

Katarzyna Jobs, Ewa Straż-Żebrowska,
Anna Jung

Received: 06.09.2011

Accepted: 12.09.2011

Published: 31.10.2011

Trudności w diagnostyce i leczeniu pacjenta z odlewową kamicią układu moczowego w przebiegu cystynurii – opis przypadku

Diagnostic and clinical difficulties in the patient with staghorn urolithiasis in the course of cystinuria – case report

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Dr n. med. Katarzyna Jobs, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, faks: 22 681 67 63, e-mail: kjobs@wim.mil.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Cystynuria to dziedziczna choroba metaboliczna charakteryzująca się wydalaniem z moczem zwiększonych ilości cystyny. Wrodzony, dziedziczony w sposób autosomalny recesywny, defekt dotyczy zaburzenia układu transportowego w kanalikach proksymalnych nerki i w przewodzie pokarmowym. W nerce zaburzenie reabsorpcji cystyny prowadzi do wysokiego stężenia tej substancji w moczu i tworzenia kryształów, a w moczu ostatecznym – kamieni cystynowych. Dla ustalenia rozpoznania istotne znaczenie mają: dodatni wywiad rodzinny, przesiewowe badanie wydalania aminokwasów w próbce moczu (próba kolorymetryczna cyjankowo-nitroprusydkowa, tzw. próba Meyera), badanie wydalania dobowego cystyny i aminokwasów dwuzasadowych. Za patognomoniczne uważa się stwierdzenie heksagonalnych kryształów w badaniu mikroskopowym moczu. Można także prowadzić badania genetyczne, ale nie są one niezbędne dla oceny rokowania i planowania leczenia. Z kolei badanie składu wydalonych złogów może niekiedy okazać się mylące. Leczenie musi trwać przez całe życie pacjenta. Pomimo stosowanego wielokierunkowego leczenia nawroty choroby spotyka się w ponad 60% przypadków. W leczeniu dietetycznym stosuje się dietę z ograniczeniem soli. Jednocześnie powinno się prowadzić alkalizację moczu tak, aby utrzymywać jego pH co najmniej powyżej 7,5. Leki, które zmieniają, za pomocą chelatowania, rozpuszczalność cystyny, należy wprowadzić, gdy jej wydalanie przekracza 3 mmol/dzień. Wobec niepowodzenia zahamowania tworzenia nowych złogów leczeniem niezwykle istotnym jest postępowanie zabiegowe z użyciem jak najmniej inwazyjnych metod. W pracy przedstawiamy trudności w diagnostyce i leczeniu pacjenta z cystynurią.

Słowa kluczowe: cystynuria, kamica odlewowa, diagnostyka, leczenie, ESWL

Summary

Cystinuria is a metabolic disorder leading to urine excretion of large amounts of cystine. Autosomal recessive genetic disorder is characterised by an impaired transport of cystine located in the proximal renal tubule and gastrointestinal tract. Cystine reaches high concentration within the urine and is insoluble enough to form stones. For diagnosis important are positive family history, the cyanide-nitroprusside positive test result and determination of cystine excretion in 24-h urine collection. Diagnosis can be confirmed by microscopic urine examination, which reveals typical hexagonal cystine crystals. Genetic tests can also be performed, but they are not necessary to plan treatment. Stone analysis should be performed, but we should keep in mind that all patients may form stones of compositions other than cystine. Treatment should be performed throughout patients life. Nevertheless recurrence rate is up to 60%. Recommended is low salt diet, urine alkalization to pH values at least 7.5, application of chelating agents if the cystine excretion exceeds 3 mmol/day. Most cystinuria patients require multiple urological interventions with minimal invasive methods. We present here diagnostic and therapeutic difficulties in patient with cystinuria.

Key words: cystinuria, staghorn urolithiasis, diagnosis, treatment, ESWL

WSTĘP

Cystynuria to dziedziczna choroba metaboliczna charakteryzująca się wydalaniem z moczem zwiększonych ilości cystyny⁽¹⁻³⁾. Cystyna jest aminokwasem składającym się z dwóch cząsteczek cysteiny połączonych dwusiarczkowym wiązaniem. Wrodzony, dziedziczny w sposób autosomalny recesywny, defekt dotyczy zaburzenia układu transportowego w kanalikach proksymalnych nerki i w przewodzie pokarmowym. W nerce zaburzenie reabsorpcji cystyny prowadzi do wysokiego stężenia tej substancji w moczu i tworzenia kryształów, a w moczu ostatecznym – kamieni cystynowych. Oprócz cystyny zwiększa się również wydalanie lizyny, ornityny i argininy. Stężenie wymienionych aminokwasów w osoczu pozostaje normalne lub nieznacznie obniżone^(1,3).

Kamica cystynowa dotyczy około 1% pacjentów dorosłych i 6% dzieci z rozpoznaną kamicą układu moczowego. Czasem cystynurii towarzyszą: hiperkalciuria (19% przypadków), hiperurikozuria (22%) i hipocitrauria (44%). Dla ustalenia rozpoznania istotne znaczenie mają: dodatni wywiad rodzinny, przesiewowe badanie wydalania aminokwasów w próbce moczu (próba kolorymetryczna cyjankowo-nitroprusydkowa, tzw. próba Meyera), badanie wydalania dobowego cystyny i aminokwasów dwuzasadowych. Za patognomiczne uważa się stwierdzenie heksagonalnych kryształów w badaniu mikroskopowym moczu^(1,3). Można także prowadzić badania genetyczne, ale nie są one niezbędne dla oceny rokowania i planowania leczenia^(1,3). Z kolei badanie składu wydalonych złogów może niekiedy okazać się mylące.

W pracy przedstawiamy trudności w diagnostyce przyczyny kamicy układu moczowego u czteroletniego obecnie chłopca. Pokazujemy także, jak – mimo prowadzonego od pewnego momentu choroby leczenia zachowawczego – duża jest skłonność do tworzenia nowych złogów oraz jak wielu etapów leczenia zabiegowego wymagał i nadal wymaga opisywany chory.

OPIS PRZYPADKU

Aktualnie czteroletni chłopiec (A.O., nr ostatniej historii choroby 32294/2011) w czternastym miesiącu życia przebył zakażenie układu moczowego o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*. W trakcie badań diagnostycznych rozpoznano obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego III stopnia po stronie lewej oraz kamicę układu moczowego. W badaniu USG widoczne były liczne, obustronne odlewowe złogi, które nie powodowały zastoju moczu. Pacjenta zakwalifikowano do zabiegu ESWL w tutejszej Klinice. Jednocześnie pozostawał on pod opieką ośrodka nefrologicznego najbliższego miejsca zamieszkania. Pierwszy zabieg ESWL na nerce prawej wykonano w listopadzie 2007 roku, uzysku-

jąc częściową ewakuację złogów. W marcu 2008 roku dziecko poddano kolejnej procedurze ESWL (ponownie nerka prawa, ponownie częściowa ewakuacja złogów). W kwietniu, czerwcu i wrześniu 2008 roku zabiegi ESWL wykonano po stronie lewej, uzyskując również częściowe wydalanie złogów. W tym czasie w prowadzącym stałą opiekę ośrodku nefrologicznym przeprowadzono u pacjenta pierwsze badania metaboliczne w kierunku przyczyny kamicy. Wykazały one jedynie obecność hiperfosfaturii. Dziecku zalecono modyfikację diety. Równocześnie przez cały okres obserwacji utrzymywał się jałowy ropomocz, a okresowo stwierdzano zakażenia układu moczowego o typie *Pseudomonas aeruginosa*, które były leczone zgodnie z lekowrażliwością.

We wrześniu 2008 roku w 3-godzinnej zbiórce moczu po raz pierwszy stwierdzono również obecność hiperkalciurii. Stężenie 25(OH)D₃ oraz parathormonu w surowicy było prawidłowe. W scyntygrafii stwierdzono nierównomierne mięszone gromadzenie znacznika, wyraźniejsze w nerce lewej. Stężenie kreatyniny, cystatyny C, mocznika oraz klirens kreatyniny pozostawały prawidłowe. Nie stwierdzano również podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Obserwowano natomiast mikroalbuminurię. Z uwagi na obecność mikroalbuminurii oraz blizn pozapalnych w mięszu nerek, a także stałą obecność odlewowych złogów w obu nerkach i nawracające okresowo zakażenia układu moczowego podjęto decyzję o leczeniu operacyjnym. W marcu 2009 roku usunięto chirurgicznie wszystkie złogi z lewej, a w sierpniu 2009 roku – z prawej nerki.

Z powodu obecności masywnych złogów w obu nerkach dotychczas nie przeprowadzono dokładnej diagnostyki metabolicznej przyczyny kamicy. Po każdym zabiegu wykonywano natomiast analizę usuniętych złogów. W 2007 roku wykazała ona obecność 65% szczawianów i 20% wapnia, a w 2008 roku – 50% szczawianów i 10% wapnia, co w połączeniu ze zwiększonym wydalaniem z moczem fosforanów i wapnia dało podstawę do rozpoznania obecności hiperkalciurii i hiperfosfaturii. W badaniu USG bezpośrednio po ostatniej operacji nie stwierdzono złogów w układach kielichowo-miedniczkowych nerek.

W badaniu składu złogów usuniętych chirurgicznie w 2009 roku po raz pierwszy opisano obecność 80% cystyny, dodatkowo w składzie kamienia wykryto 10% szczawianów.

We wrześniu 2009 roku pacjenta ponownie przyjęto do naszej Kliniki w celu wykonania badań kontrolnych po przeprowadzonych zabiegach. W badaniu USG opisano ponownie pojawienie się złogów w obu nerkach. Nie stwierdzono natomiast nieprawidłowości w zakresie wydalania krystaloidów w dobowych i 3-godzinnych zbiórkach moczu.

Celem przeprowadzenia badań dotyczących wydalania cystyny, których w tym czasie nie wykonywano

w naszym ośrodku, pacjent został skierowany do Centrum Zdrowia Dziecka. Po przeprowadzeniu badań, które potwierdziły obecność cystynurii, dziecko trafiło ponownie pod opiekę rejonowego ośrodka nefrologicznego. Zalecono jednoczesne leczenie kaptoprylem i tioproniną.

W listopadzie 2010 roku, na prośbę ośrodka prowadzącego, pacjent ponownie trafił do tutejszej Kliniki celem podjęcia kolejnej próby leczenia ESWL. W tym czasie w nerce prawej opisywano obecność 4 złogów – po 2 w kielichach środkowych i dolnych. W nerce lewej uwidocznił się złóg w grupie kielichów dolnych. Złogi były zbyt duże, aby rokować samodzielne wydalanie (USG przed zabiegiem ESWL: nerka prawa – 18 mm złogów w miedniczce oraz 12 mm i 5 mm w dolnych kielichach, nerka lewa – 8 mm w grupie kielichów dolnych). Wykonano ponowny zabieg ESWL nerki prawej, uzyskując częściową ewakuację złogów. Badania wydolnych konkrementów wykazały w ich składzie obecność 90% cystyny i 5% szczawianu wapnia.

W marcu 2011 roku wykonano kolejny zabieg ESWL nerki prawej. Kilkanaście dni przed zabiegiem chłopiec trafił do szpitala terenowego z powodu gorączki i bólu w prawej okolicy lędźwiowej. W badaniu USG stwierdzono obraz prawostronnego wodonercza spowodowanego obecnością złogu o średnicy 20×12 mm w połączeniu miedniczkowo-moczowodowym prawej nerki. Po podaniu płynów dożylnych i leków rozkurczowych uzyskano ustąpienie zastoju moczu, a w USG opisano obecność złogu o wymiarach 18×20 mm w prawej miedniczce nerkowej. Uwidocznił się także słabo cieniujące konkrementy w grupie kielichów środkowych i dolnych prawej nerki oraz złogi do 6 mm w środkowych i dolnych kielichach nerki lewej. Po wykonanym zabiegu ESWL pacjent wydalal drobne fragmenty złogów.

Ostatni, jak dotychczas, zabieg ESWL wykonano w czerwcu 2011 roku. W nerce prawej opisano 4 złogi o wymiarach: 14 mm, 13 mm, 9 mm i 7 mm w grupie kielichów środkowych, a w lewej – 9 mm konkrement w grupie kielichów dolnych. Po zabiegu pacjent wydalal drobne złogi.

W sumie u chłopca wykonano 8 zabiegów ESWL (5 po stronie prawej i 3 po stronie lewej). Od jesieni 2009 roku pacjent otrzymuje leczenie tioproniną i kaptoprylem, według relacji rodziców stosuje dietę z ograniczeniem soli i spożywa zaleconą ilość płynów. Mimo to wytwarza kolejne złogi w układzie moczowym. Nadal ma prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego i prawidłowe próby czynnościowe nerek. Utrzymuje się jedynie podwyższenie wskaźnika albuminowo-kreatyninowego (0,2 przy normie do 0,02).

OMÓWIENIE

Cystynuria jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, klinicznie przejawiającą się tworzeniem złogów w dro-

gach moczowych, a jej leczenie musi trwać przez całe życie pacjenta. W Europie i Stanach Zjednoczonych jej występowanie ocenia się na 1/1000-1/17 000 populacji ogólnej. Obowiązująca aktualnie klasyfikacja (wprowadzona przez International Cystinuria Consortium) dzieli chorobę na typ A, B i AB. Podstawą podziału jest lokalizacja defektu genetycznego: w typie A mutacja zlokalizowana jest na chromosomie 2., w typie B – na chromosomie 19., a w typie AB – zarówno na chromosomie 2., jak i 19. Kliniczna manifestacja choroby jest dla wszystkich typów taka sama⁽³⁾.

U ponad 80% pacjentów pierwszy kamień jest wykrywany w drogach moczowych w pierwszych dwóch dekadach życia. Pomimo stosowanego wielokierunkowego leczenia nawroty choroby spotyka się w ponad 60% przypadków.

Chorobę powinno się podejrzewać u każdego pacjenta z kamicą układu moczowego, szczególnie u tych z dodatnim wywiadem rodzinnym. Diagnostyka opiera się na stwierdzeniu nadmiernego (ponad 1300 μmol/g kreatyniny) wydalania cystyny w 24-godzinnej zbiórce moczu. Patognomoniczną dla choroby obecność heksagonalnych kryształów w porcji moczu można bowiem zaobserwować jedynie u około 20-25% pacjentów⁽³⁾. Dodatkową trudność sprawia fakt, że u pacjentów z wytworzonymi złogami wydalanie wolnej cystyny może być zaniżone przez jej aktywne odkładanie się na istniejących w drogach moczowych konkrementach. Tak więc precyzyjna diagnostyka powinna być przeprowadzona po ewakuacji złogów^(3,4).

W przypadku opisanego przez nas pacjenta to właśnie było przyczyną późnego ustalenia rozpoznania. Dodatkowo mylące okazało się stwierdzane u dziecka nadmierne wydalanie fosforanów, szczawianów oraz wapnia, a także brak dodatniego wywiadu rodzinnego. Jak wspomniano we wstępie, cystynurii stosunkowo często towarzyszą inne zaburzenia w zakresie wydalania krystaloidów, co bywa przyczyną zwłoki w postawieniu prawidłowej diagnozy.

Jeszcze większym wyzwaniem okazuje się prowadzenie leczenia tak, aby uzyskać stan, w którym pacjent pozostaje wolny od złogów. Cystyna jest bardzo słabo rozpuszczalna w fizjologicznym pH moczu (5,0-7,0)^(1,3,4). Celem leczenia zachowawczego jest poprawa rozpuszczalności wydalanej z moczem cystyny. Jak wspomniano, terapia trwa całe życie i jest związana z szeregiem trudności, takich jak niemożność stosowania wolnej od cystyny diety oraz mała efektywność leczenia zachowawczego, które przeważnie jest uciążliwe dla chorego z uwagi na efekty uboczne leków oraz konieczność stałego zachowywania reżimu przyjmowania dużych ilości płynów i środków alkalinizujących^(3,4).

W leczeniu dietetycznym stosuje się dietę z ograniczeniem soli. Bardzo ważnym elementem terapii jest podaż płynów, którą u dzieci szacuje się na 3 litry na dobę. Należy podawać 1 litr płynu na każdy milimol wydalanej

cystyny. Płyny muszą być spożywane nie tylko w ciągu dnia, lecz – co bardzo ważne – także w nocy^(3,5). Jednocześnie powinno się prowadzić alkalizację moczu tak, aby utrzymywać jego pH co najmniej powyżej 7,5^(3,6). W tym celu stosuje się w ostatnich latach cytrynian potasu^(3,6).

Leki, które zmieniają, za pomocą chelatowania, rozpuszczalność cystyny, należy wprowadzić, gdy jej wydalanie przekracza 3 mmol/dzień. Obecnie stosuje się D-penicylaminę oraz częściej, z uwagi na mniejszą ilość opisywanych poważnych działań ubocznych, tioproninę. Ponadto od kilku lat do leczenia w tej jednostce chorobowej wprowadzono kaptopryl. Ten inhibitor konwertazy angiotensyny posiada grupę tiolową i tworzy w połączeniu z cystyną związek o 200-krotnie większej rozpuszczalności^(1,3).

U opisywanego dziecka tempo tworzenia kolejnych złogów jest duże, pomimo stosowania leczenia zachowawczego. Jednak w jego monitorowaniu opieramy się głównie na relacjach rodziców dotyczących diety, podaży płynów oraz systematyczności stosowania leków. Tymczasem efektywne leczenie powinno być starannie monitorowane pomiarami zarówno odczynu moczu, jak i stężenia wydalanej cystyny, co jest w naszych warunkach trudne do uzyskania i powtarzania w sposób stały. Dello Strologo i wsp.⁽⁴⁾ opisali dobre efekty leczenia przy starannym monitorowaniu terapii zachowawczej. Ale nawet w cytowanej pracy autorzy nie są pewni długotrwałego powodzenia, jako że badania prowadzono w ciągu zaledwie 12 miesięcy. Ponadto autorzy podkreślają istotność indywidualnego dobierania dawek leków na podstawie obserwacji stężenia wydalanej cystyny⁽⁴⁾, co bardzo trudno osiągnąć w szerokiej grupie chorych, którzy nie są objęci obserwacją dla celów naukowych.

Wobec niepowodzenia zahamowania tworzenia nowych złogów leczeniem niezwykle istotnym jest postępowanie zabiegowe z użyciem jak najmniej inwazyjnych metod. Leczenie to stosujemy już kolejny rok u opisywanego dziecka. W piśmiennictwie preferowaną metodą jest zabieg ESWL. Podkreśla się jego bez-

pieczeństwo, a jednocześnie fakt, że u dzieci, w przeciwieństwie do dorosłych, jest to zabieg efektywny, gdyż złogi w populacji pediatrycznej są łatwiejsze do rozkruszenia⁽³⁾. Oczywiście w miarę potrzeb należy się posługiwać także metodą URSL, PCNL oraz tradycyjnymi metodami chirurgicznymi. Te ostatnie uważa się za bezpieczne i skuteczne, przydatne szczególnie w skomplikowanych przypadkach kamicy odlewowej, a także wtedy, gdy umożliwiają jednoczesną korektę anomalii anatomicznych^(1,3).

Opisany przypadek pokazuje, jak skomplikowane i uciążliwe jest prowadzenie leczenia pacjentów z cystynurią. Powodzenie leczenia w dużej mierze zależy od właściwej współpracy ze strony pacjenta i jego rodziny, ale także wymaga dużego wysiłku zespołu leczącego. Szczegółowe i przystępne informowanie o istocie choroby i rokowaniu jest bardzo istotnym elementem terapii.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Gmerek P.: Cystynuria – diagnostyka i postępowanie. *Przegląd Urologiczny* 2007; 8: 42.
2. Bochniewska V., Jung A., Goszczyk A. i wsp.: Kamica układu moczowego u dzieci – inhibitory i promotory krystalizacji. *Pediatr. Med. Rodz.* 2006; 2: 91-99.
3. Knoll T., Zöllner A., Wendt-Nordahl G. i wsp.: Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20: 19-24.
4. Dello Strologo L., Laurenzi C., Legato A., Pastore A.: Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 1869-1873.
5. Fjellstedt E., Denneberg T., Jeppsson J.O. i wsp.: Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol. Res.* 2001; 29: 303-310.
6. Fjellstedt E., Denneberg T., Jeppsson J.O., Tiselius H.G.: A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria. *Urol. Res.* 2001; 29: 295-302.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**PEDIATRIA I MEDYCINA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.