

Cistinúria – Relato de Casos e Revisão de Literatura

Cystinuria – Case Report and Literature Review.

Luis Alberto Batista Peres

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE, Cascavel, PR

RESUMO

Introdução: Cistinúria é um distúrbio genético de transmissão autossômica recessiva caracterizada por uma excreção urinária anormal de cistina e aminoácidos dibásicos cursando com formação de cálculos urinários. **Material e Métodos:** 502 pacientes com evidência de litíase do trato urinário nos últimos seis meses foram submetidos à investigação para cistinúria: cistinúria qualitativa, análise do sedimento urinário e pesquisa de cristais de cistina, análise química do cálculo quando disponível, e cistinúria de 24 horas quando a cistinúria qualitativa foi positiva. **Resultados:** Cinco casos de cistinúria foram encontrados (uma criança de dois meses e quatro adultos) correspondendo a 1,0% do total de pacientes estudados. Os casos são relatados e aspectos do tratamento clínico, comentados. **Conclusões:** Cistinúria como causa metabólica de litíase foi diagnosticada em aproximadamente 1% da nossa população de litíasicos. Este diagnóstico deve ser sempre aventado e a sua pesquisa, realizada de rotina em todo paciente com litíase do trato urinário. (**J Bras Nefrol 2005;27(4):220-225**)

Descritores: Cistinúria. Litíase urinária.

ABSTRACT

Introduction: Cystinuria is a genetic autosomal recessive disease characterized by an abnormal urinary excretion of cystine and dibasic amino acids leading to kidney stone formation. **Methods:** 502 patients with evidence of urinary lithiasis in the last six months underwent investigation for cystinuria: analysis of urinary sediment, calculi chemical analysis when available, qualitative cystinuria and cystine demonstration in 24-hour urine in the cases positive for qualitative tests for cystinuria. **Results:** Five cases of cystinuria were found (one child and four adults) corresponding to 1% of the overall studied patients. Cases are reported and aspects of their clinical management are also addressed. **Conclusion:** Cystinuria was detected in 1% of the studied patients. When dealing with patients with urinary calculi, this diagnosis should always be taken in consideration. Testing for cystine should be part of any routine examination for urinary stones. (**J Bras Nefrol 2005;27(4):220-225**)


Keywords: Cystinuria. Nephrolithiasis.

INTRODUÇÃO

Cistinúria é um erro inato do metabolismo de transmissão autossômica recessiva com alteração no transporte intestinal e tubular renal dos aminoácidos cistina, lisina, arginina e ornitina, e conseqüente aumento da excreção urinária desses quatro aminoácidos. O quadro clínico dos portadores de cistinúria é conseqüente à formação de cálculos no aparelho urinário, cursando com cólicas, eliminação de cálculos, infecção urinária e insuficiência renal. Em adultos ocorre em 1 a 2% dos casos investigados¹ e em crianças pode chegar a 8%². Mais comum em indivíduos de cor branca, o primeiro cálculo ocorre em média aos 22,6 anos de idade, com igual distribuição entre os sexos. Há relato de início de eliminação de cálculos aos dois meses de idade³.

A cistinúria é um distúrbio genético relacionado a três alelos mutantes I, II e III, que determina alteração da reabsorção urinária e intestinal dos aminoácidos cistina, ornitina, lisina e arginina. A prevalência varia de 1/60 até 1/4.000 para heterozigotos e 1/20.000 para homozigotos. Pode ser causada por mutações no cromossomo 2 ou 19⁴. Mutações associadas a cistinúria foram descritas em dois genes: SLC3A1 (relacionada ao tipo I) e SLC7A9 (relacionada ao não-

Recebido em 18/02/05 / Aprovado em 25/04/05

Endereço para correspondência: 

Luis Alberto Batista Peres
R. São Paulo 769, apto. 901
85801-020 Cascavel, PR
Telefone: (45) 3327-2295
Fax: (45) 3327-3413
E-mail: peres@certto.com.br

tipo I)⁵. Há relatos de déficit de crescimento em portadores de cistinúria, bem como de associação com hiperuricemia, retardo mental, osteogênese imperfeita, dermatomiosite, hipotonia muscular, síndrome de má-absorção e doença de Crohn⁶.

O diagnóstico laboratorial inclui a análise do sedimento urinário na primeira urina da manhã e pesquisa dos cristais hexagonais de cistina, o teste do nitroprussiato de sódio (método de Rosenthal e Yaseen) com resultado positivo quando a excreção de cistina é superior a 75mg (método qualitativo) e o método quantitativo na urina de 24 horas (método de Shinohara e Padis, modificado por Henry) positivo quando a cistinúria é maior que 100mg⁷.

O tratamento preconizado consiste de aumento da ingesta hídrica mantendo um volume urinário de 2.500 a 3.000mL por dia, alcalinização urinária com citrato de potássio o suficiente para manter um pH urinário > 7,5, dieta pobre em sal (< 150mEq/dia) e em proteínas (< 1g/kg/dia), D-penicilamina (1 a 2g/dia) ou alfamercaptopropionilglicina (1 a 2g/dia)⁷.

Relatamos a seguir cinco casos de cistinúria diagnosticados e tratados em nosso Serviço, que correspondem a 1,0% dos 502 casos de litíase urinária de repetição que concluíram o protocolo de investigação metabólica.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de fevereiro de 1995 a fevereiro de 2004, 502 pacientes concluíram o protocolo de investigação metabólica de litíase renal em nosso Serviço. Os critérios de inclusão foram confirmação da presença de pelo menos um cálculo renal nos últimos seis meses.

A investigação laboratorial consistiu de três amostras de urina de 24 horas para dosagem de cálcio, ácido úrico, citrato, sódio, creatinina e oxalato. Cistinúria qualitativa e pH urinário foram realizados em urina fresca após jejum e restrição hídrica de 12 horas. Urocultura, análise do sedimento urinário e dosagens plasmáticas de creatinina, cálcio, ácido úrico e paratormônio foram realizadas.

Para os exames em amostra isolada de urina os métodos foram: cistinúria qualitativa: teste do nitroprussiato de sódio, e pH urinário: medição através de tiras reativas com sistema de indicador do vermelho de metila e azul de bromotimol. A determinação de cistinúria quantitativa de 24 horas foi feita por cromatografia.

Um total de 502 pacientes com evidência de litíase do trato urinário foram submetidas a estudo metabólico. A idade média dos pacientes foi de 33,7 anos (variando de dois meses a 67 anos), 63,2% eram do sexo masculino e 84% da raça branca. O diagnóstico de cistinúria foi realizado em cinco casos correspondendo a 1,0% do total de pacientes estudados, sendo 60% dos pacientes do sexo masculino e 40% do sexo feminino. A raça branca foi a mais freqüente (80% dos casos).

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Sexo masculino, cor branca, começou a eliminar cálculos renais aos dois meses de idade, sendo notados pela mãe ao trocar as fraldas. Antecedentes familiares: tataravó paterna apresentou insuficiência renal crônica de etiologia indeterminada, bisavó materna, avô e dois tios paternos com história de litíase urinária. Na admissão aos seis meses de idade, história de eliminação de mais de 15 cálculos renais, exame físico normal. Exames laboratoriais revelaram teste qualitativo para cistinúria negativo em duas amostras e positivo na terceira, citratúria, calciúria, uricosúria e oxalúria normais em três amostras, pH urinário em jejum e com restrição hídrica de 5,2 e 5,3, presença de cristais hexagonais de cistina no sedimento urinário na terceira amostra (figura 1) e cistinúria quantitativa de 35, 172 e 424mg/24 horas em três amostras. Ecografia do aparelho urinário e Raios X de abdome evidenciaram vários cálculos renais bilateralmente. Após a confirmação diagnóstica de cistinúria tratada com aumento da ingesta hídrica, alcalinização urinária com citrato de potássio e D-penicilamina por 2 meses apresentando reação urticariforme, sendo substituída por alfamercaptopropionilglicina. Durante os primeiros seis meses de tratamento eliminou 10 cálculos, foi submetida à ureterolitotomia devido a cálculo em ureter terminal direito com hidronefrose e apresentou um episódio de infecção urinária sintomática. Há sete anos em acompanhamento, mantendo o tratamento acima, sem evidência de formação de cálculos no aparelho urinário.

Caso 2: Sexo feminino, cor branca, 55 anos de idade, portadora de retardo mental leve. Aos 49 anos apresentou quadro de dor abdominal, diarreia, artralgias, emagrecimento, sendo diagnosticada doença de Crohn. Aos 50 anos começou a apresentar cólicas renais, sendo submetida à litotripsia extracorpórea para tratamento de cálculo de 1,5cm em rim esquerdo, com eliminação do mesmo. Aos 55 anos, em exame de urina, solicitado em suspeita de infecção urinária, foram observados cristais hexagonais de cistina no sedimento urinário (figura 2), o teste do nitroprussiato de sódio foi positivo e a cistinúria de 24 horas foi de 173mg. Uricosúria, calciúria, citratúria e oxalúria foram normais em três amostras de urina de 24 horas; calcemia e paratormônio normais em três determinações. Tratada com aumento da ingestão hídrica, alcalinização urinária com citrato de potássio e dieta hiposódica e hipoprotéica. Após cinco anos de acompanhamento não houve evidência de recidiva de cálculos no aparelho urinário.

Caso 3: Sexo masculino, raça negra, 62 anos, história de eliminação de quatro cálculos renais nos últimos cinco anos. Interna com dor abdominal, vômitos,

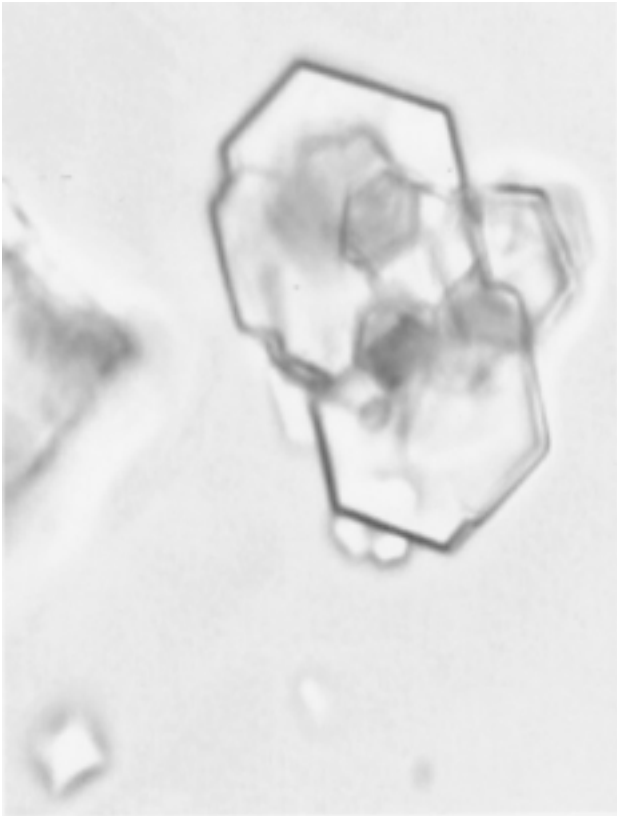


Figura 1. Cristais de cistina no sedimento urinário do paciente 1.

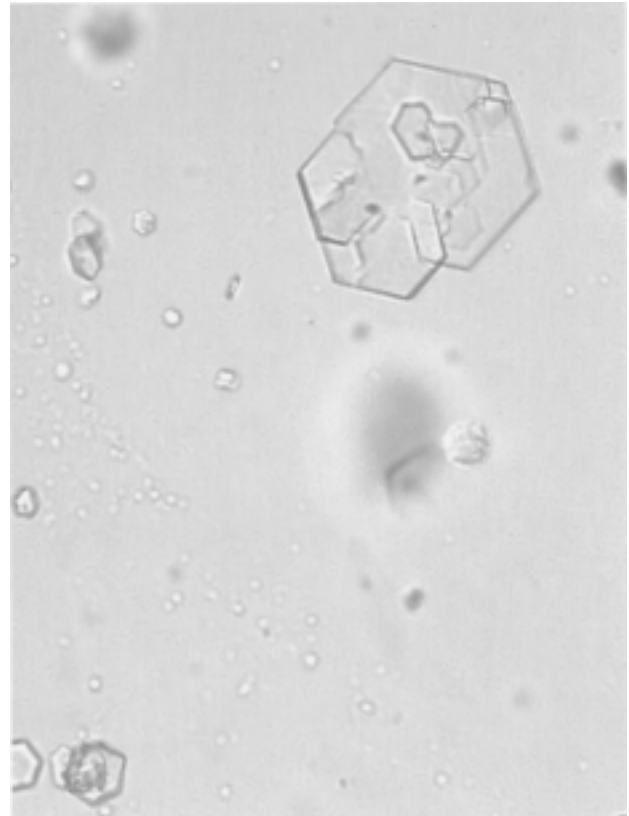


Figura 2. Cristais de cistina no sedimento urinário do paciente 2.

febre, desidratação. Investigação laboratorial revelou infecção urinária compatível com pielonefrite aguda, déficit da função renal (*clearance* de creatinina de 30mL/min), cálcio plasmático e paratormônio normais, calciúria, uricosúria, oxalúria e citratúria de 24 horas normais, cistinúria qualitativa positiva, pesquisa de cristais de cistina no sedimento urinário positiva (figura 3) e análise química de cálculos revelou a presença de cistina. Investigação radiológica revelou rins contraídos com microcálculos bilateralmente à ecografia. Evoluiu com septicemia e óbito 22 dias após o internamento.

Caso 4: Sexo masculino, branco, 39 anos, história de cólicas renais eliminação de mais de 30 cálculos renais nos últimos 19 anos. Investigação metabólica revelou hipercaliúria (cálcio urinário > 4 mg/kg/dia em 3 amostras) e cistinúria confirmada pela presença de cristais de cistina no sedimento urinário (figura 4) e cistinúria quantitativa de 385mg/24 horas. Tratado com dieta hipossódica, hipoprotéica, adequação da ingesta de cálcio (800mg/dia), aumento da ingesta hídrica e alcalinização urinária com citrato de potássio. Nos últimos seis anos após iniciado o tratamento fez três litotripsias e eliminou mais de 20 cálculos. Não aderiu ao uso de D-penicilamina ou alfamercaptopropionilglicina.

Caso 5: Sexo feminino, branca, 30 anos, história de eliminação de cinco cálculos renais nos últimos cinco anos, e em ecografia de rotina durante gestação observado cálculo coraliforme em rim direito e dois cálculos em rim esquerdo. Investigação metabólica revelou cistinúria qualitativa positiva e presença de cristais de cistina no sedimento urinário (figura 5). Análise química de cálculos eliminados revelou presença de cistina. Cistinúria de 24 horas em duas amostras: 321 e 287mg. Tratada conservadoramente durante a gestação, sendo submetida a cirurgia percutânea do cálculo coraliforme após o parto. Tratamento clínico consistiu de aumento da ingesta hídrica, citrato de potássio, dieta hipoprotéica e hipossódica.

DISCUSSÃO

Relatamos cinco casos de cistinúria e fizemos uma breve revisão da literatura. Salientamos a importância do encontro de cristais de cistina no sedimento urinário, e do teste qualitativo que motivam a dosagem quantitativa na urina de 24 horas, confirmando o diagnóstico. O teste do nitroprussiato de sódio pode ser falsamente positivo em acetonúria e homocistinúria⁷, e quando negativo não afas-

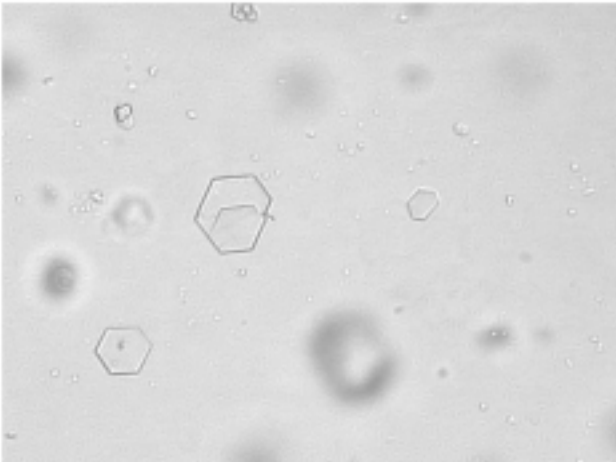


Figura 3. Cristais de cistina no sedimento urinário do paciente 3.

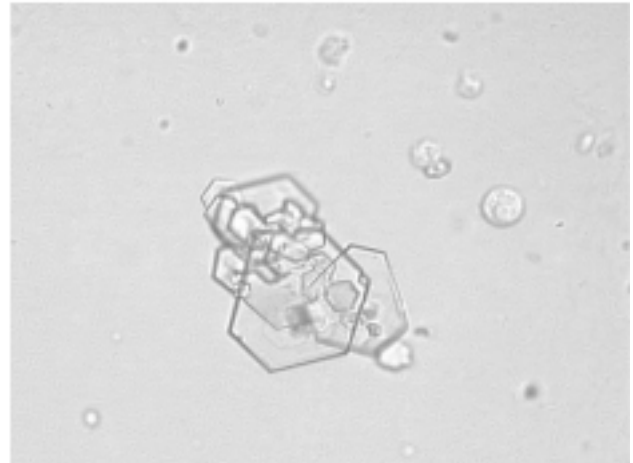


Figura 4. Cristais de cistina no sedimento urinário do paciente 4.

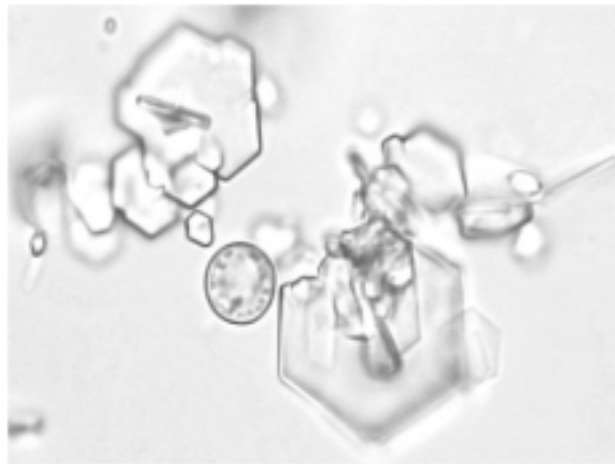


Figura 5. Cristais de cistina no sedimento urinário do paciente 5.

ta a possibilidade do diagnóstico. A dosagem de cistina na urina de 24 horas confirma a hiperexcreção urinária, mas não é disponível na maioria dos serviços no Brasil que tratam litíase urinária, seja clínica ou cirurgicamente.

Cálculos de cistina ocorrem em aproximadamente 1% dos pacientes estudados⁸, coincidindo com a incidência observada neste estudo.

Os cinco casos revelam pacientes com diagnóstico clínico de litíase urinária secundária à cistinúria, com idades de início de apresentação variando desde os dois meses (caso 1) até os 57 anos (caso 3). Apesar do pico de incidência de litíase nesses pacientes ser a terceira década de vida, cistinúria deve ser suspeitada em qualquer faixa etária³.

No caso 1, já publicado anteriormente³, o diagnóstico foi feito somente na terceira amostra de urina, quando a mesma foi colhida em jejum e com restrição hídri-

ca, e exame realizado em urina fresca, onde os cristais de cistina são mais facilmente encontrados⁹, dosagem quantitativa confirmou o diagnóstico. O caso 2 revelou cristais de cistina no sedimento urinário, teste qualitativo positivo e excreção aumentada na urina de 24 horas e corresponde ao primeiro caso descrito na literatura da associação de cistinúria, retardo mental e doença de Crohn⁶. O caso 3 mostra paciente com diagnóstico tardio de cistinúria, em fase de insuficiência renal crônica e na vigência de pielonefrite aguda, evoluindo para óbito, sendo que os cristais de cistina somente foram observados após jejum e restrição hídrica de 12 horas. O caso 4 cursou com cristais de cistina no sedimento urinário, cistinúria qualitativa positiva e dosagem quantitativa elevada. No caso 5 o diagnóstico de litíase do trato urinário foi realizado durante gestação em ecografia de rotina.

Diante do diagnóstico de cistinúria é imperioso iniciar o tratamento clínico para evitar litíase de repetição e diminuir o alto risco de evolução para insuficiência renal crônica. Em pacientes heterozigotos, com cistinúria moderada (< 300mg/24 horas), o aumento da ingesta hídrica, as medidas dietéticas e a alcalinização urinária podem ser suficientes. Em indivíduos homozigotos, com cistinúria > 400mg/24 horas (caso 1), está indicado, além das medidas acima, drogas que transformam a cistina num composto mais solúvel (D-penicilamina ou alfamercaptopropionilglicina). A D-penicilamina tem efetividade semelhante, é mais barata e disponível no Brasil, mas apresenta uma incidência maior de efeitos colaterais, como pênfigo e síndrome nefrótica, do que a alfamercaptopropionilglicina¹⁰. O paciente do caso 1 não tolerou a D-penicilamina, apresentando reação urticariforme, e faz uso da alfamercaptopropionilglicina há sete anos, com boa resposta e tolerabilidade.

Cistinúria é uma das mais comuns desordens genéticas com incidência variando desde 1/2.500 a 1/16.000 dependendo da população estudada¹¹⁻¹³, chegando na população hispânica da costa leste do Mediterrâneo a 1/1.887, uma das mais altas do mundo¹⁴. Classicamente homozigotos excretam mais de 250mg de cistina por grama de creatinina, sendo reconhecidos pelo menos três subtipos (I, II e III) de acordo com a excreção urinária de cistina, havendo sobreposição entre os subtipos, o que torna confusa esta classificação¹⁵.

O gene SLC3A1 tem sido considerado responsável pela cistinúria tipo I e foi localizado no locus 2p16^{16,17}. Foram descritas mais de 80 mutações no gene SLC3A1, havendo uma sobreposição de variantes genéticas nas diferentes populações, sendo o *screening* genético considerado muito complexo. Cistinúria tipos II e III foi mapeada no cromossomo 19q3¹⁸, sendo identificado o gene SLC7A9 em 1999¹⁹, já com mais de 30 mutações descritas²⁰. Ausência de mutações nos genes SLC3A1 e SLC7A9 em pacientes cistinúricos mostram que há outros genes envolvidos na transmissão genética da cistinúria²¹. Dello Strogolo e colaboradores propõem uma nova classificação: tipo A, devido a duas mutações no gene SLC3A1 (rBAT) localizado no cromossomo 2 (45,2% dos casos em sua casuística); tipo B, devido a duas mutações no gene SLC7A9 localizado no cromossomo 19 (53,2%); e um possível terceiro tipo AB (1,6%), com uma mutação em cada um dos genes mencionados acima²².

Indivíduos com cistinúria podem apresentar recidivas devido a alterações metabólicas associadas, sendo importante medidas gerais como dieta hipoprotéica e hipossódica e aumento da ingesta hídrica, que diminuem o risco de litíase associada à hiperexcreção de ácido úrico, hipercalcúria e hipocitratúria. Há relato

mostrando que a cistinúria pode promover o crescimento e agregação de cristais de oxalato de cálcio na urina de indivíduos normais²³.

CONCLUSÕES

A investigação metabólica de litíase do trato urinário é importante em todo caso com recidiva da doença independente da idade, e a pesquisa de cistinúria deve ser habitual, já que pode ocorrer em até 2% dos casos de litíase urinária em adultos¹. A pesquisa dos cristais hexagonais de cistina no sedimento urinário e a pesquisa química qualitativa (teste do nitroprussiato) são testes rápidos e de baixo custo, que podem ser realizados em pequenos centros. O tratamento com aumento da ingesta hídrica, alcalinização urinária com citrato de potássio, medidas dietéticas e medicamentoso (alfamercaptopropionilglicina, se disponível) são medidas importantes que reduzem a formação de cálculos nesses indivíduos, mas que não dispensam monitoração radiológica freqüente, a nosso ver semestral, mesmo nos pacientes assintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5,035 stone analysis a contribution to epidemiology of urinary stone disease. **Scand J Urol Nephrol** 1990;24:205-10.
2. Miliner DS, Muphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. **Mayo Clin Proc** 1993;68:241-8.
3. Peres LAB, Camargo MTA, Rhode NRS, Bader SL, Souza AM, Romero AW, et al. Cistinúria – relato de caso e revisão de literatura. **J Bras Nefrol** 1999;21(2):64-70.
4. Wartenfeld R, Golomb E, Katz G, Bale SJ, Goldman B, Pras M, et al. Molecular analysis of cystinuria in Libyan Jews. Exclusion of the SLC3A1 Gene and mapping of a new locus on 19q. **Am J Hum Genet** 1997;60:617-24.
5. Fjellstedt E, Harnevik L, Jeppsson J, Tiselius H, Soderkvist P, Denneberg T. Urinary excretion of total cystine and the dibasic amino acids arginine, lysine and ornithine in relation to genetic findings in patients with cystinuria treated with sulfhydryl compounds. **Urol Res** 2003;31(6):417-25.
6. Peres LAB, Carvalho CA. Relato de caso: ocorrência de doença de Crohn em uma paciente com cistinúria e retardo mental. **J Bras Nefrol** 2001;23(4):221-3.
7. Michael W, Mc Donald MD, Marshal L, Stoler MD. Cystinuria: advances in medical therapy. **Contemp Urol** 1996;20-36.
8. Manthey DE, Teichman J. Nephrolithiasis. **Genitour Emerg** 2001;19:633-5.
9. Berman LB. Urinary hexagons. **Pract Nephrol** 1974;229(7):827.

10. Burgos FJ, Garcia-Cuerpo E, Lovaco F, Berenguer A. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la litiasis cistínica. **Arch Esp de Urol** 1987;40(6):403-11.
11. Turner B, Brown DA. Amino acid excretion in infancy and early childhood: a survey of 200,000 infants. **Med J Aust** 1972;1:62-6.
12. Weinberger A, Sperling O, Rabinovitz M, Brosh S, Adam A, De Vries A. High frequency of cystinuria among Jews of Libyan origin. **Hum Hered** 1974;24:568-72.
13. Ito H, Murakami M, Miyauchi T, Mori I, Yamaguchi K, Usui T. The incidence of cystinuria in Japan. **J Urol** 1983;129:1012-4.
14. Cabello ML, Garcia AM, Guillén M. Pilot screening programme for cystinuria in the Valencian Community. **Eur J Epidemiol** 1999;15:681-4.
15. Guillén M, Corella D, Cabello ML, Gonzáles JI, Sabater A, Chaves JF, et al. Identification of novel SLC3A1 gene mutations in Spanish cystinuria families and association with clinical phenotypes. **Clin Genet** 2005;67(3):240-51.
16. Pras E, Arber N, Aksentjevich. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. **Nat Genet** 1994;6:415-9.
17. Calonge MJ, Nadal M, Calvano S, Testar X, Zelante L, Zorzano A. Assignment of the gene responsible for cystinuria (rBAT) and of markers d2s 119 and d2s 117-2p16 by fluorescence in situ hybridation. **Hum Genet** 1995;95:633-6.
18. Bisceglia L, Calonge MJ, Totaro, Feliubadalo L, Melchionda S, Garcia J. Localization by linkage analysis of the cystinuria type III gene to chromosome 19q13.1. **Am J Hum Genet** 1997;60:611-6.
19. Feliubadalo L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, and The International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9 encoding a subunit (bo + A7) of Rbat. **Nat Genet** 1999;23:52-7.
20. Schmidt C, Tomiuk J, Botzenhart E, Vester U, Halber M, Hesse A. Genet variations of the SLC7A9 gene: allele distribution of 13 polymorphic sites in German cystinuria patients and controls. **Clin Nephrol** 2003;59:353-9.
21. Leclerc D, Boutros M, Suh D, Wu Q, Palacin M, Ellis JR, et al. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. **Kidney Int** 2002;62:1550-9.
22. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. **Am Soc Nephrol** 2002;13(10):2547-53.
23. Martins MC, Meyers AA, Whalley NA, Rodgers AL. Cystine: a promoter of the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in normal undiluted human urine. **J Urol** 2002;167(1):317-21.