. WebMD LLC. Cystinuria Treatment & Management. Emedicine.medscape.com [online]. © 2004–2014 [cit. 2014–01–15]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/435678-treatment>.

Článek přijat redakcí: 16. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2014

Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Slavomír Klátíl

Urologické oddělení, KNTB Zlín, a.s.
Dřevnická 4 155, 760 01 Zlín
slavomirklatil@seznam.cz

