

STRUČNI RADOVI

CISTINURIJA  
DESETOGODIŠNJE PRAĆENJE BOLESNIKA

Emilija GOLUBOVIĆ, Predrag MILJKOVIĆ,  
Anđelka SLAVKOVIĆ i Saša ŽIVIC

*Dečja interna klinika Klimčkog centra u Nišu*

U periodu od 1991 do 2001. praćeno je četvoro bolesnika sa cistinurijom i cistinском kalkulozom. Terapija dilucijom cistina u urinu velikim unosom tečnosti i alkalizacijom urina, kombinovana je "vezivačima cistina" alfa-merkaptopropion glicinom i kaptoprilom i odgovarajućom dijetom. Alfa-merkaptopropion glicin dovodi do smanjenja već formiranih kalkulusa i njihovog lakšeg tretmana pri eventualnom potrebom za ekstrakoiporalnom litotripsijom (ESWEL). U desetogodišnjem praćenju ove male serije nije bilo komplikacija vezanih za medikamentozni tretman.

*Ključne reči:* cistinurija, terapija, dečji uzrast

Uvod

Podaci o učestalosti kalkuloze urinarnog sistema su različiti. Najčešće su među hospitalizovanom decom pominje učestalost od 1:1000 do 1:8000 bolesnika; u 30% obolele dece ona se ispoljava do druge godine života.

Činjenica da trećina onih koji imaju kalkulozu oboli u prvim životnim godinama smanjuje ulogu nekih od faktora rizika za obolevanje (ishrana, zanimanje, socijalni status, unos tečnosti) a potencira metaboličke razloge. Stoga metabolički skrining u smislu praćenja kalciurije, urikozurije, oksalurije i cistinurije predstavlja imperativ u obradi svakog deteta sa kalkulozom.

Cistinska litijaza kao osnovna komplikacija postojanja tubulskog transportnog defekta-cistinurije, čini 3-6% svih kalkulusa dečjeg doba. Cistinurija je relativno retko hereditarno oboljenje sa autozomno recesivnim oblikom nasleđa i učestalošću od 1:7000 novorođene dece (*Sakhee, 1996; Joly et al., 1999*). Hereditarni poremećaj transepitelnog transporta cistina i dibazičnih aminokiselina (arginina, lizina, ornitina) na "brush border" membrani tubula bubrega i intestinuma dovodi do njihovog nekontrolisanog gubitka urinom i stolicom. Transepitelni transport aminokiselina je složeni,

dvostepeni, proces. U prvom stepenu transporta čestice se preko "brusch border" membrane unose u epitelnu ćeliju a u drugom stepenu se preko bazolateralne membrane sekretuje iz ćelije u peritubularni prostor.

Smatra se da na "brusch border" membrani postoje dva separatna nosačka sistema (jedan visoko afinitetni za koji se takmiče cistin i lizin, po dosadašnjim saznanjima on je izmenjen u cistinuriji i drugi niskoafinitetni transporter koji ne vezuje lizin uopšte). U nedostatku nosača za resorpciju neresorbovane amino kiseline opterećuju urin svojom povećanom koncentracijom, pri čemu samo neresorbovani cistin ima kliničku manifestaciju - recidivantnu bubrežnu kalkulozu. Njegova koncentracija u urinu u cistinuriji je daleko veća od optimalne rastvorljivosti (od 250 mg cistina na litar urina), te dovodi do formiranja cistinskih kristala kao jezgra buduće cistinske litijaze.

Još pre više od 40 godina u odnosu na intestinalni a ne renalni poremećaj transporta, *Rozenberg* klasifikuje heterozigotne nosioce poremećaja u tri tipa (tabela 1).

*Tabela 1.* Koncentracije cistina u homozigotnih i heterozigotnih nosioca bolesti

Tip cistinurije	koncentracija cistina u urinu
<b>heterozigot</b>	
I/N	<200 mg/24 h
II/N	200-400 mg/24 h
III/N	>200 mg/24 h
<b>homozigot</b>	
I/I	600-1400 mg/24 h
I/III	600-1400 mg/24 h
III/III	600-1400 mg/24 h

Tip 1: odsutan interstinalni transport cistina,

Tip 2: normalni interstinalni transport za cistin ali odsutan za dibazične kiseline, i

Tip 3: normalan interstinalni aminokiselinski transport.

Svi homozigotni nosioci bolesti i heterozigoti tip II imaju koncentraciju cistina u urinu daleko iznad njegove granice rastvorljivosti i stvaraju kalkulozu.

Cistinski transportni gen, lociran na kratkom kraku drugog hromozoma, nazvan SLA3A1 (gen odgovoran za tip 1 cistinurije) najčešće se

opisuje kao mutiran (Gitomer et al., 1996; Rosenberg, 1966; Joly et al., 1999), dok tip 2 i 3 imaju lokus izmenjenog gena na dugom kraku 19 hromozoma (tabela 2).

Tabela 2. Genetska osnova bolesti

Tip I
Kratki krak drugog hromozoma (chr 2p) nosi "cistin-transportni gen" ranije nazvan rBAT (related to B sistem amino acid transporter) sada SLA3 M1 (solute carrier family 3, member 1) koji kodira sintezu visokoafinitetnog proteinskog nosača za cistin i dibazične amino-kiseline.
Opisane su brojne mutacije, najčešća M 476 T (na poziciji 476) metjonin je zamenjen treoninom). Ovaj mutantni transporter nema vezna mesta za cistin i dibazične aminokiseline).
Tip II i III
Genetski defekt na dugom kraku devetnaestog hromozoma

### Materijal i metode

Poslednjih 10 godina (1991-2001) praćeno je 4 bolesnika sa citinurijom u Dečjoj internoj klinici u Nišu. Svi su muškog pola, uzrasta u trenu postavljanja dijagnoze od 3-10 godina. Dijagnoza je postavljena na osnovu postojanja karakterističnih heksagonih kristala u jutarnjem urinu, na osnovu pozitivnosti Na-nitro-prusid testa i definitivno hromatografijom urina. Redovnom kontrolom na tri meseca praćen je ultrazvučni nalaz nad bubrezima. Istovremeno je praćena urikozurija, kalciurija, a zbog dugotrajne terapije alfa merkaptopropionglicinom praćeni su parametri krvne slike, hepatogram, lipidogram, te azotni produkti u krvi.

### Rezultati praćenja i diskusija

Sve četvoro dece je do prijema u Dečju internu kliniku imalo dugogodišnju anamnezu karakterističnu za kalkulozu, uz višestruke urološke intervencije bez prethodne etiološke dijagnoze. Prethodne dijagnoze sa kojima dolaze su: DTA, kalkuloza, dok je jedan dečak primljen sa već instaliranom dijagnozom cistinurije i započetom terapijom D-penicilaminom koji je doveo do nefrotskog sindroma. U trenu postavljanja dijagnoze kod polovine bolesnika su postojale već ireverzibilne promene na bubrezima kao posledica dugotrajnih uroopstrukcija i višestrukih uroloških intervencija. Kod prvog dečaka, levi bubreg je već u šestoj godini bio bez funkcije, u ostale dece postojao je ožiljno izmenjen parenhim (tabela 3).

Tabela 3. Morfološke promene na bubrezima pri poslavljanju dijagnoze i prethodne terapijske procedure

V.A.	Desni bubreg ožiljno smanjen (3x2,5 cm) ispunjen kalkulusima. Levi hipertrofičan, 2 kalkulusa do 1,5 cm	Na desnom bubregu zbog recidivnih opstrukcija 4 urološke intervencije za 2 godine, bez prethodne etiološke DG.
M.S.	Desni bubreg ožiljno izmenjen, redukovanog parenhima. Levi bubreg sa više kalkulusa do 1 cm	U uzrastu od 6 meseci prva urološka intervencija prethodna terapija d-penicilaminom sa pojavom nefrotskog sindroma kao komplikacijom
A.A.	Obostrana kalkuloza sa zastojnim promenama	Dve hirurške intervencije (pyelolithotomia) bez prethodne dijagnoze
S.B.	Koraliformna kalkuloza levog bubrega	Bsz prethodne terapije

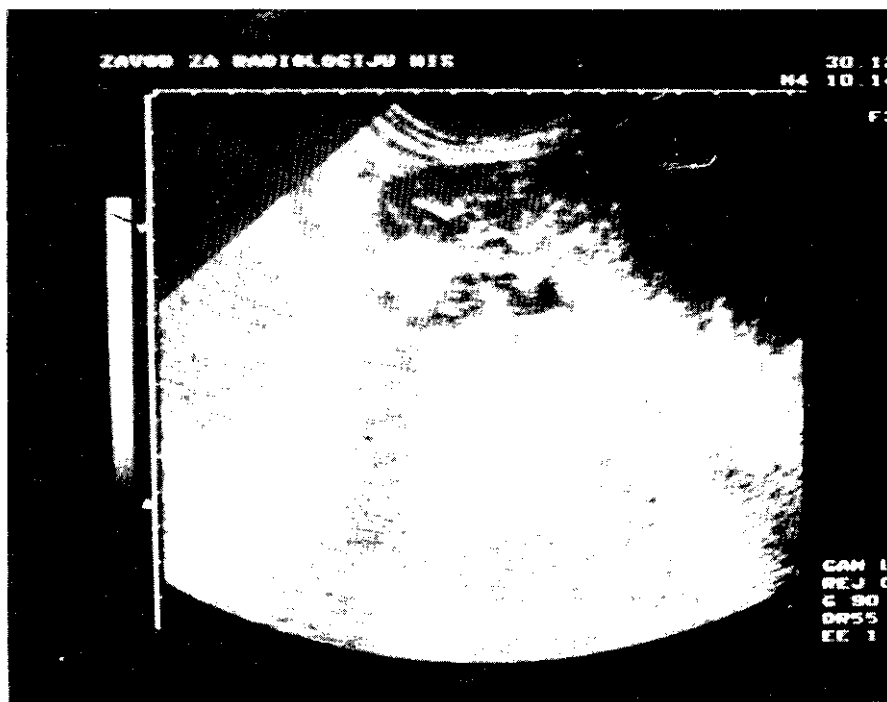
Terapija otpočeta uz poštovanje zlatnih terapijskih principa: diluirati cistin u urinu velikom diurezom i povećati mu rastvorljivost alkalnom mokraćom (*Sakhee*, 1996). Nismo insistirali na enormno alkalnom urinu (pH veći od 8 potencira precipitaciju kalcijuma a povećana kalciurija se opisuje kao prateća pojava u cistinuriji koja komplikuje terapijske uspehe), te je praćenje kalciurije deo kontinuiranog monitoringa kod ovih bolesnika

Kako su sva deca imala već formiranu i multiplu kalkulozu bilo je neophodno dodati medikamente koji prave rastvorljivije cistin-disulfide. Upotreba medikamenata sa sulfigrilskom grupom koja cepa cistin na dva cisteinska dela i formira sa njima znatno rastvorljivije disulfide (koji su čak i 50 puta rastvorljiviji od native molekule) predstavlja deo bazične terapije (*Paket et al.*, 1986; *Sakhee*, 1996). Adekvatna ishrana obilgatno sa manje soli, smanjenim unosom sira, jaja, ribe, suhomesnatih prerađevina čini deo neophodnog terapijskog protokola (*Chow et al.*, 1996, *Rodman et al.*, 1984).

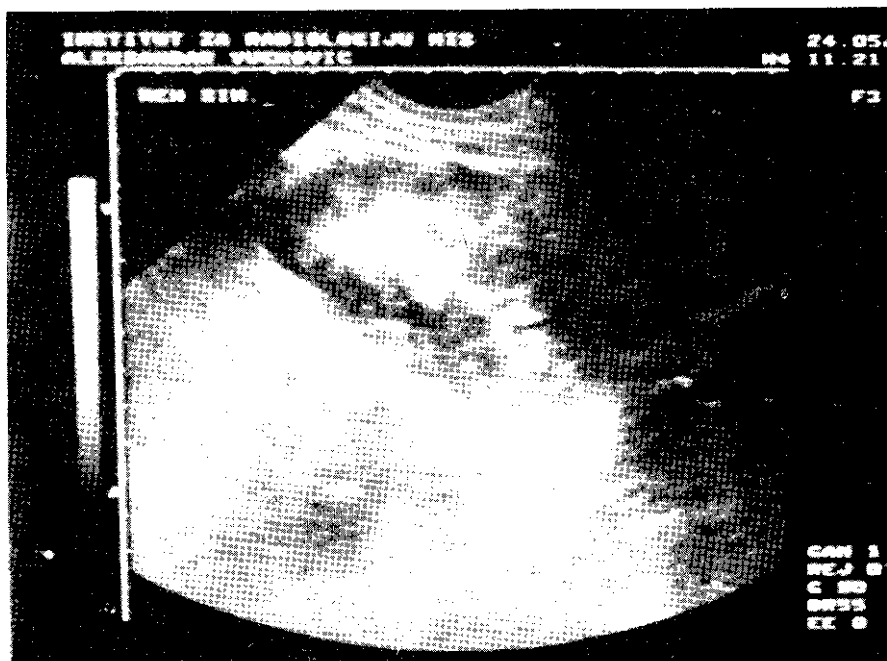
Kod sve dece smo koristili a-merkaptopropionglicin (Tirole) u dozi od 20 do 40 mg/kg, uz povremeno smanjenje doze ili kratkotrajno isključivanje leka (na osnovu ultrazvučnog nalaza nad bubrezima). I kod obolelog dečaka koji je prethodno razvio nefrotski sindrom pri upotrebi D penicilamina terapija Tiolama prolazi u narednom desetogodišnjem praćenju bez komplikacija.

Početno oduševljenje nakon potpunog otapanja kalkulusa u jedinom zdravom bubregu kod prvog bolesnika za 6 meseci terapije, potrajalo je svih narednih godina praćenja (masivni kalkulus levog bubrega koji se maksimalno redukuje tokom medikamentozne terapije Tiolama) (slika 1 i 2).

U toku praćenja su se dešavale spontane eliminacije kalkulusa nakon kratkotrajne uroopstrukcije (3-4 puta godišnje). I pored pretežno kontinuirane medikamentozne terapije nije bilo negativnih efekata (uredni



Slika 1. Hiperehogeni odjek većeg kalkulusa u levom bubregu



Slika 2. Normalni EHO nalaz nakon terapije

nalazi hepatograma, hemograma i lipidograma). Istovremeno je praćena i kalciurija i urikozurija (tabela 4), povećana kalciurija nađena je u jednog od obolelih.

Tabela 4. Klinički tok i laboratorijsko praćenje tokom terapije

Oboleli	Urološke komplikacije (krize uroopstrukcije)	Spontane eliminacije kalkulusa	Krvna slika, hepatogram i lipidogram	Urin	
				Ca/Cr	Ac ur/Cr
V.A.	3-4 puta godišnje	4-5 puta godišnje	Uredan nalaz		
M.S.	/	/	Uredan nalaz		
A.A.	/	/	Uredan nalaz		
S.B.	1-2 puta godišnje	2-3 puta godišnje	Uredan nalaz		

Najstariji bolesnik ulaskom u adolescenciju ove godine u periodu od 6 meseci obustavlja terapiju i pri torn u jedinom funkcionalnom bubregu formira više kalkulusa, sa akutnom krizom opstrukcije koja traje duže i zahteva urološku pomoć. Uz ESWL tretman i povećanje oralne doze Tiola vršeno je ispiranje rastvorom bikarbonata i sterilnim karbo-cisteinom preko instalirane nefrostome. Karbo cistein se pominje i kao oralna terapija koja nije u potpunosti prihvaćena. Ovaj pokušaj lokalne terapije preko nefrostome ubrzao je eliminaciju kalkulusa. Tkz. "sendvič terapija" (povećanje doze a-merkaptopropionglicina, ESWL, bikarbonati i karbocistein) dovode do eliminacije kalkulusa.

### Zaključak

U dugogodišnjem praćenju ove male serije dece sa cistinurijom tokom terapije a-merkaptopropionglicinom nismo imali ni jedan negativni efekat leka. Adekvatna terapija zahteva trajnu saradnju lekara nefrologa i urologa sa bolesnikom uz edukaciju i motivaciju obolelog, kako bi prihvatio svoju bolest i svakodnevnim navikama u ishrani uz adekvatan unos tečnosti, uz monitoring pH urina i medikamentoznu podršku, smanjio moguće komplikacije.

### Literatura

- Chow, G.K. and Stroom, B.S.* (1996). Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J. Urol.*, 156, 1576-1578.
- Giömer, W.L. and Pak, C.* (1996). Recent advances in the biochemical and molecular basis of cystinuria. *J. Urol.*, 156, 1907-1912.
- Joly, D., Riev, R., Mejean, A., Dandon, M. and Jungers, P.* (1999). Treatment of cystinuria. *Pediatr. Nephrol.*, 13, 954-950.

*Joly, D., Riev, R., Mejean, A., Dandon, M. and Jungers, P. (1999). Treatment of cystinuria. Pediatr. Nephrol., 13, 954-950.*

*Rosenberg, L.E., Downing, S., Durant, J. L. and Segal, S. (1996). Cystinuria: biochemical evidence of three genetically distinct diseases. J. Clin. Invest., 45, 365-371.*

*Rodman, J.S., Blackburn, P. and Williams, J. (1984). The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. Clin. Nephrol., 22,273-278.*

*Pak, C.Y., Fuller, C. and Sakhaee, K. (1986). Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyropionglycine. J. Urol., 136, 1003-1008.*

*Sakhee, K. (1996) Pathogenesis and medical management of cystinuria. Semin. Nephrol., 16, 435-447.*

*Singer, A. (1989). Cystinuria: A review of the pathophysiology and management. J. Urol., 139, 1124-1129.*

#### CYSTINURIE. LA SUITE DES MALADES AU COURS DE DIX ANS

Emilija GOLUBOVIĆ, Predrag MILJKOVIĆ,  
Andelka SLAVKOVIĆ et Saša ŽIVIĆ

*Clinique interne des enfants du Centre clinique de Niš*

Au cours de la periode de 1991 a 2001 ans on a suivi quatre malades avec la cystinurie et la calculose de cystine. La therapie avec la dilution de cystine dans l'urine par la grande prise des liquides et par l'alcolisation de l'urine, on a combine avec "les conjoctions du cystine" alphamercaptopropion glycin, avec la catopril et la diete correspondante. Alphamercaptopropion glycin reduit les calculoses deja formees et rend leur traitement plus leger lors le besoin eventuel de la lithotripsie extracorporelle (ESWEL). Pendant la suite de dix ans de cette petite serie des malades il n'y avait pas de compilations liees au traitement medicamenteux.

*Les mots cles:* Cystinurie, therapie, age enfantin

#### CYSTINURIA. A TEN-YEAR FOLLOW-UP OF THE PATIENTS

Emilija GOLUBOVIĆ, Predrag MILJKOVIĆ,  
Andelka SLAVKOVIĆ and Saša ŽIVIĆ

*Children Internal Clinic of the Clinic Center, Niš*

In the period from 1991 to 2001 there were four patients followed up who suffered from cystinuria and cystine calcinosis. The therapy consisting of the cystine

dilution in the urine by a great taking-in of liquids and the urine alkalization was combined with alphasmercaptopropione glycine and captopril that bind cystine as well as a respective diet. Alphasmercaptopropione glycine leads to the reduction of the already-formed calculus and their easier treatment in the case of a possible need for extracorporeal lithotripsy (ESWEL). During the ten-year follow-up of a small series of patients there were no complications related to the medicament treatment.

*Key words:* Cystinuria, therapy, child age

Autor: Doc. dr sci Emilija Golubović, pedijatar, Dečja interna klinika  
Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Majakovskog 19.

(Rad je Uredništvo primilo 11. septembra 2001. godine)