

## Case report of a patient with cystinuria

Matej Kemperle, Robert Kordič,  
Rina Rus

### Izvleček

Cistinurija je redka genetska bolezen, za katero je značilno pojavljanje ledvičnih kamnov. Klinično se kaže z ledveno bolečino, vročino ali hematurijo. Če bolezní ne zdravimo, lahko kamni zaprejo odtok urina in ogrozijo ledvico. Diagnozo postavimo na osnovi pozitivne družinske anamneze na cistinurijo, ob prisotnosti značilnih heksagonalnih kristalov cistina v urinu ali če analizirani kamen vsebuje cistin. Začetno zdravljenje cistinurije je konzervativno in vključuje povečanje vnosa tekočine, omejen vnos natrija in beljakovin ter alkalizacijo urina. Cistinurijo dodatno zdravimo z zdravili, ki vsebujejo sulfhidrilne skupine (npr. tiopronin, D-penicilamin). Redko je potreben urološki poseg.

V prispevku predstavljamo primer 16-letnega mladostnika s cistinurijo zaradi heterozigotne mutacije obeh alelov gena *SLC3A1* ter diagnostične in terapevtske postopke s pregledom literature.

**Ključne besede:** cistinurija, ledvični kamni, diagnoza, zdravljenje.

### Abstract

Cystinuria is a rare genetic disease characterised by the appearance of kidney stones. Clinically, it is manifested by renal pain, fever or haematuria. In untreated patients, stones may cause urinary tract obstruction and endanger the kidney. The diagnosis is made by a positive family history of cystinuria, if pathognomonic hexagonal crystals of cystine are identified in the urine, or if the analysed stone contains cystine. The initial treatment for cystinuria consists of conservative measures such as increasing fluid intake, limiting sodium and protein intake and urine alkalinisation. In addition, medicines containing sulphhydryl groups (e.g. tiopronin, D-penicillamine) are used. Urological surgery is rarely required.

This article presents the case of a 16-year-old adolescent with cystine stones due to a heterozygous mutation on both alleles of the *SLC3A1* gene as well as the diagnostic and therapeutic procedures with a review of the literature.

**Key words:** cystinuria; kidney stones; diagnosis; therapy.

## Izhodišča

Ledvični kamni se pri otrocih pojavljajo zelo redko. Tveganje njihovega nastanka je 0,93 % pri deklicah in 0,61 % pri dečkih (1). Najpogosteje so posledica povišane koncentracije kalcija, oksalata ali fosforja v urinu. Cistinurija je genetski vzrok ledvičnih kamnov in s pojavnostjo 1/7000 rojstev (2) predstavlja 5 % vseh ledvičnih kamnov v otroštvu (3). Klinično se navadno izrazi v otroštvu ali mladostništvu, včasih šele v kasnejšem obdobju (4–6).

Cistinurijo moramo razlikovati od cistinoze, za katero je značilno znotrajcelično kopičenje cistina, ki vodi do Fanconijevega sindroma in napredujoče odpovedi ledvic. Pri bolniku s cistinurijo je okvarjen prenos cistina v ledvicah. Cistin je homodimer aminokislinske cistein. Zaradi okvarjenega prenosa cistina v ledvicah pride do zmanjšane proksimalne tubulne reabsorpcije filtriranega cistina, kar povzroči povečano izločanje cistina v urinu in nastanek cistinskih ledvičnih kamnov (7).

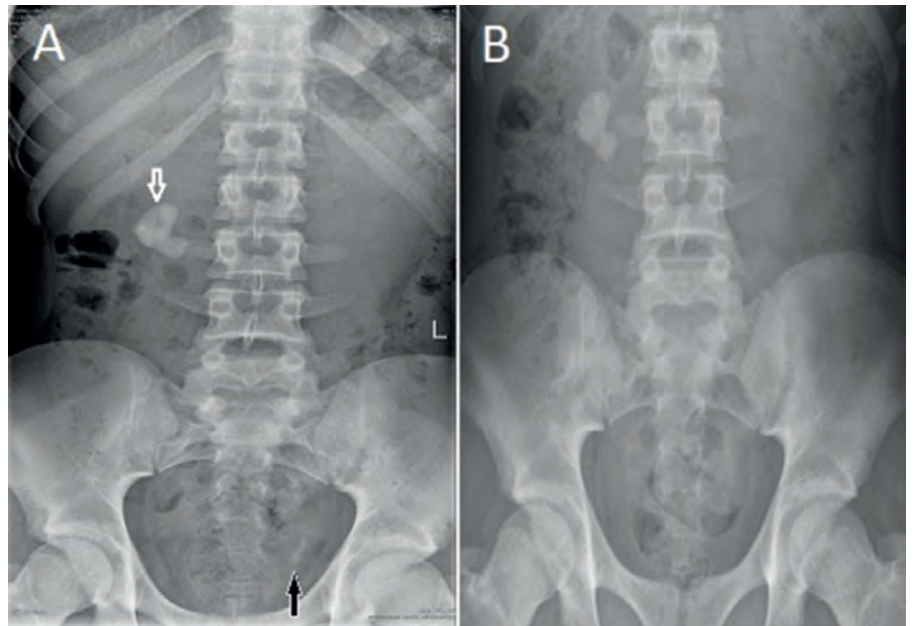
Čeprav so cistinski kamni običajno diskretni, moramo posumiti na cistinurijo pri bolniku s koralnim kamnom, ki izpolnjuje večji del votlega sistema ledvice in lahko povzroči zaporo v odtoku urina ter zahteva kirurško obravnavo (5,8).

Za postavitev diagnoze mora bolnik z ledvičnimi kamni izpolnjevati enega ali več meril, kot so pozitivna družinska anamneza na cistinurijo, najdba heksagonalnih kristalov cistina v urinu in/ali pozitivna analiza kamna na cistin (9).

V prispevku predstavljamo klinični primer 16-letnega mladostnika, pri katerem smo z genetsko analizo dokazali cistinurijo, ki je redek vzrok ledvičnih kamnov.

## Prizkaz primera

16-letnega fanta so v septembru 2016 napotili na Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo v Lju-



**SLIKA 1. A.** PREGLEDNA RENTGENSKA SLIKA SEČIL PRED OPRAVLJENO LITOTRIPSIIJO. NA DESNI STRANI PODKVASTE LEDVICE JE VELIK KORALNI KAMEN, KI IZPOLNJUJE LEDVIČNI MEH IN PRIPADAJOČE ČAŠICE (BELA PUŠČICA). V POTEKU LEVEGA SEČEVODA V MALI MEDENICI SO VIDNI SLABO RADIOLUCENTNI KAMNI (ČRNA PUŠČICA), KI SO PRI BOLNIKU POVZROČILO ZAPORO V ODTOKU URINA.

**B.** PREGLEDNA RENTGENSKA SLIKA SEČIL PO OPRAVLJENI LITOTRIPSIIJI NA LEVI STRANI. KAMNOV V MALI MEDENICI NI VEČ VIDETI.

**FIGURE 1. A.** X-RAY OF THE URINARY TRACT BEFORE LITHOTRIPSY. A LARGE CORAL STONE IS SEEN ON THE RIGHT SIDE OF THE HORSESHOE KIDNEY THAT FILLS THE PYELON AND ASSOCIATED CALYCES (WHITE ARROW). IN THE COURSE OF THE LEFT URETER IN THE TRUE PELVIS, POORLY RADIO- LUCENT STONES CAN BE SEEN (BLACK ARROW), WHICH CAUSED OBSTRUCTION TO THE PATIENT'S URINE OUTFLOW.

**B:** X-RAY OF THE URINARY TRACT AFTER LEFT-SIDED LITHOTRIPSY. STONES ARE NO LONGER VIS- IBLE IN THE TRUE PELVIS.

bljani zaradi ultrazvočno ugotovljenih kamnov v ledvičnem mehu desne ledvice in znakov zapore levega sečevoda na področju križanja sečevoda z iliakalnim žiljem. Zaradi prve epizode krčevitih bolečin na levi strani trebuha, ki so se pojavile en mesec pred ambulantnim pregledom, so opravili ultrazvočni pregled (UZ). Takrat je bolnik navajal tudi bolečine ob koncu mikcije. Urin je bil bister z minimalno eritrociturijo in levkociturijo (v sedimentu 4–10 eritrocitov in 6–10 levkocitov), cistinskih kristalov niso opisovali. Tudi okužbe sečil niso dokazali. Povišane telesne temperature ni imel.

V družini se babica po materini strani vodi pri nefrologu zaradi težav z ledvicami in povišanimi vrednostmi kreatinina. Bolnik je bil pred omenjenim

dogodkom brez zdravstvenih težav. V zgodnjem otroštvu je imel operacijo nespuščenega moda levo.

Kontrolni UZ trebuha je pokazal podkvasto ledvico. Desni del podkvaste ledvice je imel stanjšano parenhimsko plast do 5 mm ter razširjen in razobličen pielokalicelani sistem, v katerem so bili do 25 mm veliki kamni. Levi del je imel primerno debel parenhim ter razširjen ledvični meh do 27 mm. Do križanja z iliakalnim žiljem je bil viden tudi do 8 mm širok levi sečevod. Pregledna rentgenska slika sečil je potrdila prisotnost ledvičnih kamnov desno ob hrbtenici, na ravni tretjega lumbalnega vretenca in levo v mali medenici (Slika 1A). Dinamična scintigrafija ledvic z merkaptacetiltriglicinom (MAG 3) je pokazala pomembno odtočno

motnjo iz levega dela podkvaste ledvice, ki se po dajanju diuretika ni izboljšala. Relativni funkcijski delež levo je bil 55 %. Zaradi motnje v odtoku urina smo napravili ureterorenoskopijo z lasersko litotripsijo kamnov v končnem delu levega sečevoda. Zaradi zelo težavnega drobljenja smo postavili sum na cistinske kamne. Kamna nismo poslali na analizo. Na kontrolni pregledni rentgenski sliki sečil kamnov levo ni bilo več videti (Slika 1B).

Po opravljenem posegu smo napravili tudi računalniško tomografijo (CT) trebuha, ki je potrdila izrazito stanjšanje parenhima desnega dela ledvice in 2,5 cm velik koralni kamen v ledvičnem mehu iste ledvice. Levi sečevod po litotripsiji ni bil več razširjen.

Za opredelitev vzroka nastanka ledvičnih kamnov, pri katerih smo glede na klinično sliko in izgled postavil sum na cistinurijo, je bil bolnik napoten v nefrološko ambulantno Pediatrične klinike v Ljubljani, kjer v kliničnem statusu nismo ugotavljali odstopanj od normalnega stanja. V laboratorijskih izvidih je izstopala povišana vrednost kreatinina (120  $\mu\text{mol/l}$ , normalno 44–97  $\mu\text{mol/l}$ ). Vrednost sečnine je bila visoko normalna (6,5  $\text{mmol/l}$ , normalno 2,8–7,5  $\text{mmol/l}$ ). Ugotovljena je bila kronična ledvična bolezen 2. stopnje (endogeni klirens kreatinina (EKK) je bil znižan na 72  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ , normalno 78–120  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ). V 24-urnem urinu sta bili potrjeni pomembno povišana vrednost cistina (0,83  $\text{mmol/dan}$ , normalno do 0,13  $\text{mmol/dan}$ ) in hipocitaturija (0,91  $\text{mmol/dan}$ , normalno 1,68–6,45  $\text{mmol/dan}$ ). Kontrolna dinamična scintigrafija ledvic z MAG 3 po operativnem posegu je pokazala zmanjšan relativni funkcijski delež desnega zgornjega pola podkvaste ledvice (21 %) brez znakov zapore v odtoku urina iz ledvic. Funkcionalna magnetna resonanca sečil (fMRU) je pokazala močno stanjšani parenhim večjega dela ledvice (večinoma 2 mm) v obsegu 30 % parenhima celotne ledvice. Razširjene čašice zgornje in srednje tretjine je izpolnje-

val večji konkrement (21 mm x 21 mm x 30 mm), v spodnjih ledvičnih čašicah pa je bil viden manjši konkrement velikosti 5 mm. Znakov zapore v odtoku urina ni bilo. Levi del podkvaste ledvice je bil strukturno normalen z ohranjeno parenhimsko plastjo in brez razširitve votlega sistema (Slika 2).

Cistinurijo smo dokončno potrdili z genetsko analizo in potrdili dve heterozigotni mutaciji v genu *SLC3A1* (c.1093C>T in c.1400T>C), dokazno povezani s pojavom cistinurije, ki se deduje avtosomno recesivno.

Bolniku smo svetovali smo, naj dnevno popije vsaj 3 litre tekočine, omeji sol v prehrani na 2–3 g na dan in uživa hrano z nižjo vsebnostjo beljakovin ter uvedli kalijev citrat 3-krat 0,5 tablete na dan. Ker se ob omenjenih ukrepih vrednost cistina v 24-urnem urinu ni znižala, smo dodatno uvedli tiopronin v odmerku 3 x 250 mg na dan, ki je učinkovito zmanjšal izločanje cistina v dnevnom urinu (na 0,6  $\text{mmol/dan}$ ). Vseskozi smo opazovali stabilno višje vrednosti dušičnih retentov (sečnina 6–9  $\text{mmol/l}$ , kreatinin 115–135  $\mu\text{mol/l}$ ) in znižano vrednost EKK (48–66  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ). Ob zdravljenju je bila vrednost pH urina ves čas  $\geq 7,5$ , proteinurije ni bilo. Po kirurški odstranitvi kamnov bolnik ponovnih napadov ledvičnih kolik ni imel. Na kontrolnih UZ ledvic je bil ves čas videti tanjši parenhim desnega dela podkvaste ledvice brez sprememb v rasti ledvičnih kamnov in brez morebitnih znakov zapore v odtoku urina. Levi del ledvice je bil ultrazvočno normalen brez pojava novih kamnov in brez razširitve votlega sistema. Po štirih mesecih zdravljenja s tioproninom je bolnik opazil otekline nog in rok. Ker se je telesna teža v nekaj tednih povečala za 13 kilogramov, je tiopronin prenehal jemati. Deseti dan po ukinitvi tiopronina so težave izzvenele. Ker je cistin v urinu po ukinitvi zdravljenja pričel ponovno naraščati, smo ponovno uvedli tiopronin v enakem odmerku. Ob tem se je koncentracija cistina v urinu znižala, bolečine ledveno pa so izzvenele.

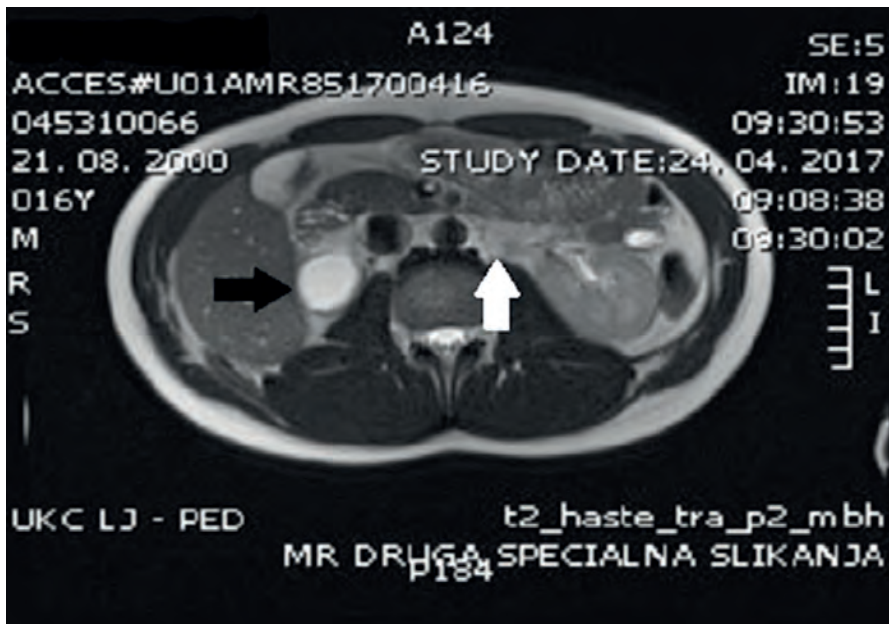
Pomembnega porasta telesne teže ali oteklin ob ambulantnih pregledih nismo beležili. Vrednost krvnega tlaka je bila primerna.

## Razpravljanje

Cistinurija je redka dedna bolezen, za katero je značilno pojavljanje ledvičnih kamnov. Tipični simptomi se navadno pojavijo med 2. in 40. letom starosti, povprečno med 12. in 15. letom (10). Pri našem bolniku smo cistinske kamne odkrili v starosti 16 let, po prvem napadu ledvičnih kolik.

Cistinurija je posledica mutacij v genih *SLC3A1* in *SLC7A9*, njuni beljakovinski produkti pa se med seboj povezujejo v apikalni membrani proksimalnega tubula ledvic in v črevesu. Gen *SLC3A1* kodira beljakovino rBAT, ki je potrebna za normalen prenos aminokislinskega prenašalca na ustrezno mesto v apikalni membrani prizadetega epitela. Ko je mutirana, ne zmore premestiti prenašalca aminokislin na pravo mesto, s čimer povzroči okvaro cistinskega in dibazičnega prenosa aminokislin. Homozigotno ali sestavljeno heterozigotno mutacijo na tem genu opredelimo kot cistinurijo tipa A. V večini primerov imajo bolniki s cistinurijo tipa A starše z normalnim izločanjem cistina v urinu.

Gen *SLC7A9* kodira prenašalca aminokislin bAT. Okvarjena beljakovina ne opravlja normalne reabsorpcije aminokislin. Homozigotna ali sestavljena heterozigotna mutacija v tem genu je opredeljena kot cistinurija tipa B. V večini primerov imajo starši bolnika s cistinurijo tipa B povišano koncentracijo cistina v urinu, redko tudi cistinske kamne. Ker imajo starši bolnikov s cistinurijo tipa B povišane ravni cistina v urinu, ta genotip obravnavamo kot avtosomno dominanten z nepopolno penetranco za ledvične kamne. Heterozigot lahko tvori ledvične kamne ob nizkem volumnu urina ali visokem vnosu živalskih beljakovin. Bolnik lahko podeduje mutacije v obeh genih, a



SLIKA 2. FUNKCIONALNA MAGNETNA REZONANCA SEČIL. V DESNEM DELU PODKVASTE LEDVICE VIDIMO VELIK KORALNI KAMEN Z MOČNO ZMANJŠANIM OKOLNIM PARENHIMOM (ČRNA PUŠČICA). LEVI DEL PODKVASTE LEDVICE IMA PRIMEREN PARENHIM BREZ RAZŠIRITVE VOTLEGA SISTEMA. OBE STRANI POVEZUJE PARENHIMSKI MOST (BELA PUŠČICA).

FIGURE 2. FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE URINARY TRACT. A LARGE CORAL STONE WITH SEVERE THINNING OF THE SURROUNDING PARENCHYMA CAN BE SEEN ON THE RIGHT SIDE OF THE HORSESHOE KIDNEY (BLACK ARROW). THE LEFT PART OF THE HORSESHOE KIDNEY HAS A NORMAL RENAL PARENCHYMAL THICKNESS, WITHOUT URINARY TRACT DILATATION. BOTH SIDES ARE CONNECTED BY A PARENCHYMAL BRIDGE (WHITE ARROW).

kamnov ne bo tvoril, če ne bodo mutacije prisotne v obeh kopijah vsaj enega od omenjenih dveh genov. Kljub temu v nekaterih raziskavah ugotavljajo, da lahko mutacija v enem alelu *SLC3A1* ali *SLC7A9* zadošča za tvorbo cistinskih kamnov (5)+. Rutinskega genetskega testiranja pri bolnikih s potrjenimi cistinskimi kamni in njihovih družinskih članih navadno ne izvajamo, saj do sedaj niso povezave med genotipom in fenotipskimi značilnostmi niso dokazali pa tudi načini zdravljenja niso vezani na posebne genotipe cistinurije (4,11,12). Ker v družini nihče ni imel ledvičnih kamnov, smo pri našem bolniku in njegovih starših opravili genetsko analizo, s katero smo potrdili dve heterozigotni mutaciji, po eno na vsakem izmed alelov v genu *SLC3A1*. Bolnik je sestavljen heterozigot, bolezen pa lahko klasificiramo kot cistinurijo tipa A. Sprememba *c.1093C>T* je bila podedovana maternalno, mutacija *c.1400T>C* pa paternalno. Obe mutaciji sta že bili opisani pri bolnikih s cistinurijo in se dedujeta avtosomno recesivno.

Cistinske kamne lahko dobro prikažemo z ultrazvočnim pregledom (UZ) in računalniško tomografijo (CT). UZ nekoliko slabše prikaže manjše kamne (13). Pregledno rentgensko slikanje sečil cistinske kamne običajno zaznava slabše, saj so manj radiopačni kot kalcijevi kamni (12). Kljub temu pa v primeru akutne obravnave ledvičnih kolik pri bolniku brez znane cistinurije preiskavo rutinsko uporabljamo zaradi hitre dostopnosti in manjše odvisnosti od preiskovalca v primerjavi z UZ. Pri našem bolniku smo kamne diagnosticirali z UZ in s preglednim rentgenskim slikanjem sečil, njihovo umeščenost pa natančneje opredelili s CT. Možnost zapore v odtoku urina sta zelo dobro prikazali dinamična scintigrafija ledvic z MAG 3 in fMRU. fMRU je v zadnjem času pridobila na veljavi kot uporabna preiskava za oceno delovanja ledvic, zapore v odtoku urina in nastanka brazgotin v ledvičnem parenhimu brez ionizirajočega sevanja. Slabosti sta dolgotrajnost preiskave in potreba po sedaciji oz. anesteziji pri nesodelujočih otrocih (14).

Bolniki s cistinjskimi kamni imajo v primerjavi z ostalimi bolniki z ledvičnimi kamni nižjo vrednost EKK in ob sami najdbi kamnov pogosteje prisotno kronično ledvično bolezen, ki redko vodi tudi do končne ledvične odpovedi. Pri bolnikih je znižana glomerulna filtracija običajno posledica znotrajtubulne zapore pretoka s kristali cistina (15,16). Naš bolnik je imel ob odkritju cistinjskih kamnov že kronično ledvično bolezen 2. stopnje z bolj izrazito prizadetostjo ledvičnega parenhima desnega dela podkvaste ledvice. Med spremljanjem in zdravljenjem se stadij kronične ledvične bolezni pri bolniku ni spremenil.

Pri bolnikih s potrjenimi cistinjskimi kamni na 6 mesecev testiramo kvantitativno izločanje cistina v 24-urnem urinu, kar omogoča izbiro najbolj ustreznega zdravljenja (9). Normalna količina izločenega cistina je 0,13 mmol/dan (30 mg/dan), bolniki s cistinurijo pa običajno izločajo več kot 1,7 mmol/dan (400 mg/dan), nekateri celo 15 mmol/dan (3600 mg/dan) (17).

Cilj zdravljenja je ohranjanje koncentracije cistina v urinu pod mejo topnosti. Topnost cistina v urinu je odvisna od vrednosti pH in je višja v alkalnem območju pH (17,18). Pri vrednosti pH 7 ali več je topnost cistina približno 1 mmol/l (243 mg/l), saj se pri tej koncentraciji pri večini bolnikov cistinjski kristali ne tvorijo. Čeprav idealna nasičenost urina ni opredeljena, je ciljna koncentracija cistina v 24-urnem vzorcu urina 0,6 mmol/l. To omogoča nihanje koncentracije preko dneva, vključno z neizogibnim povečanjem koncentracije preko noči, ko je količina seča manjša. Z doseganjem te stopnje cistinjske koncentracije lahko preprečimo nastanek novih kamnov in povzročimo raztapljanje že obstoječih (9,10,17). Pri našem bolniku je bila vrednost pH urina vedno v želenem območju, koncentracija cistina v dnevnem urinu pa ni preseгла 0,7 mmol/l. Pri sorojencih bolnikov z dokazano cistinurijo moramo izključi-

ti povečano izločanje cistina v urinu (9). Naš bolnik ima mlajšega brata, pri katerem smo bolezen izključili.

Začetno zdravljenje cistinurije vključuje konzervativne ukrepe. Nasičenost urina s cistinom lahko zmanjšamo s povečanjem vnosa tekočine (zmanjša koncentracijo cistina v urinu), z omejevanjem vnosa natrija in beljakovin (zmanjša izločanje cistina v urinu) ter alkalizacijo urina, npr. s kalijevim citratom (poveča topnost cistina). Ti trije konzervativni ukrepi se dopolnjujejo in jih moramo spodbujati pri vseh bolnikih s cistinurijo (2). Naš bolnik je glede na vrednost pH in količino izločenega dnevnega urina upošteval ukrepe glede zadostnega vnosa tekočine ter alkalizacije urina. Ker se količina izločenega cistina v urinu kljub omenjenim ukrepom ni ustrezno zmanjšala, smo svetovali tudi specifično zdravljenje.

Bolnikom, pri katerih konzervativni ukrepi niso uspešni oz. so nanje odporni, lahko v zdravljenje uvedemo zdravila, ki vsebujejo sulfhidrilne skupine (npr. Tiopronin, D-penicilamin). Ti reducirajo disulfidno vez v homodimeru cistina in tako nastanejo mešani zdravilno-cisteinski disulfidi, ki so bolj topni kot homodimer cistin. Bolnike običajno pričnemo zdraviti s tioproninom, ker se pri zdravljenju s D-penicilaminom relativno pogosto pojavijo pomembni neželeni učinki, kot so izguba vonja in okusa, proteinurija, nefrotski sindrom, anemija in levkopenija (17,19). Zdravljenje s tioproninom v skupnem odmerku 400–1200 mg/dan v treh deljenih odmerkih zmanjša izločanje cistina in pojav kamnov pri celo 70 % bolnikov (20,21). Pojavnost neželenih učinkov lahko zmanjšamo s postopnim povečevanjem odmerka (sprva 200–300 mg trikrat na dan), kar so dokazali pri otrocih s cistinurijo (22). Tudi pri zdravljenju s tioproninom se lahko pojavijo neželeni pojavi, kot so povišana telesna temperatura, izpuščaji, nenormalen okus, vnetje sklepov, otekline, levkopenija, aplastična anemija, hepatotoksičnost in pomanjkanje piridoksina (vitamina

B6). Bolniki lahko razvijejo tudi protei-nurijo (navadno zaradi membranskega glomerulonefritisa, redkeje glomerulonefritisa s polmeseci), običajno v prvih 6–12 mesecih zdravljenja (19).

Naš bolnik je poročal o pojavu oteklin udov in o porastu telesne teže. Glede na anamnestične podatke so bile težave morda posledica proteinurije oz. nefrotskega sindroma, ki je možen neželen učinek zdravljenja s tioproninom. Sicer proteinurije ob pregledih nikoli nismo dokazali.

Cistinjski kamni so lahko zelo veliki in razvejani, lahko v obliki jelenovega rogova, (koralni kamni), ter zaradi velikosti povzročijo zaporo v odtoku urina, ki zahteva urološko obravnavo (23). Enakomerna kristalna struktura cistina povzroča relativno odpornost cistinjskega kamna na drobljenje z zunajtelesnimi udarnimi valovi (2), zato je ta način običajno primeren za kamne, manjše od 1,5 cm (23). Uporabljamo lahko tudi ureterorenoskopsko drobljenje z laserjem (24), ki smo ga opravili pri našem bolniku ob akutni zapori levega sečevoda s kamnom. Perkutana nefrolitotomija z ultrazvočno ali lasersko litotripsijo je priporočljiv postopek za drobljenje večjih kamnov v ledvici ali zgornjem delu sečevoda (23,24).

Pri bolnikih s cistinurijo redko pride tudi do končne ledvične odpovedi. Pri teh bolnikih se po presaditvi ledvice kamni v presajeni ledvici ne pojavljajo, saj ima nova ledvica normalen cistinjski transport (25). Bolniki s cistinurijo lahko tvorijo tudi kalcijeve oksalatne kamne, kalcijeve fosfatne kamne ali uratne kamne, saj imajo številni bolniki tudi hiperkalcemijo, hiperurikozurijo ali hipocitraturo (26). Naš bolnik ima poleg cistinurije tudi hipocitraturo.

Ker nekatere genske mutacije povzročijo napačno zvijanje beljakovin, bo v prihodnosti morda prišlo v poštev zdravljenje s šaperoni (molekulskimi spremljevalci) (27). Sintetični inhibitorji rasti cistinjskih kristalov bodo v prihodnje morda lahko upočasnili ali preprečili rast cistinjskih kamnov (28).

## Zaključek

Cistinurija je zelo redek vzrok nastanka ledvičnih kamnov pri otrocih in mladostnikih. Deduje se avtosomno recesivno. Najpogostejši klinični znak so bolečine ledveno. Primerna metoda za ugotavljanje ledvičnih kamnov je ultrazvočni pregled trebuha in sečil. Natančneje stanje ocenimo z računalniško tomografijo (CT) in fMRU. S fMRU lahko tudi ocenimo motnje v odtoku urina iz ledvic. Pomembno je redno spremljanje koncentracije cistina v urinu, ki omogoča, da ustrezno prilagajamo zdravljenje. Pomembni ukrepi za zdravljenje cistinskih kamnov so zadosten vnos tekočine, alkaliziranje urina in manj slana prehrana. V določenih primerih pride v poštev tudi zdravljenje s tioproninom, ki izboljša topnost cistinskih kamnov v urinu. Pri bolnikih s cistinurijo pogosteje kot pri bolnikih z drugimi vrstami ledvičnih kamnov pride do kronične ledvične bolezni s pomembno znižano ledvično funkcijo.

## Literatura:

1. Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 7.
2. Chillarón J, Font-Llitjós M, Fort J, Zorzano A, Goldfarb DS, Nunes V, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 424–34.
3. Stapleton FB. Childhood stones. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 1001.
4. Strologo LD, Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2547–53.
5. Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, Tabakserit A, Edwards N, Hartley A, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1235–45.
6. Lambert EH, Asplin JR, Herrell SD, Miller NL. Analysis of 24-hour urine parameters as it relates to age of onset of cystine stone formation. *J Endourol* 2010; 24(7): 1179–82.
7. Goodyer P. The molecular basis of cystinuria. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98: e46.
8. Cranidis AI, Karayannis AA, Delakas DS, Livadass CE, Anezinis PE. Cystine stones: The efficacy of percutaneous and shock wave lithotripsy. *Urol Int* 1996; 56: 180–3.
9. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/cystine-stones>
10. Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimios DG. Management of cystinuria. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 347.
11. Chesney RW. Mutational analysis of patients with cystinuria detected by a genetic screening network: Powerful tools in understanding the several forms of the disorder. *Kidney Int* 1998; 54: 279–80.
12. Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJS. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century?. *Urolithiasis* 2016; 44(1): 65–76.
13. Roberson NP, Dillman JR, O'Hara SM, DeFoor WR, Reddy PP, Giordano RM, et al. Comparison of ultrasound versus computed tomography for the detection of kidney stones in the pediatric population: a clinical effectiveness study. *Pediatr Radiol* 2018; 48(7): 962–2.
14. Chua ME, Ming JM, Farhat WA. Magnetic resonance urography in the pediatric population: a clinical perspective. *Pediatr Radiol* 2016; 46(6): 792.
15. Worcester EM, Parks JH, Evan AP, Coe FL. Renal function in patients with nephrolithiasis. *J Urol* 2006; 176: 600–3.
16. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, Tostivint I, Bataille P, Bridoux F, et al. CKD and its risk factors among patients with cystinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(5): 842–51.
17. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327(16): 1141–52.
18. Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol* 2000; 164(5): 1484.
19. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 343–8.
20. Lindell Å, Denneberg T, Hellgren E, Jeppsson JO, Tiselius HG. Clinical course and cystine stone formation during tiopronin treatment. *Urol Res* 1995; 23: 111–7.
21. Goldfarb DS, Coe FL, Asplin JR. Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria. *Kidney Int* 2006; 69(6): 1041–7.
22. DeBerardinis RJ, Coughlin CR, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008; 180(6): 2620–3.
23. Kachel TA, Vijan SR, Dretler SP. Endourological experience with cystine calculi and a treatment algorithm. *J Urol* 1991; 145: 25–8.
24. Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(4): 968.
25. Tuso P, Barnett M, Yasunaga C, Nortman D. Cystinuria and renal transplantation. *Nephron* 1993; 63: 478.
26. Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol* 1989; 141: 819–21.
27. Chaudhuri TK, Paul S. Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. *FEBS J* 2006; 273(7): 1331–49.
28. Rimer JD, An Z, Zhu Z, Lee MH, Goldfarb DS, Wesson JA, et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science* 2010; 330: 337.

### Matej Kemperle, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo,  
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

### asist. Robert Kordič, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

### doc. dr. Rina Rus, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za nefrologijo,  
Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana,  
Slovenija

prispelo / *received*: 6. 11. 2019  
sprejeto / *accepted*: 16. 12. 2019

Kemperle M, Kordič R, Rus R. Klinični primer bolnika s cistinurijo. *Slov Pediatr* 2020; 27(1): 20–25. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2020-1-04>.