



Cistinúria como causa de litíase renal bilateral em lactente

Rita Cardoso¹, Márcio Moura¹, Fernando Tapadinhas¹, Carla Simão², Patrícia Mendes¹

1 - Serviço de Pediatria, Hospital de Faro E.P.E.

2 - Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Santa Maria, Lisboa

Resumo

A litíase renal é pouco frequente em idade pediátrica e a sua manifestação clínica é variável. No entanto, é possível identificar em grande número destas crianças os factores precipitantes para formação de litíase, entre eles, causas metabólicas.

Descreve-se o caso de um lactente de 5 meses, sexo masculino, que manifestou quadro de vómitos, recusa alimentar e presença de sangue na fralda. O exame citoquímico de urina revelou hematuria e o exame cultural foi negativo. A ecografia revelou litíase renal bilateral e na investigação etiológica constatou-se aumento da excreção de cistina na urina, estabelecendo-se o diagnóstico de cistinúria.

A cistinúria representa 6 a 8% da urolitíase na criança. A etiologia da nefrolitíase na criança tem alterado a predominância infecciosa para causas metabólicas.

Palavras-chave: litíase renal, cistinúria.

Acta Pediatr Port 2011;42(2):61-3

Cystinuria as a cause of bilateral renal lithiasis in an infant

Abstract

Nephrolithiasis is uncommon in children and can be diagnosed in variety of clinical settings. Many children have identifiable predisposing factors for stone formation, like metabolic causes.

We describe the case of a male infant that presented vomiting, refusal to eat and presence of blood in the diaper. The urinalysis revealed hematuria and the ultrasonography showed stones in both kidneys. The etiological investigation revealed high urinary excretion of cystine, with the diagnosis of cystinuria.

Cystinuria represents 6-8% of urinary stones in children. The metabolic cause has increasingly being recognized in the etiology of nephrolithiasis

Key-words: nephrolithiasis, cystinuria.

Acta Pediatr Port 2011;42(2):61-3

Introdução

A litíase renal, pouco frequente em idade pediátrica tem manifestações clínicas variáveis. Pode ser um achado imagiológico na investigação da infecção urinária, da hematuria ou de uma dor abdominal inespecífica. Em cerca de 75% das crianças e adolescentes é possível identificar factores precipitantes para formação de litíase: causas metabólicas, anomalias do tracto urinário condicionando estase e infecções urinárias por bactérias produtoras de urease¹. Os factores metabólicos, como o aumento da excreção urinária de cálcio, oxalato, ácido úrico ou cistina, ou um menor volume urinário podem resultar em super saturação da urina, favorecendo a formação do cálculo¹. Nas últimas décadas a etiologia metabólica tem predominado relativamente à infecciosa. Mais de 40% das crianças com nefro/uro litíase têm predisposições metabólicas identificáveis². É comum encontrar mais que um factor precipitante no mesmo doente, portanto, mesmo na presença de infecção, obstrução ou anomalias estruturais, deve-se pesquisar possíveis causas metabólicas¹.

Descreve-se o caso de um lactente com litíase renal e o diagnóstico de cistinúria.

Relato de caso

Lactente de 5 meses, sexo masculino, com antecedentes familiares de irmã com doença quística renal bilateral não especificada e avô paterno falecido com insuficiência renal crónica de etiologia desconhecida. Gestação de 33 semanas, vigiada, parto por cesariana (placenta prévia), índice de Apgar: 9/10 (1º e 5º minuto), somatometria adequada à idade gestacional. Apresentava fenda lábio – alveolar e foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais por prematuridade, síndrome de dificuldade respiratória e dificuldades alimentares. Foi alimentado com aleitamento materno exclusivo até aos 2 meses, efectuada diversificação alimentar aos quatro meses, não apresentando intolerâncias alimentares. Foi levado ao serviço de urgência por ter iniciado doze horas antes do internamento um quadro de vómitos, recusa alimentar e uma urina

Recebido: 05.12.2008

Aceite: 06.02.2011

Correspondência:

Rita Cardoso
Hospital de Faro E.P.E.
Serviço de Pediatria
Rua Leão Penedo
8000-385 Faro
ritarc Cardoso@hotmail.com

sugestiva de sangue. O exame objectivo foi normal, excepto a fenda lábio-alveolar. O exame citoquímico de urina revelou presença de eritrocitúria: 380/ul e proteinúria: 30 mg/dl; o exame cultural foi negativo. A ecografia vesico-renal revelou litíase renal bilateral. Procedeu-se à investigação etiológica da urolitíase: o estudo metabólico revelou cisteína total urinária por cromatografia líquida de alta eficiência em urina de 12 horas - 707 $\mu\text{mol/g}$ (N: 20-280), oxalato, cálcio e ácido úrico urinários normais e cistina intra-leucocitária sem alterações. Estabeleceu-se o diagnóstico de cistinúria. Iniciou-se a terapêutica que envolveu hiperhidratação, diminuição do aporte oral de componentes com cistina e alcalinização urinária, inicialmente com a administração de bicarbonato de sódio 8.4%, a que posteriormente se associou o citrato de potássio para melhor alcalinização e menor aporte de sódio. Assistiu-se a uma redução progressiva da cistinúria e dos cálculos. O pH urinário tem-se mantido entre 8 e 9 e a excreção de cistina urinária reduziu-se até 349 mg/L. A ecografia vesico-renal realizada seis meses após o início do tratamento revelou ausência de cálculos.

Discussão

A cistinúria representa 6 a 8% da urolitíase na criança. Apresenta uma prevalência de 1:7000 a 1:15000 e as manifestações clínicas geralmente ocorrem na 2ª e 3ª década de vida, com 62% de probabilidade de cálculos renais aos 25 anos de idade³. A alta taxa de recorrência de até 60%, com o risco acrescido de insuficiência renal progressiva, justifica um acompanhamento, assim como dieta e terapêutica farmacológica⁴. É uma doença de transmissão autossómica recessiva associada a um defeito no transporte de aminoácidos no túbulo proximal e intestino delgado. Caracteriza-se pela excreção urinária excessiva de cistina, lisina, arginina e ornitina, apesar de níveis séricos normais⁵. A baixa solubilidade da cistina na urina resulta na formação de cálculos, no entanto o defeito no transporte gastrointestinal não resulta em doença intestinal³. A um pH fisiológico menor que 7 a solubilidade é limitada a 240 mg/L, entretanto tal solubilidade é aumentada em pH urinário alcalino. Têm sido descritos três subtipos: o tipo I, que representa cerca de 70% dos doentes com cistinúria clínica evidente e que é completamente recessivo; o tipo II e III são identificados pela excreção elevada de cistina em heterozigotos¹. O tipo II e III ocorrem por uma mutação no gene SLC7A9 no cromossoma 19 e o tipo I por uma mutação no gene SLC3A1 no braço do cromossoma 2p, apresentando uma taxa de excreção de cistina geralmente maior que 1000 $\mu\text{mol/g}$ creatinina com cerca de 1 ano de idade e metade ou mais desenvolvem cálculos na primeira década de vida¹. Devido à imaturidade da função tubular renal durante a infância e a complexidade da heterozigotia, é difícil estabelecer em definitivo o diagnóstico de cistinúria antes de 1 ano de idade¹. Os doentes homozigóticos formam cálculos recorrentes. Tais cálculos podem produzir considerável morbidade, incluindo obstrução urinária, cólica renal, infecção e em casos graves, perda de função renal³. As infecções urinárias de repetição podem condicionar nefropatia cicatricial grave.

Quanto ao diagnóstico, a microscopia da urina pode revelar os típicos cristais de cistina hexagonais, mas que entretanto só são detectados em cerca de 20%-25% das amostras⁴. O teste definitivo é estabelecido através da cromatografia de aminoácidos na urina, em que é possível fazer a determinação quantitativa da excreção de cistina. São facilmente visualizados em ecografia e são fracamente radiopacos na radiografia⁴. Os cálculos de cistina são geralmente maiores que os cálculos de cálcio e tem contornos mais suaves⁶. O alvo da terapêutica conservadora é o aumento da solubilidade urinária da cistina, consistindo no aumento da ingestão hídrica, na dieta hipossódica e na alcalinização urinária. A restrição de sódio na dieta tem demonstrado uma relação positiva com a redução na excreção de cistina⁴. O aumento da ingestão hídrica é um factor de redução da concentração urinária de cistina e tem sido recomendado uma ingestão de cerca de 3 litros na criança⁴. A alcalinização urinária para um pH de pelo menos 7,5 é uma importante medida para melhor solubilidade da cistina, e para tal efeito tem sido utilizado o bicarbonato de sódio e/ou o citrato de potássio. Ao utilizar-se o bicarbonato de sódio, deve-se fazer restrição de sódio para compensar o aumento do aporte, entretanto, o efeito da alcalinização ultrapassa o efeito do aporte aumentado de sódio⁷. O citrato de potássio tem sido preferido como agente alcalinizante, pois providencia alcalinização efectiva, sem aumentar o aporte de sódio⁷. É necessário manter a vigilância do pH sérico e dos electrólitos no sangue (sódio e/ou potássio). Uma alcalinização demasiado alta deve ser evitada pois aumenta o risco de cálculos de fosfato de cálcio ou de infecção urinária⁴. Quando as medidas referidas anteriormente são insuficientes, outras opções terapêuticas são recomendadas: utilização de agentes quelantes da cistina, tais como a D-penicilamina e α -mercaptopropionil-glicina (MPG, tiopronina). Ambas as drogas têm sido referidas como eficazes em converter cistina em cisteína, que é 50 vezes mais solúvel. No entanto, os efeitos secundários que lhe são atribuídos podem ser de tal forma graves que habitualmente não se preconiza a sua utilização. O MPG parece ter menos efeitos colaterais⁴.

O captopril parece ter algum efeito benéfico na formação dos cálculos de cistina, mas tal benefício não tem sido confirmado em outros estudos⁴. O ácido ascórbico em altas doses tem sido referido como capaz de reduzir cistina em cisteína, entretanto sua eficácia é ainda controversa⁴. Muitos doentes necessitam de múltiplas intervenções urológicas durante a sua vida, apesar das medidas preventivas.

A nefrolitíase na criança pode produzir considerável morbidade e, em casos severos, perda da função renal. É possível identificar os factores precipitantes numa grande percentagem de crianças, entre os quais as causas metabólicas. Dado que é possível a ocorrência de mais de um factor precipitante na mesma criança, é importante a realização do estudo metabólico na investigação etiológica, para uma melhor adequação das medidas preventivas e terapêuticas.

Referências

1. Milliner DS. Urolithiasis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p1091-106.

2. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1587-92.
3. Zelikovic I. Aminoaciduria and Glycosuria. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p701 –21.
4. Knoll T, Zollner A, Nordahl-Wendt G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 19-24.
5. Morris KC, Ives HE. Inherited Disorders of the Renal Tubule. In: Brenner BM, editor. *The kidney*. 5th ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1996.p1764-827.
6. Jones C, Mughal Z. Disorders of mineral metabolism and nephrolithiasis. In: Weeb N, Postlethwaite R, editors. *Clinical Paediatric Nephrology*. 3rd. New York: Oxford University Press; 2003. p74-101.
7. Joly D, Rieu P, Méjean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 945-50.