
Tijana Lalić¹, Biljana Beleslin^{1,2}, Jasmina Ćirić^{1,2},
Mirjana Stojković^{1,2}, Slaviča Savić^{1,2}, Tanja Nišić¹,
Miloš Stojanović^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

PONAVLJANA NEFROLITIJAZA – CISTINURIJA

APSTRAKT

UVOD: Nefrolitijaza se sve više smatra sistemskom bolešću koja je udružena sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i koštanim poremećajima. Ako se ne leči to je hronična bolest sa stopom ponavljanja više od 50% za 10 godina. Pacijenti sa cistinurijom imaju visoku stopu rekurentne kalkuloze.

PRIKAZ SLUČAJA: Tridesetsedmogodišnja pacijentkinja žalila se na bolove u levoj slabini sa širenjem prema napred pri naglom ustajanju prilikom ispitivanja zbog rekurentne kalkuloze. U 24. godini ustanovljena je kalkuloza desnog bubrega i zbog hidronefroze i anurije urađena je nefrektomija. Poslednje tri godine, bar jednom godišnje, imala je anuriju a litoklast kalkulusa u pelvičnom delu levog bubrega rađen je 2009. i 2011. g. U maju 2009. prvi put je pregledana od strane nadležnog endokrinologa kada je PTH bio blago povišen 70,8 (15-65ng/l), uz uredan jonizovani kalcijum u serumu. Kvantitativne analize 24h urina pokazale su uredne vrednosti kreatinin klirensa, proteinurije, natriureze, kaliureze, normalne vrednosti kalciurije, fosfaturije, oksalurije, urikozurije i citraturije. U hormonskim analizama graničan PTH 66 (10-65ng/L) i deficit vitamina D (15,3ng/L). Analiza hemijskog sastava kalkulusa ukazala je da se radi o cistinjskim kalkulesima. Testiranjem sina i same pacijentkinje u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić”, na osnovu povećanog izlučivanja cistina, lizina, ornitina i arginina u 24h urinu, kod pacijentkinje je potvrđena cistinurija. Savetovana je prevencija formiranja kalkulusa (povećan unos tečnosti na 4–4,5l/d, alkalizacija urina tabletama kalijum-citrata, uz monitoring pH urina test trakama i kontrolu kalemije) uz terapiju Vigantol kapima zbog hipovitaminoze D.

ZAKLJUČAK: Prevencija kalkuloze je moguća nakon pravilno postavljene dijagnoze. Zato je važno da se utvrdi uzrok nefrolitijaze.

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, tijana_lalic@yahoo.com.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd.

UVOD

Nefrolitijaza se sve više smatra sistemskom bolešću koja je udružena sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i koštanim poremećajima i ima povećan rizik za koronarnu arterijsku bolest, hipertenziju, tip 2 dijabetesa i metabolički sindrom. Ako se ne leči to je hronična bolest sa stopom ponavljanja više od 50% za 10 godina.

Prevalenca nefrolitijaze udvostručena je u Americi u poslednje tri decenije, do 13% za muškarce i 7% za žene. Porast se uočava i u većini evropskih zemalja i Ju-goistočnoj Aziji (2–5%). Generalno, urolitijaza je češća kod muškaraca, sa odnosom 3:1. Stopa ponavljane nefrolitijaze je 14%, 35% i 52% za 1, 5 i 10 godina. Srednje vreme ponovnog nastajanja kalkulusa u tercijernom centru, gde su dolazili pacijenti sa u proseku četiri epizode renalne kolike, iznosilo je manje od 7 godina. Interval u nekoliko različitih metaboličkih podgrupa smanjivao se od 4 na 2,5 godine sa svakim sledećim kalkulansom.

PRIKAZ SLUČAJA

Tridesetsedmogodišnja pacijentkinja žalila se na bolove u levoj slabini sa širenjem prema napred pri naglom ustajanju prilikom hospitalizacije u Klinici za endokrinologiju zbog detaljnijeg ispitivanja u februaru 2012. g. U 24. godini ustanovljena je kalkuloza desnog bubrega i zbog hidronefroze i anurije urađena je nefrektomija, u regionalnoj bolnici. Poslednje tri godine, bar jednom godišnje, imala je anuriju a litoklast kalkulusa u pelvičnom delu levog bubrega rađen je 2009. i 2011. g. U maju 2009. g. prvi put je pregledana od strane nadležnog endokrinologa kada je PTH bio blago povišen 70,8 (15-65ng/l), uz uredan jonizovani kalcijum u serumu.

U fizikalnom nalazu, pacijentkinja nižeg rasta lako prekomerno uhranjena (TV 160,5cm, TT 72kg, ITM 27,9), uredno hidrirana, urednog nalaza na srcu i plućima, fr 64/min, uz dijastolnu hipertenziju TA 130/100mmHg. Na koži sedefast ožiljak od nefrektomije od desne slabine prema napred. Postojala je laka bolna osetljivost leve bubrežne lože na sukusiju. Donji ekstremiteti su bili bez edema. Ostali nalaz bio je neupadljiv.

U biohemiji, osim blage hiperurikemije i hiperholesterolemije, ostali rezultati i krvna slika bili su u granicama referentnih, kao što je prikazano u Tabeli 1. Urin je bio kisele reakcije, na osnovu fizičkog pregleda i pehametrije, uredne specifične težine, bez kristala u sedimentu (Tabela 2). Kvantitativne analize 24h urina, različitih ali dovoljnih volumena, pokazale su uredne vrednosti (suvog i mokrog) kreatinin klirensa, proteinurije, natriureze, kaliureze, normalne vrednosti kalciurije, fosfaturije, oksalurije, urikozurije i citraturije (Tabela 3). U hormonskim analizama graničan PTH 66 (10-65ng/L) i izrazit deficit vitamina D (15,3 ng/L). Tiroidna funkcija je bila

uredna. Analiza makroskopskog izgleda i hemijskog sastava kalkulusa ukazala je da se radi o cistinskim kalkulusima.

Ultrazvučni pregled abdomena pokazao je da je levi bubreg kompenzatorno uvećan, KK dijametra 13cm, uredne ehogenosti i debljine korteksa, jasne kortikomedularne granice, sa znacima mikronefrolitijaze, bez hidronefroze. Budući da je analiza sastava pokazala da se radi o cistinskim kalkulusima, na kliničko ispoljavanje i uzrast pacijentkinje postavljena je radna dijagnoza cistinurije. Izvršeno je testiranje sina i same pacijentkinje u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić“. Na osnovu povećanog izlučivanja cistina 241,5 μ mol/mmol kreatinina (1–17), lizina 561,4 μ mol/mmol kreatinina (1–65), ornitina 187,9 μ mol/mmol kreatinina (1–5) i arginina 340,7 μ mol/mmol kreatinina (0–9) u 24h urinu kod pacijentkinje je potvrđena cistinurija.

Dobila je sve neophodne savete za prevenciju formiranja kalkulusa (povećan unos tečnosti na 4–4,5l/d, alkalizacija urina tabletama kalijum-citrata, uz monitoring pH urina test trakama i kontrolu kalemije), uz terapiju Vigantol kapima zbog hipovitaminoze D.

DISKUSIJA

Klinička i laboratorijska evaluacija pacijenata sa ponavljanom nefrolitijazom

Prema vodiču o urolitijazi Evropske asocijacije urologa, nakon prve epizode ekspulzije kalkulusa svaki pacijent treba da bude svrstan u grupu sa niskim ili visokim rizikom za ponavljajuću nefrolitijazu. Za pravilnu klasifikaciju neophodna je pouzdana analiza sastava kalkulusa, spektroskopijom ili difrakcijom X-zracima (zlatni standard) i osnovne analize. Pored toga, važni su i podaci o faktorima rizika. Vrsta kalkulusa je odlučujući faktor za dalje dijagnostičke testove. Postoje sledeće vrste kalkulusa: kalcijum-okсалatni i kalcijum-fosfatni (skoro 80%), uratni (10%), struvitni (i infektivni oko 10%), cistinski (0,7%), ksantinski, 2,8-dihidroksiadeninski, poreklom od lekova i nepoznatog sastava. Specifična metabolička evaluacija rezervisana je samo za pacijente sa visokim rizikom. Metabolička evaluacija podrazumeva određivanje izlučivanja kalcijuma, fosfata, oksalata, mokraćne kiseline, citrata, natrijuma, kreatinina i magnezijuma u 24h urinu i volumen urina. Tako se može ustanoviti porast faktora koji promovišu supersaturaciju ili smanjenje faktora koji je sprečavaju, kao što su citrati, magnezijum i volumen. Za specifičnu metaboličku evaluaciju potrebna su dva uzastopna uzorka 24h urina. Alternativa su spot uzorci urina, naročito kad je sakupljanje 24h urina otežano kao kod male dece. Spot uzorci imaju ograničenje jer rezultati mogu da variraju u odnosu na vreme uzorkovanja, pol, uzrast i težinu pacijenata. Trebalo bi da je u vreme specifične metaboličke evaluacije pacijent bez kalkuloze, odnosno da je prošlo minimum 20 dana od ekspulzije ili uklanjanja i saku-

pljanja 24h urina. Kod pacijenata koji su započeli preventivni tretman prvi kontrolni 24h urin treba da se sakupi posle 8–12 nedelja radi procene efikasnosti i modifikovanja u slučaju da se urinarni parametri nisu normalizovali. Jednom kada se postigne normalizacija dovoljne su jednogodišnje evaluacije. Patofiziološki mehanizam nastanka kalcijumskih kalkulusa je složen i raznovrstan i uključuje mali volumen urina, hiperkalcemiju, hiperoksaluriju, hiperurikozuriju, hipocitaturiju i abnormalna pH urina. Hiperkalcemija predstavlja definitivno najčešći metabolički poremećaj koji može da bude rezultat različitih mehanizama.

Cistinurija

Cistinski kalkulusi čine 1% do 3% svih renalnih kalkulusa i 6% do 8% urolitijaze kod dece. Pacijenti sa cistinurijom imaju visoku stopu rekurentne kuluoze i česte urinarne infekcije. Pristup ovim pacijentima počinje identifikacijom cistinskih kalkulusa. Budući da su retki na njih se obično ne posumnja dok se ne analizira sastav. Cistinurija je autosomno recesivno nasledni poremećaj epitelotransporta i odlikuje se ekscesivnim izlučivanjem cistina i dvobaznih aminokiselina, arginina, lizina i ornitina urinom. Uzrokovana je neadekvatnom funkcijom specifičnog transportnog membranskog sistema na četkastoj membrani ćelija pravog dela proksimalnog tubula i ćelija tankog creva. Glavna klinička manifestacija je formiranje urinarnih kalkulusa zbog ograničene rastvorljivosti cistina. Rastvorljivost cistina je pH zavisna. Pri pH 5-7 cistin je relativno nerastvorljiv 250mg (1mmol/l), dok se pri pH 8 rastvorljivost udvostručava. Rastvorljivost zavisi od prisustva drugih jona. Najveća rastvorljivost je u prisustvu CaCl, Mg i NaCl. Na nju utiče i prisustvo makromolekula u urinu. Posle apsorpcije dolazi do razlaganja dva molekula L-cistina u cistein. Dvobazne AK inhibiraju transportni sistem što ima za rezultat ekscesivnu količinu cistina, lizina, ornitina i arginina u urinu u klasičnoj formi. Nasuprot tome, u izolovanoj cistinuriji postoji defekt izolovanog Km-sistema. U normalnoj mukozi jejunuma postoji jedan, zajednički transportni sistem, za cistin i dvobazne AK. U pitanju je aktivan transport i, u zavisnosti od toga da li je defekt delimičan ili potpun, razlikuju se III varijante poremećaja nakon oralnog opterećenja cistinom. Generalno, defekt u intestinalnoj apsorpciji AK ima minimalan klinički značaj.

Genetika i klinička prezentacija

U periodu 92–93. godine otkriven je rBAT gen na 2p21, koji kodira rBAT (renal basic amino transporter) glikoprotein II, natrijum nezavisni transporter za dvobazne AK u S3 (pars recta) proksimalnog tubula bubrega. Ovaj gen kasnije je označen

kao SCL3A1 (SLC solute carrier) u internacionalnoj Genome Database. Do danas je opisano više od 60 različitih mutacija, uglavnom delecija, najčešća je M467T i većina je specifična za populaciju. M467T je daleko najzastupljenija u mediteranskim populacijama. Prevalenca heterozigota je 1 na 20–200 osoba. Homozigotna cistinurija se nalazi kod 1 na 15.000 osoba. Širom sveta, ukupna prevalenca je 1 na 7.000 osoba. Cistinurija je češća kod belaca. Incidenca renalnih kolika kod muškaraca sa cistinurijom je 0,42 prema 0,21 kod žena. Cistinska urolitijaza se može javiti u bilo koje doba od odojčeta do devete decenije, ali najčešće u drugoj i trećoj deceniji života. Najčešći uzrast za prvu epizodu renalne kalkuloze je 22 godine, iako do 22% pacijenata ima kalkulozu u detinjstvu. Ponavljana nefrolitijaza je pravilo. Sedamdeset pet procenata ovih pacijenata imaju bilateralnu kalkulozu. Kalkuloza je obično jedina klinička manifestacija, mada u 10% slučajeva može da bude komplikovana hipertenzijom. Pominju se nizak rast, retinitis pigmentosa, hemofilija, mišićna distrofija i mongolizam retko. Pacijenti sa cistinurijom su u većem riziku za nefrektomiju od onih koji imaju kalcijumske kalkuluse. Postoji visok rizik od bubrežnog oštećenja, srećom ESRD se javlja kod manje od 5% osoba sa cistinurijom. Cistinski kalkulusi mogu da budu solitarni ili multipli i često imaju koraliformni izgled. Dve trećine osoba sa cistinurijom imaju čiste cistinske kalkuluse, jedna trećina ima mešovite sa kalcijum oksalatnim. Hipocitaturija, hiperkalciurija i hiperurikozurija mogu da budu udružene sa cistinurijom.

Dijagnoza

Urin pacijenata sa cistinurijom može da ima miris kao pokvarena jaja, jer je cistin AK koja sadrži sumpor. Najjednostavniji i najrasprostranjeniji screening test je mikroskopski pregled sedimenta urina. Prisustvo tipičnih heksagonalnih ili benzinskih kristala cistina je patognomoničan nalaz. Mikroskopska kristalurija nalazi se kod 26% do 83% pacijenata. Odsustvo kristala cistina ne isključuje dijagnozu. Takođe, nestanak kristala cistina u jutarnjem urinu dobar je pokazatelj efikasnosti preventivnog tretmana. Mogu da postoje izvesne teškoće u proceni u prisustvu tih lekova koji vezuju cistin. Natrijum cijanid-nitroprusid test je brz, jednostavan test za kvalitativno određivanje cistina. Cijanid pretvara cistin u cistein, zatim se vezuje nitroprusid za sulfidni deo molekula i nastaje kraljevsko crvena boja za 2–10 min. Donja granica senzitivnosti testa je 75mg do 125mg cistina/gramu kreatinina. Lažno pozitivni rezultati testa mogu se javiti u homocistinuriji ili acetonuriji, kod osoba koje uzimaju sulfa lekove (ampicilin, N-acetilcistein). Za osobe sa pozitivnim testom može se sprovesti kvantitativno određivanje AK u 24h urinu jonoizmenjivačkom hromatografijom. U cistinuriji je više od 0,8mmol/24 izraženo samo za cistin. Rezultati se najbolje izražavaju po gramima kreatinina. Gornja granica normalnih vrednosti za cistin je 18mg/g kreatinina, za lizin 130mg/g kreatinina, za arginin 16mg/g kreatinina i za ornitin 22mg/g. Funkcionalna

definicija homozigota je da su to one osobe čija ekskrecija je više od 250mg cistina/gramu kreatinina u 24h urinu. Vizualizacione metode obuhvataju: nativni rendgenski snimak abdomena i urotrakta, IVP, spiralni CT bez kontrasta, renalni UZ i, najvažnije, analiza sastava elektronskom mikroskopijom ili difrakcijom X-zracima.

Tretman

Suština prevencije u cistinuriji je hidracija i alkalizacija urina. Ovaj konzervativni tretman predstavlja prvu liniju terapije kod pacijenata bez kalkulusa. Cilj hidracije je da se postigne volumen urina od 3l/dan unosom vode od oko 4–4,5l/dan ili 240ml (čaja vode) svakih 8h, 480ml pre spavanja i bar jednom tokom noći. Može da se koristi mineralna voda, bogata bikarbonatima i siromašna natrijumom (1500 mg HCO₃/L, max 500 mg sodium/L). Pacijenti bi trebalo da upotrebom Nitraznih traka proveravaju spec. težinu urina sa održavanjem ciljnih vrednosti manje od 1,010. Bazni urin sprečava precipitaciju cistinskih kalkulusa i može da pomogne disoluciju. Nivo pH mora da bude 7,5 da bi nastala razgradnja. Pri pH 8 dolazi, međutim, do stvaranja kalcijumskih kalkulusa, zbog čega je neophodno da pacijenti sami kontrolišu pH urina koji treba da bude između 7 i 7,5. Ne preporučuje se više upotreba NaHCO₃. Kalijum citrat je alkalizirajući lek prvog izbora. Tipična doza za odrasle je 60 do 80mmol/d podeljeno u 3–4 doze sa titriranjem do postizanja pH 7–7,5. Metionin je metabolički prekursor cistina i zato su se nametnule ideje o niskoproteinskoj ishrani, ali studije nisu potvrdile uspeh dijete. U slučaju neuspeha konzervativnog tretmana uvode se lekovi koji sadrže tiolnu grupu i nazivaju se helatnim agensima. Još 1987. g. opisan je koristan efekat kaptoprila u cistinuriji. Kaptopril je tiolni ACE-inhibitor prve generacije i pokazano je da stvara tiol-cistein mešovite disulfide, komplekse koji su 200 puta rastvorljiviji od cistina. Naročito se koristi kod pacijenata koji su hipertenzivni. U dozi od 75mg do 100mg smanjuje izlučivanje cistina 70% i 93%. Penicilamin je helatni agens prve generacije koji, sa cistinom, stvara rastvorljivi kompleks (50 puta rastvorljiviji od samog cistina) i tako sprečava formiranje kalkulusa i potencijalno pomaže razgradnju. Postoje tri izomera D, L, i DL, ali samo D izomer ima klinički značaj. Doze od 1–2g/dnevno su efektivne u smanjenju nivoa cistina u urinu do 200mg/g kreatinina. Alfa-merkaptopropionglicin jeste helatni agent druge generacije i ima 30 puta veći kapacitet za disoluciju cistina od penicilamina. Glavna prednost tiola jeste njihova niska toksičnost. Kod pacijenata sa kalkulusom odluka o daljem tretmanu se donosi u konsultaciji sa radiolozima, nefrolozima i urolozima, a mogu se primeniti sl. metode: ekstrakorporalna litotripsija šok talasima, retrogradna endoskopska litotripsija i ekstrakcija, perkutana nefrolitotomija, perkutana nefrostomija sa hemijskom disolucijom i otvorena hirurgija.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo mlađu pacijentkinju sa ponavljanom nefrolitijazom jedinog bregu i rizikom za sve komplikacije takvog stanja kao posledicom retkog specifičnog metaboličkog poremećaja. Prevencija kalkuloze je moguća nakon pravilno postavljene dijagnoze. Zato je važno da se utvrdi uzrok nefrolitijaze.

Tabela. 1 Biohemija i krvna slika

glikemija 4,5	AST 16	Er 4,46
urea 6,8	ALT 13	Hgb 138
kreatinin 63	ALP 44	Hct 0,41
ac. uricum 429... 410	gama GT 20	MCV 90,7
uk. bilirubin 18,8	CRP 0,5	Tr 212
uk. proteini 69	Na 140	Le 4,57
holesterol 6,24	K 5,2	SE
HDL 1,36	Ca 2,50 ... 2,50	
LDL 4,12	Ca ²⁺ 1,21 ... 1,09	
trigliceridi 1,68	PO ₄ 1,10	
	Mg 0,86	

Tabela 2. Urin

bistar	žut	pH 5 (pehametrija)	spec. težina 1,016
sediment	2-3 leukocita	retke ep. ćelije	malo bakterija

Tabela 3. Kvantitativne analize urina

dU 2300 ml		dU 1700 ml
kreatinin 6,58 mmol/l	CCrm 113,88 ml/min	ac. uricum 2424 pmol/l 4120,8 pmol/d
	CCrs 112,76 ml/min	oksalati 0,14 mmol/l 0,24 mmol/d
proteini 0,05 g/l	Proteinurija 0,15g/d	citрати 1,45 mmol/l 2,46 mmol/d
Na ⁺ 67 mmol/l	natriureza 154,1 mmol/d	
K ⁺ 21 mmol/l	kaliureza 48,3 mmol/d	
dU 1000 ml		
Ca ²⁺ 4,33 mmol/l	kalciurija 4,33 mmol/d	
PO ₄ 19,9 mmol/l	fosfaturija 19,9 mmol/d	