

Recidivující infekce močových cest a cystinurie

MUDr. Zuzana Vyoralová¹, MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., EuSpLM^{2,3}

¹Dětské oddělení a nefrologická ambulance, KNTB Zlín, a. s.

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

³Katedra biomedicínských oborů, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita v Ostravě

Kazuistika prezentuje případ 14leté pacientky s cystinovou litiázou. Ve věku 8 měsíců měla první febrilní močovou infekci. Dále již byla klinicky bez obtíží, ale opakovaně byla zachycena pyurie a signifikantní bakteriurie. Pro tyto nálezy byla léčena antibiotiky. Vzhledem k absenci klinických potíží rodiče odmítali došetření pacientky. Diagnóza byla stanovena ve věku 12 let nálezem cystinových krystalů v močovém sedimentu, následně byla prokázána cystinurie s nefrolitiázou. Po chirurgické intervenci pokračuje dietní a medikamentózní léčba, při které je pacientka bez pyurie a bakteriurie.

Klíčová slova: urolitiáza, cystinurie, cystinová urolitiáza, aminoacidurie.

Recurrent urinary tract infections and cystinuria

We present a case of a 14-year-old female patient with cystine lithiasis. At the age of 8 months she had her first febrile urinary infection. Furthermore, she had no clinical signs of infection, but pyuria and significant bacteriuria were repeatedly detected. She was treated with antibiotics for these findings. In the absence of clinical difficulties parents refused further investigation of the patient. The diagnosis was made at the age of 12 by cystine crystals in the urine sediment, followed by evidence of cystinuria with nephrolithiasis. After the surgical intervention, dietary and medical treatment continues, with the patient free from pyuria and bacteriuria.

Key words: urolithiasis, cystinuria, cystine urolithiasis, aminoaciduria.

Úvod

Cystinurie je nejčastější aminoacidurie. Jedná se o poruchu transportu cystinu a dibazických aminokyselin (arginin, ornitin, lysin) v ledvinných tubulech a ve střevě. Jde o autozomálně recesivně dědičnou poruchu, důvodem je mutace genů SLC3A1 (typ A) anebo SLC7A9 (typ B). Důsledkem poruchy reabsorpce aminokyselin je vysoká exkrece cystinu do moči, který je téměř nerozpustný při normálním pH moči. Vysoká koncentrace cystinu v moči vede ke vzniku cystinových krystalů a následně k tvorbě cystinových konkrementů. Někteří pacienti nemusí mít žádné potíže, jiní mají obtíže související s tvorbou konkrementů již od raného dětství. Terapie a zároveň prevence vzniku cystinových konkrementů je založena na dietních opatřeních, vysokém příjmu tekutin a alkalizaci mo-

či s cílem dosáhnout pH moči nad 7,5. Selže-li tato standardní terapie, je nutná farmakoterapie, která mění nerozpustný čistý cystin na dobře rozpustný disulfid. Již existující konkrementy je nutno odstranit kompletně. Extrakorporální litotryse (ESWL) je většinou málo účinná, vzhledem k tvrdosti cystinových konkrementů. K odstranění konkrementů se preferují miniinvasivní urologické techniky.

Kazuistika

Dívka narozená v roce 2005, z II. fyziologické gravidity, porod v termínu, PH 3650 g, poporodní adaptace bez komplikací, psychomotorický vývoj v normě. V únoru 2006 (věk 8 měsíců) byla léčena pro první febrilní ataku infekce močových cest (IMC). V roce 2007 byla léčena opakovaně pro asymptomatickou pyurii a bakteriurii

antibiotiky (ATB). Vždy bylo dosaženo sterility moče, ale kontrolní moč po vysazení ATB byla opět s leukocyturií a bakteriurií. Ultrazvukové (UZ) nálezy na ledvinách byly bez patologie. Vzhledem k dobrému klinickému stavu rodiče další vyšetření odmítli a do nefrologické ambulance s dívkou již nepřišli. Moč byla průběžně kontrolována u obvodního pediatra, trvala leukocyturie i bakteriurie. V moči opakovaně *Proteus* nebo *Enterokok*. Příležitostně byla léčená při respiračních infekcích antibiotiky dle citlivosti z poslední kultivace moči. V roce 2013 bylo opět provedeno UZ vyšetření ledvin s normálním nálezem, ale nadále trvala leukocyturie a bakteriurie. Rodiče odmítli provedení neinvazivního urodynamického vyšetření a k další plánované kontrole opět nepřišli.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Vyoralová, z.vyoralova@bnzlin.cz
Dětské oddělení a nefrologická ambulance, KNTB Zlín, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(4): 186–190
Článek přijat redakcí: 24. 3. 2019
Článek přijat k publikaci: 14. 6. 2019

Obr. 1. RTG nativ odliťková lithiáza vyplňující tři kalichy



Obr. 2. IVU: LL vylučuje včas, PL s patrnou páňvičkou, ale bez jasného zobrazení středního a horního kalichu, ureter se nezobrazuje vpravo ani po 20 min.



V listopadu 2017 prodělala dívka angínu a při kontrole ranní moči byly v močovém sedimentu nalezeny krystaly cystinu. Rodiče souhlasili s vyšetřením za hospitalizace.

Klinicky byla dívka nadále bez potíží – afebrilní, bez bolestí břicha, bez lumbalgie, bez dysurie.

Objektivní nález byl bez patologie, krevní tlak v normě, iontogram, parathormon a vitamin D3 v normě, kreatinin 66 $\mu\text{mol/l}$. V močovém sedimentu leukocyty $12 \times 10^6/\text{l}$, kontrolní $745 \times 10^6/\text{l}$. Kultivačně v moči prokázán *Proteus mirabilis* 10^4 bakterií/ml, kontrolní $> 10^5$, rezistentní pouze na nitrofurantoin. Sbírání moči byla bez proteinurie, bez hyperkalciurie. Doplnujeme vyšetření vrozených metabolických vad s výsledkem – zvýšená exkrece COLA aminokyselin (Cystin 303 mmol/mol kreatininu (norma 0–20),

Ornitin 234 mmol/mol kreatininu (norma 0), Lysin 617 mmol/mol kreatininu (norma < 60), Arginin 292 mmol/mol kreatininu (norma < 10)).

Při UZ vyšetření ledvin byla zachycena mnohočetná lithiáza v oblasti horního pólu pravé ledviny. Další zobrazovací vyšetření potvrzují rozsáhlou urolitiázu – RTG nativ břicha (obrázek 1), IVU (obrázek 2). Před operačním zákrokem doplňujeme na žádost urologů ještě low dose CT ledvin (obrázky 3, 4).

Před intervenční léčbou lithiázy byla zahájena režimová opatření s hyperhydratací – příjem tekutin kolem 2–3 litrů denně, pití před spánkem a v noci. Dívka omezila solení, snížila příjem živočišných bílkovin. Byla zahájena medikamentózní léčba – podávání Kalium citrátu 3×500 mg s navýšením dle pH moče na 3×1 g. Dále užívá Celaskon v dávce 250 mg denně. Došlo ke snížení koncentrace cystinu v ranní moči z 303 na 154 mmol/mol kreatininu (norma < 20).

V dubnu 2018 byla ureterorenoskopicky odstraněna větší část lithiázy a byl zaveden DJ stent. V květnu 2018 provedena II. doba ureterorenoskopie s kompletním odstraněním lithiázy a vytažením stentu.

Rok po zákroku je dívka bez obtíží, USG opakovaně bez lithiázy, bez dilatace kalichopánvičkového systému. Funkce ledvin jsou v normě (s-kreatinin 62 $\mu\text{mol/l}$, s-cystatin C 0,91 mg/l). Močový sediment a kultivace moči bez patologie. Rozbor konkrementu prokázal smíšený konkrement tvořený ze 70 % cystinem a z 30 % fosforečnanem vápenatým. Vzhledem k náročným režimovým opatřením postupně klesá compliance pacientky a opět se zhoršuje koncentrace cystinu až na hodnoty kolem 700 mmol/mol kreatininu. Poslední kontrola proběhla v únoru 2019, kdy koncentrace cystinu v moči opět klesá k původním hodnotám na 331 mmol/mol kreatininu.

Cystinurie

Je příčinou 1–10 % urolitiázy u dětí (1, 2). Více než 30 % nemocných má urolitiázu již v kojeneckém věku. Prevalence ve světě se pohybuje od 1 : 25 000 (Židé v Libyi) až po 1 : 100 000 (Švédsko) (2). Klinicky se prezentuje tvorbou konkrementů mezi 2.–40. rokem života, 80 % pacientů má konkrementy již do 20. roku (1), s vysokou pravděpodobností tvorby konkrementů bilaterálně. Rekurence tvorby konkrementů je 60 %, u mužů průměrně každé 3 roky, u žen

každých 5 let (2). Muži obvykle tvoří víc a větší konkrementy (1, 2).

Patofyziologie

Cystin je aminokyselina složená ze dvou molekul cysteinu vázaných disulfidovou vazbou. Cystinurie je porucha transepiteliálního transportu pro dibazické aminokyseliny a cystin v renálním proximálním tubulu a GIT. V moči jsou tak vysoké koncentrace všech COLA aminokyselin, pouze cystin je nerozpustný a je příčinou onemocnění. Vzhledem k tomu, že není známé žádné onemocnění způsobené deficitem těchto aminokyselin, existují i jiné kanály přenosu v GITu (2).

Genetika

Onemocnění je autozomálně recesivní. Cystinurie typ A, neboli klasická cystinurie, je výsledkem mutace na 2. chromozomu SLC3A1, popsanych je více než 100 mutací (2). Cystinurie typ B je způsobená mutací na 19. chromozomu SLC7A9, popsanych je 60 mutací (2). Třetím typem je typ AB s defektem na obou chromozomech.

Heterozygoti typ A mají normální cystinurii, heterozygoti typ B zvýšenou exkreci cystinu do moči a heterozygoti typ AB mohou mít cystinurii v normě, ale i mírně zvýšenou (1, 3).

V ČR se genetické vyšetření cystinurie k upřesnění mutace zatím neprovádí. Vyšetření by mělo být dostupné koncem roku 2019 v Ústavu dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze.

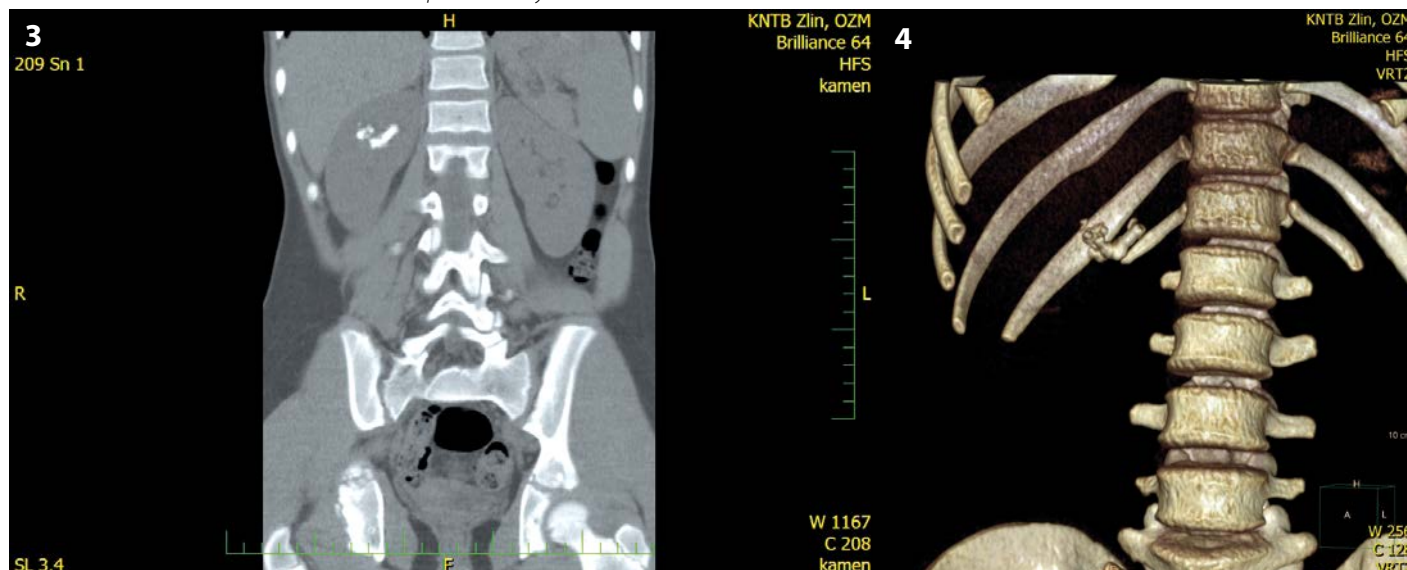
Klinický obraz

Ne u každého pacienta s cystinurií vzniknou konkrementy. Tito pacienti bývají asymptomatictí a odhaleni jsou pouze při nálezů krystalů cystinu v moči. Pacienti s lithiázou mají příznaky spojené s lokalizací a velikostí konkrementu – renální kolika, dysurie, mikroskopická a makroskopická hematurie, leukocyturie.

Diagnostika

Cystin tvoří hexagonální krystaly, které možno zjistit mikroskopickým vyšetřením ranní moči asi u 20–25 % pacientů (1). Krystaly jsou bezbarvé, konkrementy jsou žluté až hnědožluté. Důležitý pro diagnózu je rozbor konkrementu, který může mít smíšený obsah, pravděpodobně z důvodu přítomnosti i jiných rizikových faktorů

Obr. 3 a 4. Odliťková litiáza horního kalichu pravé ledviny



urolitiázy (hyperkalciurie, hyperurikosurie, hyperoxalurie, močová infekce) (3).

Diagnostika je založena na průkazu cystinurie. Dříve doporučovaná Brantova zkouška s nitroprusidem sodným se již v laboratořích neprovádí. Nejlépe je vyšetřit ranní moč, kdy je nejvyšší koncentrace cystinu v moči, norma je do 20 mmol/mol kreatininu. Odesílá se zmražený vzorek ranní moče do specializované laboratoře. Na Moravě cystinurii hodnotí laboratoř metabolických vad ve FN Olomouc. Závažnost cystinurie stanovíme vyšetřením sbírané moči za 24 hod. (4), kdy norma cystinurie je do 53 $\mu\text{mol}/24$ hodin (dle Mayo Clinic).

Konkrementy jsou nejčastěji zachyceny při sonografickém vyšetření nebo při nativním CT (obrázky 3, 4). Cystinové konkrementy jsou na RTG méně kontrastní než kalciumoxalátové (1, 2) (obrázek 1), bývají často odliťkové.

Terapie

Terapií se snažíme omezit recidivy vzniku konkrementů a minimalizovat počet urologických zásahů. Terapie zahrnuje dietní opatření, medikamentózní a chirurgickou intervenci (1, 2, 3, 4).

Dietní opatření

Velmi důležitý je vysoký příjem tekutin. U dospělých nad 3,5 litrů za den, u dětí 1,5–2 l/1,73 m²/den (2, 3). Vzhledem k vysoké koncentraci cystinu v moči v noci, je potřebná i noční hydratace pacienta (vysoký příjem tekutin před spánkem, buzení v noci na mikci a opětovný příjem tekutin). Vhodné jsou minerálky, bylinné čaje, ředěné citrusové a pomerančové džusy (1). Je vhodné snížit příjem soli pod 2 g za den

(1). Nedoporučují se solené pochutiny. Zvýšená exkrece Na⁺ vede ke zvýšené exkreci cystinu a vápníku do moči. Udává se, že snížení natriurezy z 6 na 1,5 mmol/kg/den vede ke snížení cystinurie z 328 na 14 mg/l (1).

Další dietní opatření se týká živočišných bílkovin, které jsou prekurzorem methioninu (1, 2, 3). Proto se u dospělých doporučuje semivegetariánská dieta s omezením masa a masových výrobků. Drůbež, ryby – treska, vajíčka, sýry, sója (obsahují kolem 500 mg methioninu/100 g). Hlavní složkou potravy by mělo být ovoce, zelenina, obilniny (obsahují méně než 200 mg methioninu/100 g). U dětí nelze tuto dietu doporučit, vzhledem k potřebám rychle se vyvíjejícího organismu (1, 3).

Alkalizace moči

Cystin je téměř nerozpustný při normálním pH moči, ale při pH nad 7 stoupá jeho rozpustnost 2x. Avšak při pH nad 6,8 stoupá riziko fosfátové litiázy a riziko vzniku IMC. K alkalizaci používáme Kalium citrát v dávce 60–80 mmol/den, jeho účinek potencují ředěné citrusové šťávy (3). Podává se ve 3–4 dávkách, přičemž poslední dávka se podává těsně před spaním, aby se udržela alkalická moč i v noci.

Medikamentózní terapie

Selže-li standardní terapie, je nutná farmakoterapie, která mění nerozpustný čistý cystin na dobře rozpustný disulfid. Používá se D-penicilamin (Metalcapase tbl), nebo thiopronin (Thiola – není registrována v ČR). Nežádoucí účinky této terapie jsou limitujícím faktorem léč-

by a spolupráce pacienta. Objeví se u 20–50 % pacientů (1). Patří sem změny až ztráta chuti, raš, pemfigus. Závažný je možný vývoj trombocytopenie, agranulocytózy, polymyositidy, proteinurie, až nefrotického syndromu.

Pro méně nežádoucích účinků lze v léčbě použít i antihypertenzivum ze skupiny ACE inhibitorů Captopril v dávce 75–150 mg/den (1, 2, 3). V léčbě cystinurie byl popsán příznivý účinek vysokých dávek vitamínu C (u dětí v dávce 3–5 g/den), zejména pokud byl podáván ve formě šumivých tablet. Zde je účinek možno spíše připsat bikarbonátu v tabletách s následnou alkalizací moči, než samotné kyselině askorbové (1). Dlouhodobé perorální podávání vysokých dávek vitamínu C vede k tvorbě oxalátových konkrementů (1).

Chirurgická, urologická terapie

ESWL vzhledem k extrémní pevnosti cystinových konkrementů není příliš efektivní. Preferují se miniinvazivní chirurgické výkony – ureteroskopie nebo perkutánní extrakce. K dlouhodobému efektu terapie je nutné odstranit všechny konkrementy (1).

Monitoring pacienta

Pozdní diagnostika a nerespektování výše uvedených doporučení a terapie vede k recidivě tvorby konkrementů s postupnou alterací funkce ledvin (5). Rekurence tvorby konkrementů je 60 %, u mužů průměrně každé 3 roky, u žen každých 5 let (2). Renální insuficience postihuje 5–17 % sledovaných pacientů (2).

Pacient by měl být proto celoživotně sledovaný v intervalech 3–6 měsíců s cílem sledovat

účinnost terapie a dietních opatření. Jsou nutné klinické kontroly s UZ vyšetřením ledvin a močového měchýře. Kontroluje se ranní moč na obsah cystinu, cystinurie/24 hod., sleduje se funkce ledvin.

Cystinurie je celoživotní onemocnění, u kterého je nutno dodržovat náročná režimová opatření s hyperhydratací a dietním režimem. Nežádoucí účinky medikamentózní terapie vedou poměrně brzy ke snížení spolupráce paci-

enta a k časté recidivě konkrementů. To vede k častějším chirurgickým zákrokům a postupné alteraci funkce ledvin. Proto onemocnění vyžaduje spolupráci pediatra, nefrologa, urologa a často i psychologa.

Závěr

U naší pacientky jsme stanovili diagnózu cystinurie až ve 12 letech. Proč nebyla diagnóza

stanovená dříve? Velkou roli sehráli nespolupracující rodiče, pro které bylo dítě bez klinických příznaků zdravé, a odmítali včasné vyšetření. Stanovením diagnózy, chirurgickou intervencí, nastavením režimové a medikamentózní léčby se nám podařilo eliminovat recidivující asymptomatické IMC.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel Stephan M, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendation for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr nephrol* 2005; 20: 19–24.

2. Claes JD, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2031–2038.

3. Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux M-F, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 945–950.

4. Král R, Krhut J. Cystinová urolithiáza – komplexní řešení. *Urol. praxi* 2010; 11: 152–153.

5. Klátil S, Hynčica J, Šálek T. Překvapivý nález cystinové urolithiázy u dospělé ženy. *Urol. praxi* 2015; 16(1): 33–35.