

AGRADECIMENTOS:

*Deixo expresso o meu agradecimento ao Professor Doutor Alfredo Mota, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC) / Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC e em especial ao Doutor Pedro Simões, Assistente Hospitalar de Urologia / Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC, pela orientação e disponibilidade durante a realização deste Artigo de Revisão, sem a qual seria impossível a sua execução. Agradeço ao Doutor Eduardo Morgado, Assistente Hospitalar Graduado de Urologia / Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC, pela disponibilidade demonstrada no esclarecimento de dúvidas que surgiram durante a realização do mesmo.*

*Agradeço ainda aos meus pais e irmã pela sua contribuição na minha formação pessoal e académica, e que me facultaram todos os meios necessários para chegar até aqui.*

*Não posso deixar de enaltecer os meus amigos pelo apoio e palavras de incentivo nos momentos de maior dificuldade inerentes à execução de um trabalho, num período da minha vida repleto de obstáculos difíceis de ultrapassar e, em que uma importante decisão está em causa.*

## ÍNDICE

RESUMO.....	4
PALAVRAS-CHAVE .....	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	6
INTRODUÇÃO .....	7
EPIDEMIOLOGIA .....	8
TRANSPORTE FISIOLÓGICO .....	8
FISIOPATOLOGIA.....	10
ETIOLOGIA – CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS .....	11
CLÍNICA .....	13
DIAGNÓSTICO .....	14
Análise Urinária .....	15
Análise dos Cálculos.....	16
Exames Imagiológicos.....	16
TRATAMENTO .....	17
Tratamento Médico.....	17
Remoção de Cálculos .....	25

<i>FOLLOW-UP</i> .....	28
CISTINÚRIA – BREVE REVISÃO DA REALIDADE NO SERVIÇO DE UROLOGIA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA	29
Objectivo .....	29
Material e Métodos .....	29
Resultados .....	30
Discussão .....	33
Quadro Resumo .....	35
CONCLUSÃO .....	35
REFERÊNCIAS .....	37

## RESUMO

**Introdução:** A Cistinúria é um distúrbio autossómico recessivo do transporte de cistina e dos aminoácidos dibásicos (ornitina, arginina e lisina) no túbulo contornado proximal e nas células epiteliais do intestino. Com prevalência de cerca de 1 em 7000 pessoas, representa uma das doenças hereditárias mais comuns. Deste modo, é de extrema importância conhecer, reconhecer e saber instituir a terapêutica adequada, para evitar a ocorrência das suas complicações, visto ocorrerem com muita frequência. A principal complicação é a formação de cálculos de cistina a nível no aparelho urinário, que frequentemente causa de obstrução do tracto urinário.

**Objectivos:** O fundamento deste trabalho consiste em abordar os mecanismos etiológicos e fisiopatológicos deste distúrbio, avaliar os diferentes tratamentos realizados neste tipo de patologia litiásica, assim como, fazer uma breve análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com esta patologia seguidos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais Universitários de Coimbra.

**Desenvolvimento:** A deficiente absorção tubular conduz a concentrações altas no lúmen tubular de cistina, que é insolúvel no meio ácido dos túbulos renais. A gravidade clínica varia entre casos assintomáticos de cristalúria de cistina nos portadores heterozigotos a eliminação repetida de pequenos cálculos, obstrução uretérica, infecções urinárias de repetição e insuficiência renal progressiva nos indivíduos homozigotos. São dois os genes implicados na etiologia da Cistinúria: *SLC3A1* e *SLC7A9*. A existência de história familiar de litíase leva à suspeição de cistinúria sendo o diagnóstico confirmado pela detecção de cristais

hexagonais de cistina no sedimento urinário e excreção urinária de cistina acima de 100  $\mu\text{mol/g}$  de creatinina.

**Conclusão:** O objectivo deste trabalho consiste numa revisão de conceitos relacionados com este distúrbio e uma breve discussão sobre os tratamentos descritos na literatura mais actual. No entanto, é de salientar que o melhor método ‘terapêutico’ é, sem dúvida, a prevenção e, para tal, é muito importante uma boa articulação médico-doente, de modo a conseguir diminuir a frequência das complicações litiásicas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *Cystinuria is an autosomal recessive disorder of cystine and dibasic amino acid (ornithine, arginine, and lysine) transport in the proximal tubule and intestinal epithelial cells. With a prevalence of about 1 in 7000, it represents one of the more common heritable diseases. Thus, it is extremely important to know, recognize and institute appropriate therapy to prevent the occurrence of its complications, as occurred frequently. The main complication is the formation of cystine stones at the urinary tract, often causes the obstruction of the urinary tract.*

**Objectives:** *The foundation of this work is to address the etiological and pathophysiological mechanisms of this disorder and also conduct a study on the different treatments used on this form of calculous disease, as well as conducting a retrospective analysis of medical files of patients with this disease followed in “Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais Universitários de Coimbra”.*

**Development:** *Impaired tubular absorption leads to high concentrations of cystine, which is insoluble in the acid environment of the renal tubules. Clinical severity varies from asymptomatic cystine crystalluria in heterozygous carriers to the frequent passage of gravel and cystine stones, ureteral obstruction, recurrent urinary infections, and progressive kidney failure in homozygotes. The disease is due to mutations in one of two genes: SLC3A1 and SLC7A9. The existence of a family history of gallstones leads to suspicion of cystinuria, the diagnosis is confirmed by detection of hexagonal crystals of cystine on the urinary sediment and urinary cystine excretion above 100 mmol/g creatinine.*

**Conclusion:** *The aim of this project is to review the concepts related to this disorder and a brief discussion of the treatments described in the latest literature. However, it is noteworthy that the best 'therapeutic' method is undoubtedly the prevention and, for this, it is very important a good doctor-patient relationship in order to be able to decrease the frequency of cystine lithiasis.*

## **PALAVRAS-CHAVE**

Cistinúria; Cistina; Litíase; Tratamento; Diagnóstico.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/PubMed e/ou existentes na Biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, bem como, processos clínicos de doentes seguidos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais Universitários de Coimbra.

## INTRODUÇÃO

A primeira descrição de cistinúria é creditada a Wollaston, que relatou a existência de cálculos na bexiga compostos por “óxido cístico”, em 1810. Duas décadas mais tarde, Berzelius verificou que o composto responsável pelos cálculos não era um “óxido”, o que o levou a alterar o nome para “cistina”, perpetuando a falácia da sua origem vesical. Na viragem do séc. XIX, Friedman determinou a estrutura química da cistina, a verdadeira composição dos cálculos referidos anteriormente. Em 1908, Garrod caracterizou incorrectamente a cistinúria como um erro inato do metabolismo, mas determinou o seu carácter hereditário. Em 1955, Harris et al. definiram a hereditariedade como autossómica recessiva.

A cistinúria é rara mas uma importante causa de litíase urinária, consiste num defeito no transporte de aminoácidos manifestando-se pela formação de cálculos de cistina. Os aminoácidos são filtrados livremente pelo glomérulo e reabsorvidos quase totalmente pelas células do túbulo proximal. Nos indivíduos saudáveis, 0,4% da cistina filtrada é excretada na urina. Dois mecanismos de transporte, um de baixa e um de elevada afinidade, são responsáveis pela absorção nas células tubulares proximais. Na cistinúria, por intermédio do mecanismo de elevada afinidade está diminuída a absorção da cistina, assim como a absorção de outros 3 aminoácidos dibásicos: ornitina, arginina e lisina. A insolubilidade da cistina é a chave do processo patológico da formação de cálculos (1).

## **EPIDEMIOLOGIA**

Aproximadamente 1% dos cálculos urinários em pacientes adultos e 6% em pacientes em idade pediátrica são compostos por cistina (2). A prevalência de cistinúria global é de 1 em cada 7000 pessoas, existindo grandes variações: Reino Unido 1:2000; Austrália 1:4000; Japão 1:18000; Suécia 1:100000; Judeus Libanos 1:2500 (3).

“The International Cystinuria Consortium” (ICC) compilou dados demográficos de pacientes com cistinúria. A idade de início da sintomatologia varia dos 2 aos 40 anos de idade, mas a mediana é 12 anos nos homens e 15 anos nas mulheres (4). A incidência entre ambos os géneros é semelhante, mas os homens são normalmente afectados mais severamente. Da mesma forma, os homens apresentam uma média de 0,42 episódios de cálculos por ano, enquanto nas mulheres a média é de 0,21. Dos 224 doentes integrados no estudo, 10 não desenvolveram doença litiásica, mas apenas 2 destes doentes tinham idades superiores a 40 anos de idade. A mesma mutação em irmãos gémeos provoca diferentes manifestações entre géneros opostos e mesmo entre gémeos do mesmo género, sendo estas diferenças atribuídas a outros factores de risco, que podem ser influenciados por factores ambientais (5).

## **TRANSPORTE FISIOLÓGICO**

Uma revisão dos mecanismos de transporte renal dos aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina e arginina - COLA) é essencial para entender a fisiopatologia que está subjacente a esta doença.

Os transportadores heteroméricos responsáveis pelo transporte de aminoácidos dibásicos são constituídos por duas subunidades, uma glicoproteína (subunidade pesada) e uma amina não glicosilada (subunidade leve) (6). Diferentes genes codificam estas duas subunidades, a subunidade pesada deriva da família de genes SLC3 (“*solute carrier family 3*”) e a subunidade leve deriva da família de genes SLC7 (“*solute carrier family 7*”). As duas cadeias estão ligadas por uma ponte dissulfeto, atravessando a membrana celular.

As duas subunidades pesadas mais expressas são a rBAT e a 4F2hc. A cadeia rBAT combina com a cadeia leve denominada  $b^{0,+}AT$ , para formar o transportador activo identificado como  $B^{0,+}$  que está localizado na superfície apical das células do túbulo renal proximal e da mucosa intestinal, onde promove a reabsorção de aminoácidos COLA. A proteína 4F2hc, também denominada CD98, combina com a cadeia leve  $y^+LAT1$ , que está localizada na membrana basolateral das mesmas células. Esta unidade permite o transporte dos aminoácidos COLA do espaço intracelular para o compartimento sanguíneo.

Estes dois complexos têm capacidade baixa, mas afinidade elevada para os aminoácidos COLA e são  $Na^+$  independentes.

Transportadores  $Na^+$  dependentes de aminoácidos neutros estão presentes nas membranas apicais e basolaterais e mantêm uma concentração intracelular elevada de aminoácidos neutros, o potencial de membrana criado facilita o transporte de aminoácidos COLA. O metabolismo intracelular de cistina, reduz a concentração intracelular, facilitando também o transporte (7-8).

## FISIOPATOLOGIA

Na cistinúria em adição à disfunção renal tubular, existe também comprometimento da absorção intestinal de cistina, apesar de não ser descrita clínica de diarreia ou sintomas de malabsorção que afectem os doentes cistinúricos. Uma explicação possível para este fenómeno é a presença de transportadores de baixa afinidade que permitam um absorção suficiente de cistina e aminoácidos dibásicos no trato intestinal. O maior problema desta patologia reside então no quadro litiásico (9).

A presença de níveis elevados de cistina urinária é importante devido à baixa solubilidade da cistina no pH urinário fisiológico. Em valores de pH urinários mais alcalinos a solubilidade é superior (Quadro 1).

Valor do pH urinário	Solubilidade urinária de cistina
7	≈ 250 mg/L
7,5	≈ 500 mg/L
8	≈ 750 mg/L

Quadro 1 – Variação da solubilidade urinária da cistina consoante o pH urinário.

O componente iónico urinário é um factor relevante na solubilidade cistínica, um aumento na força iónica da solução de 0,005 para 0,3 vai permitir um aumento de dissolução de 70 mg de cistina por litro de urina (10). A natureza do componente electrolítico desta solução iónica é também importante, cloreto de cálcio conduz ao maior aumento da solubilidade relativamente ao cloreto de magnésio ou cloreto de sódio (10).

## ETIOLOGIA – CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Uma caracterização fenotípica de cistinúria foi estabelecida antes da identificação dos genes responsáveis pela doença. Apesar deste sistema não ter utilidade clínica actualmente, existe uma relação com o sistema de classificação fenótipo/genótipo empregue hoje em dia, desta forma, consideramos relevante a sua revisão.

Os pacientes com cistinúria foram inicialmente classificados em três grupos fenotipicamente diferentes baseados na medição da excreção urinária dos pais (heterozigotos para o gene disfuncional), e dos próprios doentes.

Os doentes tipo I apresentam a maior excreção urinária de cistina. Não houve evidência de aumento do nível plasmático após aporte oral de cistina, demonstrando que a absorção a nível intestinal também é deficitária, este facto foi confirmado pelo estudo do transporte de cistina nas células epiteliais intestinais retiradas por biopsia de pessoas afectadas. Esta é a forma mais comum de cistinúria. Os pais de doentes tipo I são portadores silenciosos e a concentração de cistina na urina destes indivíduos é normal (0 – 100  $\mu\text{mol}$  cistina /g de creatinina).

Nos pacientes com cistinúria tipo II, existe algum transporte através das células epiteliais intestinais, mas não existe aumento significativo do nível plasmático de cistina após aporte oral.

Pacientes com cistinúria tipo III têm uma redução da absorção de aminoácidos a nível das células intestinais em comparação com indivíduos saudáveis, mas suficientemente mantida para haver aumento dos níveis plasmáticos após ingestão de cistina.

Os pais de doentes com cistinúria tipo II têm aumento marcado da excreção urinária de cistina, sendo este aumento suficientemente alto para formar cálculos ocasionalmente (> 900

$\mu\text{mol}$  cistina/g creatinina). Em alguns estudos, os três grupos referidos anteriormente são classificados em tipo I e “não-tipo I”.

O mais recente sistema de classificação desenvolvido pelo ICC, baseado no genótipo, foi alicerçado em estudos que demonstraram que duas mutações genéticas estão na base dos três fenótipos:

- O primeiro gene da cistinúria SLC3A1 codifica a glicoproteína rBAT, subunidade do transportador heteromérico das células epiteliais intestinais e renais, localizado no cromossoma 2 (2p21). SLC3A1 é expresso em células do túbulo contornado proximal. Mais de 80 mutações do gene SLC3A1 estão descritas na cistinúria, a maioria são relativamente específicas de determinadas populações (11-12). A mutação M467T, por exemplo, corresponde a 40% das mutações encontradas num estudo realizado com famílias espanholas, mas é rara entre os doentes estudados no Quebec (12-13).

- O segundo gene da cistinúria SLC7A9 do cromossoma 19 (19q13) codifica a cadeia leve  $b^{0,+}AT$ . As mutações deste gene estão provavelmente relacionadas com a cistinúria não-tipo I (14). Existem muitas mutações descritas deste gene, sendo a mutação G105R a mais comum (12). A mutação mais comum num grupo de Judeus Líbanos, resulta na substituição do aminoácido valina por metionina (V170M) na proteína transcrita. Nos heterozigotos com a mutação V170M, a concentração urinária de cistina varia entre 86 a 1238  $\mu\text{mol/g}$  creatinina (14-15).

A nova classificação é baseada no *loci* do defeito genético em combinação com a excreção urinária de cistina dos heterozigotos obrigatórios:

- Tipo A, mutação de ambos os alelos SLC3A1: heterozigotos com padrão de excreção urinária de aminoácidos normal.

- Tipo B, mutação de ambos os alelos SLC7A9: heterozigotos normalmente evidenciam um aumento da excreção de cistina e de outros aminoácidos dibásicos na urina.
- Tipo AB, causada por duas mutações, uma no gene SLC3A1 e uma mutação no SLC7A9: “tipo misto” de cistinúria que pode ser causado pela interação de dois genes mutados, e a proteína codificada pelo gene 19q interage directamente com a subunidade rBAT no segmento S3 do túbulo contornado proximal (5).

Para efeitos práticos a classificação genética de cistinúria pode parecer dispensável a curto prazo, no entanto, pode permitir no futuro terapia molecular ou génica.

## CLÍNICA

A idade de aparecimento dos primeiros cálculos parece estar relacionada no genótipo do doente. Dos pacientes estudados no Quebec, mais de 50% dos doentes tipo I não tratados, desenvolveram o primeiro episódio litiásico na primeira década de vida. Estes resultados contrastam com os obtidos nos doentes com cistinúria tipo II e III, que não formaram cálculos nas primeiras décadas de vida (16).

Os doentes tipo I têm normalmente taxas de excreção urinária de cistina mais elevadas, logo, estão mais sujeitos à formação de cálculos, pois a concentração urinária de cistina ultrapassa com maior frequência o limiar da solubilidade ao pH urinário.

A frequência da recorrência dos episódios litiásicos pode variar entre um ou dois durante toda a vida, ou vários em apenas um ano. Da mesma forma, o tamanho dos cálculos pode variar desde pequenos grãos, que são eliminados com pequeno desconforto, a cálculos

coraliformes. Estes cálculos de grandes dimensões ocupam todo o sistema colector do rim com prolongamentos que se estendem pelos cálices e por vezes pela porção superior do ureter. A possível complicação de todos os cálculos é a obstrução do tracto urinário, que se manifesta normalmente por uma dor no flanco muito intensa, com início abrupto, por vezes pode encontrar-se hematuria. Em algumas ocasiões, a obstrução pode predispor à infecção urinária, nestes casos, pode haver febre e leucocitúria (17).

Uma obstrução não tratada leva à disfunção renal, mas a obstrução muito raramente acomete os dois rins simultaneamente, ou seja, a falência renal com necessidade de diálise é relativamente rara. Em casos mais extremos, a combinação de obstrução e infecção pode conduzir à necessidade de realização de nefrectomia. Nos doentes com rim único existe um maior risco de falência renal.

Muitos cálculos podem ser detectados por exames imagiológicos e permanecer assintomáticos durante anos, permanecendo desconhecidos os factores que levam à quebra dos cálculos que propicia a entrada no tracto urinário.

## **DIAGNÓSTICO**

Um diagnóstico preciso e precoce de cistinúria é essencial no tratamento a longo prazo. Todos os pacientes devem ter um registo da função renal basal e da pressão arterial.

A vida de um doente com cistinúria em homozigotia é marcada pela recorrência de episódios litíasicos de difícil controlo tanto médica como cirurgicamente. Mais de 50% dos homozigotos desenvolvem cálculos renais, em 75% destes destes doentes os cálculos são bilaterais (18).

A clínica da cistinúria, como já vimos, é similar à clínica de outras doenças metabólicas que cursam com a formação de cálculos renais, deve suspeitar-se de cistinúria se os primeiros cálculos aparecerem nas primeiras duas décadas de vida, se houver recorrência num curto prazo, se houver história familiar de doença litiásica ou em doentes com cristalúria recorrente.

### **Análise Urinária**

A análise microscópica da urina pode mostrar cristais hexagonais que são patognomónicos de cistinúria. A cistina é um dos aminoácidos que contém enxofre, o que atribui à urina um odor característico a “ovos podres”. Este odor pode ser particularmente pronunciado na urina colhida por sonda vesical após fragmentação a laser de cálculos uretéricos.

Outros testes podem apoiar a hipótese diagnóstica. O teste de nitroprussiato de sódio é um teste rápido para determinação qualitativa da concentração urinária de cistina. O cianeto quebra a ponte dissulfureto da cistina, permitindo que a cisteína se ligue ao nitroprussiato, esta reacção confere cor roxa à urina (19). Este teste já não se faz rotineiramente para o diagnóstico, devido ao elevado número de falsos positivos. Doentes com homocisteinúria ou acetonúria, doentes submetidos a terapêutica com fármacos contendo enxofre, ampicilina ou N-acetilcisteína podem apresentar resultados falsos positivos. A Síndrome Fanconi também causa falsos positivos devido à aminoacidúria generalizada. Um resultado positivo neste teste deve ser sempre complementado com análise por cromatografia de troca iónica da urina das 24h.

A excreção urinária de cistina das 24 horas é usada com fins diagnósticos (de confirmação) e terapêuticos. A amostra é alcalinizada (valores de pH acima de 7.5) para dissolver possíveis cristais na urina e posteriormente é medida a concentração de cistina

através de técnicas de cromatografia (20). Dado que a excreção de cistina apresenta um ritmo circadiano, alguns investigadores defendem colheitas de urina distintas para o dia e para a noite, para identificar períodos de hipersaturação mascarados pela colheita de urina das 24 horas (21).

A excreção normal de cistina varia de 0 a 100  $\mu\text{mol/g}$  de creatinina. Pacientes que excretam mais do que 1,3 mmol/g de creatinina são considerados homozigotos, pacientes com excreção intermédia são considerados heterozigotos. O limiar de saturação nos heterozigotos esta normalmente abaixo deste valor, o que pode levar à formação de cristais e cálculos (22).

Apesar dos testes genéticos poderem ser utilizados para estabelecer o diagnóstico, os resultados não influenciam a terapia, portanto, tais avaliações não têm utilidade clínica.

### **Análise dos Cálculos**

Os cálculos de cistina são amarelo pálido, e a sua coloração é normalmente uniforme. A microscopia electrónica, a cristalografia por difracção de raio x podem ser úteis na identificação componentes dos cálculos e relações espaciais específicas dos componentes do cálculo. Cálculos de cistina puros são observados em 60-80% dos casos, podendo os erros de amostragem ser elevados se apenas for examinada parte do cálculo e não o cálculo por inteiro.

A microscopia electrónica identificou dois subtipos de cálculos; liso e rugoso. Os cálculos lisos têm uma estrutura irregular e entrelaçada de cristais que os torna mais resistentes à fragmentação que os cálculos rugosos, cuja estrutura de cristais hexagonais é mais homogénea (23).

### **Exames Imagiológicos**

O diagnóstico preciso de uma cólica renal é prontamente feito através da TC sem contraste intravenoso. Os cálculos de cistina têm uma aparência homogénea ou em vidro fosco na radiografia e, apesar de radiopacos devido à presença de átomos de enxofre, são

muitas vezes menos densos que os cálculos contendo cálcio. A ecografia renal deve ser a base do *follow-up* destes doentes, sendo primeiro que tudo mais barata do que a TC e permite também uma redução da exposição à radiação a que os doentes estariam sujeitos devido à recorrência dos episódios litiásicos durante toda a vida.

## **TRATAMENTO**

### **Tratamento Médico**

O objectivo principal do tratamento conservador é aumentar a solubilidade urinária de cistina. São possíveis várias abordagens:

- medidas dietéticas;
- formas de diminuição da concentração urinária de cistina;
- fármacos que levam à conversão da cistina, numa forma mais solúvel.

Para todos os pacientes o tratamento de primeira linha inclui um aumento na ingestão de líquidos, dieta hipossalínica, e alcalinização apropriada da urina. Outras abordagens conservadoras estão reservadas para doentes cuja resposta a estas medidas não é suficiente.

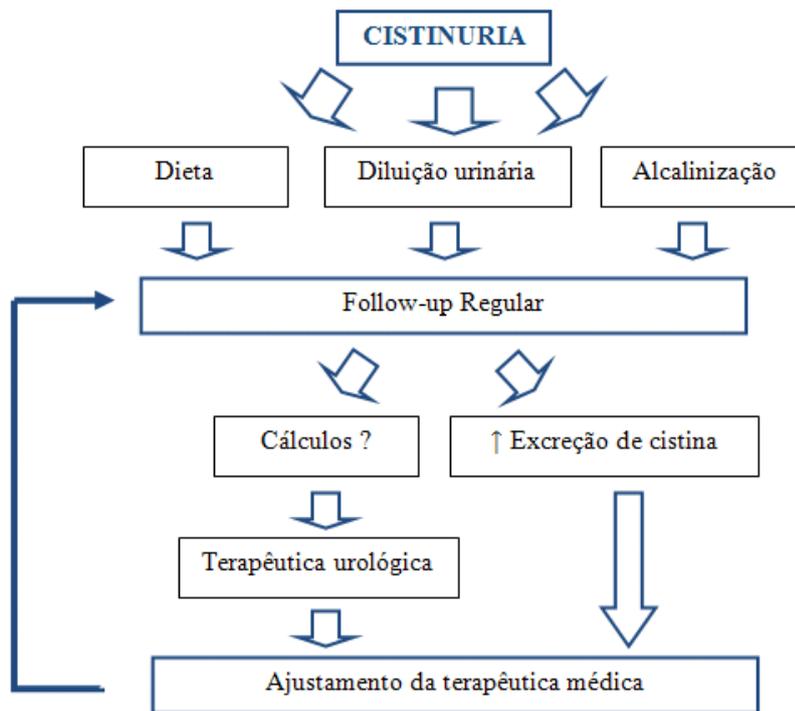


Diagrama 1 – Algoritmo do tratamento. Adaptado de Knoll, T. et al (2005)

#### a) Medidas dietéticas

O aminoácido metionina é metabolizado em cistina no organismo. A redução do aporte de metionina, encontrada em alimentos hiperproteicos, tais como: carne; peixe; ovos; soja; e trigo, poderia portanto, levar à redução da excreção urinária de cistina. Infelizmente tais restrições não são recomendadas em crianças. Adolescentes e adultos devem seguir uma dieta relativamente hipoproteica (<0.8 g/dia) (24).

A redução de ingestão de sal pode diminuir a excreção urinária de cistina até 156 mg/dia. A redução no aporte de sal até 2 g/dia é recomendada (25). No entanto, a adesão a esta medida, mesmo quando a restrição de sal é modesta, é muito baixa.

### **b) Hidratação**

A medida mais importante na prevenção da formação de cálculos é a diminuição da concentração urinária de cistina através da hiperdiurese. Um doente com cistinúria em homozigotia excreta entre 600 a 1400 mg de cistina por dia. A um pH de 7.0 a solubilidade da cistina é 250-300 mg/L. Um simples cálculo indica que um volume urinário de 5 L por dia, será suficiente para permitir a *clearance* da cistina na maioria dos doentes homozigótico. Este objectivo requiere a ingestão de 4 a 4.5 L de água por dia (tendo em conta as perdas insensíveis). De forma a garantir este aporte hídrico é sugerido aos doentes que bebam 240 mL de água por hora durante o dia, e 480 mL antes de se deitarem e pelo menos mais uma vez durante a noite.

Bebidas ricas em bicarbonato e com pouco sódio (1500 mg  $\text{HCO}_3^-/\text{L}$ , máximo 500 mg  $\text{Na}^+/\text{L}$ ), e sumos citrinos podem ser benéficos (3, 26).

### **c) Manipulação do pH urinário**

A alcalinização da urina para valores de pH no mínimo de 7.5 é uma importante medida para garantir uma solubilidade urinária de cistina suficiente.

O uso de bicarbonato de sódio é apenas recomendado em casos de insuficiência renal severa, dado que o sódio aumenta a excreção urinária de cistina. O uso de citrato de potássio em 2 a 4 doses de 3 a 30 mmol, permite uma alcalinização urinária adequada. O tratamento inicia-se com a dose mais baixa e com a determinação do pH urinário pelo menos 3 vezes ao dia. A dose vai sendo ajustada cuidadosamente até serem atingidos valores terapêuticos de pH. No entanto, deve ser evitada uma elevação muito grande do pH, pois aumenta o risco de formação de cálculo de fosfato de cálcio, e o risco de infecção (27).

#### d) Terapia farmacológica

O uso de fármacos que provocam a quebra da ligação entre os dois átomos de enxofre criando um composto mais solúvel, está recomendado em doentes refractários às medidas conservadoras anteriormente referidas, e em doentes com excreção urinária de cistina superior a 500 mg por dia ou concentração urinária de cistina de 300 mg/L (28). Quando prescritos, a manipulação do pH urinário deve ser mantida, assim como as medidas dietéticas.

De forma a melhor entender o mecanismo de acção destes fármacos, passamos a rever a estrutura da cistina. Duas moléculas de cisteína formam uma ponte dissulfureto para formar cistina (Figura 1) (Figura 2).

**CISTINA**

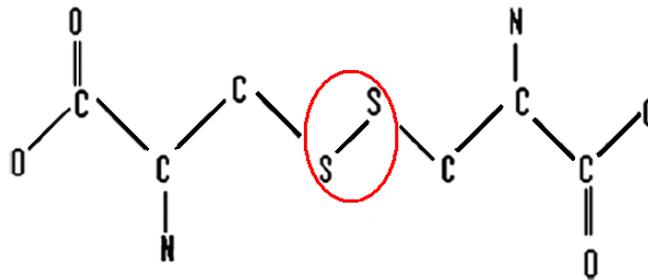


Figura 1 – Fórmula Molecular da Cistina. C – carbono, N – azoto, O – oxigénio, S – enxofre.

**CISTEÍNA**

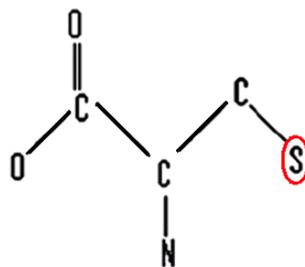


Figura 2 – Fórmula Molecular da Cisteína. C – carbono, N – azoto, O – oxigénio, S – enxofre.

Os quelantes de cistina contém um grupo tiol, que se liga com o átomo de enxofre de uma das moléculas de cisteína, esta troca conduz à formação de uma molécula de cisteína e a uma ponte dissulfureto entre o grupo tiol e a outra molécula de cisteína. As moléculas de cisteína e o complexo fármaco-cisteína resultantes da reacção são mais solúveis na urina. O objectivo deste tipo de terapia é a redução da formação de cálculos, dado que não ocorre uma significativa dissolução dos cálculos preexistentes.

- **D-penicilamina** – foi o primeiro fármaco usado com este propósito. Os complexos D-penicilamina-cisteína resultantes são 50 vezes mais solúveis do que a cistina na urina.

O efeito benéfico deste fármaco é dose dependente, assim como os efeitos secundários. São numerosos os efeitos adversos, que incluem reacções alérgicas, exantemas, urticária e febre. Podem surgir, principalmente, nas primeiras semanas de tratamento e, em geral, podem ser tratados com antihistamínicos ou corticosteróides. Também se pode verificar antralgia ou linfadenopatia. Estas reacções podem normalmente ser evitadas por uma dosagem gradual do fármaco, iniciando-se esta com doses muito baixas. Pode verificar-se alergia cruzada com a penicilina, em doentes alérgicos às penicilinas.

Sintomas de intolerância ao nível do tubo digestivo, tais como: náuseas, vómitos, perda de apetite e diarreia. Também podem ocorrer ulcerações na cavidade bucal. As perturbações do paladar são reversíveis e podem ser prevenidas com a administração de sulfato de cobre, tomado separadamente.

Reacções hematológicas, tais como: depressão da medula óssea, nomeadamente, trombocitopenia, leucopenia ou agranulocitose, surgem por vezes. Também já foram relatados casos de anemia hemolítica e aplástica. Em todos os casos o tratamento deve ser interrompido.

A nefropatia surge, provavelmente, como uma reacção imunológica a um complexo penicilamina-proteína, que se traduz por albuminúria. É reversível e uma afecção renal pré-existente não é agravada.

Perturbações dermatológicas: fragilidade da pele com púrpura, formação de rugas principalmente localizadas nas zonas de flexão, na região escapular e anal. Estas afecções cutâneas surgem, somente, com doses elevadas e após uso prolongado.

Polimiosite, sintomas de miastenia grave, fibrose pulmonar e síndrome de Good Pasture são efeitos secundários muito raros. Deficiência em metais pesados foi observada devido ao efeito quelante de metais da D-penicilamina. Durante o tratamento, e devido ao efeito anti-piridoxina, é necessário um suplemento de piridoxina de 50 mg/dia. Todos os efeitos secundários referidos anteriormente resultam numa adesão à terapêutica de apenas 50% dos doentes (29).

Este fármaco não é considerado actualmente terapia de primeira-linha, mas deve ser mantido nos doentes que têm tolerado bem (24).

- **$\alpha$ -Mercaptopropionilglicina ( $\alpha$ -MPG)** - tem uma acção idêntica à D-penicilamina, mas é significativamente menos tóxica, sendo mais frequentemente usada (24, 30). O doente deve interromper de imediato o tratamento e recorrer ao médico se surgir icterícia, efeito secundário comum, se tiver dores musculares ou febre. Podem surgir principalmente nas primeiras semanas de tratamento, reacções alérgicas, exantemas e urticária. Também podem ocorrer ulcerações na cavidade bucal. Em caso de intolerância o tratamento deve ser suspenso.

A dose varia de 300 a 1200 mg/dia em adultos (24, 30).

Considerado o fármaco mais promissor no tratamento da cistinúria, no entanto não é comercializado em Portugal.

- **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)** – também ocorre a formação de complexos fármaco-cisteína mais solúveis. O uso destes fármacos é considerado em doentes intolerantes aos outros dois fármacos anteriormente referidos, ou em doentes que podem beneficiar da diminuição da pressão arterial induzida. Os efeitos secundários são muito menos severos e frequentes do que os dos derivados do tiol. Pode provocar hipotensão em indivíduos normotensos e hipertensos com depleção de volume e/ou sódio por terapêutica diurética intensa, restrição dietética do sal, diarreia, vômitos ou em hemodiálise. Os doentes com insuficiência cardíaca têm um risco maior de hipotensão e quando se inicia o tratamento com um IECA, recomenda-se uma dose inicial mais baixa. Em doentes com insuficiência cardíaca recomenda-se precaução sempre que se aumenta a dose. Tal como outros anti-hipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com isquémia cardiovascular ou doença cerebrovascular, pode aumentar o risco de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Há um risco aumentado de hipotensão e de insuficiência renal quando doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria do único rim funcionante são tratados com IECA. Pode ocorrer perda de função renal com apenas ligeiras alterações na creatinina sérica. Nestes doentes, o tratamento deve iniciar-se sob rigorosa vigilância clínica com doses baixas, ajustes posológicos cuidadosos e monitorização da função renal.

Em casos de insuficiência renal (depuração da creatinina < 40 ml/min), a dose inicial de IECA tem de ser ajustada em função da depuração da creatinina, e em função da resposta do doente ao tratamento. Nestes doentes a monitorização, por rotina, do potássio e da creatinina constituem um procedimento normal.

O angioedema das extremidades, face, lábios, membranas mucosas, língua, glote ou laringe pode ocorrer em doentes tratados com IECA, particularmente durante as primeiras semanas do tratamento.

Foi relatada tosse com o uso de IECA. Caracteristicamente, é uma tosse não-produtiva persistente e resolve após a interrupção do tratamento.

Em alguns doentes tratados com IECA, foram observados aumentos do potássio sérico. Os doentes em risco de desenvolver uma hipercaliemia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus e os que concomitantemente usam diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes que tomam outros fármacos associados com o aumento do potássio sérico (i.e. heparina).

Neutropenia, trombocitopenia e anemia foram relatados em doentes medicados com IECA. Em doentes com função renal normal e sem outras complicações, a neutropenia raramente ocorre. Deve ser usado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação destes factores, especialmente se se verificar anteriormente o compromisso da função renal.

Pode ocorrer proteinúria particularmente em doentes com compromisso da função renal ou com doses relativamente altas de IECA (29).

As doses normais variam de 75 a 150 mg/dia em adultos (31-32).

- **Outros fármacos – Bucilamina** é um fármaco com 2 grupos tiol usado no tratamento de doentes com patologia reumatológica. Tem sido usado para tratar doentes com cistinúria mas não existem estudos que avaliem a sua eficácia e tolerabilidade.

Estudos *in vitro* demonstraram que a **Ampicilina** provoca um aumento da solubilidade da cistina, no entanto, a dose de Ampicilina necessária para se traduzir em efeitos clínicos pode não ser tolerada (33).

Fármacos contendo tiol devem ser evitados durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre devido aos seus efeitos teratogênicos., embora, ensaios realizados tenham mostrado que se utilizados com maior vigilância médica não existem riscos acrescidos, tanto para a mãe como para o feto. Doentes grávidas devem manter o plano de hidratação e de manipulação do pH urinário. Esta última medida deve ser cumprida com bicarbonato de sódio, dado que o citrato de potássio não é aconselhado neste cenário.

Alguns investigadores defendem o uso destes fármacos apenas em grávidas com doença litiásica extremamente activa e sempre depois do primeiro trimestre. No entanto, a experiência limitada no uso de fármacos contendo tiol durante a gravidez e o potencial risco teratogénico evidenciam a importância de uma avaliação da relação risco-benefício antes de tal terapêutica ser considerada (34).

### **Remoção de Cálculos**

A maioria dos doentes com cistinúria requer múltiplas intervenções urológicas durante a vida apesar das medidas preventivas. Avanços tecnológicos na Litotricia extra-corpórea por ondas de choque (LEOC), ureterorenoscopia, nefrolitotomia percutânea, tiveram um efeito significativo no tratamento da urolitíase, permitindo a remoção segura de cálculos e o alcance de um estado “livre de cálculos” (*stone-free state*). Hoje em dia procedimentos minimamente invasivos são utilizados na maioria dos casos para reduzir a morbidade associada a repetidas intervenções. A técnica escolhida não influencia o intervalo entre recorrências, mas se a

cirurgia permitir a remoção de todos os cálculos o intervalo de tempo até uma próxima recorrência é superior (35).

**a) Litotricia extracorporal por ondas de choque (LEOC)**

A LEOC é um tratamento relativamente eficaz para a litíase cistínica, dado que as taxas de remoção total de cálculos ser inferior do que em outros tipo de litíase. A dureza e composição homogénea destes cálculos faz com que sejam necessários duas a três vezes o número normal de choques para fragmentar os cálculos adequadamente. Frequentemente, são necessários múltiplos tratamentos. O tamanho máximo dos cálculos renais e uretéricos superiores propostos para este tratamento é 15mm.

Terapia oral com tiol pode fragilizar os cálculos ao trocar cistina por apatite em 30% dos cálculos, tornando-os mais sensíveis à LEOC (36).

**b) Litotricia endoscópica e extracção retrógradas**

Um acesso retrógrado através de ureteroscopia é adequado para a maioria dos cálculos de cistina alojados nos terços médio e distal do ureter, utilizando modalidades de litotricia de alta energia tais como Laser de *holmium* ou dispositivos pneumáticos (Lithoclast<sup>®</sup>). Cálculos de pequenas dimensões alojados no ureter proximal ou no rim poderão ter indicação para fragmentação por laser através da visualização por ureterorenoscopia.

**c) Nefrolitotomia percutânea**

A Nefrolitotomia percutânea já foi considerada *gold standard* para cálculos renais de cistina com diâmetro superior a 15mm e para cálculos residuais após LEOC. Com os avanços tecnológicos nos endoscópios flexíveis e na litotricia de alta energia, a nefrolitotomia percutânea ficou reservada para cálculos complexos e de grandes dimensões. Após o

estabelecimento do acesso percutâneo, com litotricia ou laser fragmenta-se a maioria dos cálculos, no entanto, em aproximadamente 50% dos casos é necessário repetir tratamentos enquanto, nos cálculos com composições distintas é necessário repetir tratamentos, em apenas 15% dos casos.

A taxa de extracção total dos cálculos após o seguimento de um plano de múltiplos tratamentos varia entre 40-86%.

A taxa de recorrência é 50-70% nos 5 anos, apesar da terapêutica médica instituída (37).

#### **d) Nefrostomia percutânea para dissolução química**

Antes de serem usadas técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, a irrigação directa dos cálculos renais com agentes químicos de dissolução através de um tubo de nefrostomia percutânea foi bem sucedida num número limitado de doentes. A Acetilcisteína forma complexos solúveis com a cistina, com acção similar à D-penicilamina. O tratamento pode durar semanas a meses.

Dado o extenso período de duração do tratamento, taxas relativamente baixas de sucesso, e o aparecimento de novas técnicas cirúrgicas, faz com que esta técnica seja raramente usada hoje em dia (38).

#### **e) Cirurgia clássica**

A cirurgia clássica não é necessária na maioria dos pacientes, é apenas considerada em doentes com cálculos coraliformes e de grandes dimensões. A associação documentada entre a cirurgia aberta e o risco de perda anatómica e funcional renal nestes doentes é uma das razões para evitar este procedimento (39). A anastomose uretero-ileal bilateral tem indicação muito raramente, sendo opção para doentes com formação de cálculos de cistina muito activa,

refractários ou intolerantes à terapêutica médica e que necessitam muito frequentemente de procedimentos cirúrgicos para remoção de cálculos (40). A nefrectomia por via aberta ou laparoscópica pode ser necessária em doentes com rins não funcionantes.

## ***FOLLOW-UP***

O elevado risco de recorrência e de perda de função renal com o passar do tempo, torna mandatória uma vigilância apertada dos doentes com cistinúria. É necessário controle da formação de cálculos que pode ser realizado por radiografia ou ecografia renal, sendo este último, uma modalidade ideal dado que os doentes não são sujeitos a repetidas exposições de radiação X. A ecografia renal é razoavelmente sensível na detecção de cálculos, e muito eficaz na detecção de rins atróficos e hidronefrose.

O intervalo do *follow-up* é estabelecido de acordo com a actividade da doença litiásica:

- 6 meses – nos doentes sem doença litiásica activa ou com actividade muito reduzida;
- 3 meses ou menos – para pacientes com formação rápida de cálculos (doença muito activa).

Doentes submetidos a terapêutica médica devem fazer periodicamente análises sanguíneas. Electrólitos séricos, azoto ureico e creatinina devem ser avaliados de 6 em 6 meses ou, anualmente, nos doentes tratados com manipulação do pH urinário. Hemograma, bioquímica e Combur-test<sup>®</sup> devem ser avaliados no mínimo de 6 em 6 meses nos doentes submetidos a terapêutica com derivados do tiol. O pH urinário também deve ser controlado nestes intervalos de tempo, especialmente quando submetidos a manipulação do pH. A medição da solubilidade urinária de cistina pode ser útil na identificação de doentes com

baixa adesão terapêutica e na determinação das doses apropriadas para os doentes submetidos à terapêutica com derivados do tiol (35).

O aumento da adesão à terapêutica médica prescrita é essencial nos doentes com cistinúria, e ajuda a manter os doentes no domínio do tratamento minimamente invasivo (41).

## **CISTINÚRIA – BREVE REVISÃO DA REALIDADE NO SERVIÇO DE UROLOGIA E TRANSPLANTAÇÃO RENAL DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

### **Objectivo**

Com este estudo pretendeu-se caracterizar os casos de Cistinúria seguidos no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra, assim como fazer uma breve análise retrospectiva da terapêutica instituída neste serviço estabelecendo um paralelo com a informação obtida da revisão de literatura.

### **Material e Métodos**

Procedeu-se à análise retrospectiva de processos de doentes, cujo diagnóstico principal foi de cistinúria. Avaliou-se o sexo, a idade, a idade em que foi estabelecido o diagnóstico, a proveniência, a terapêutica instituída, acometimento bilateral do aparelho urinário. Em todos os doentes a emissão de cálculos espontânea e/ou intervenções urológicas ocorridas durante o seguimento foram registados (episódios litiásicos). A litotricia extra-corpórea não foi considerada neste parâmetro dada a menor efectividade na remoção de cálculos de cistina.

Foram avaliados no estudo dezassete doentes com cistinúria comprovada, com pelo menos um episódio litiásico desde o início do seguimento ou com antecedentes de remoção de

cálculos por via cirúrgica ou por litotricia extra-corpórea. Dois dos dezassete doentes foram excluídos do estudo devido ao registo insuficiente de dados nos processos clínicos, pelo que foram incluídos na análise quinze doentes.

## Resultados

A população de doentes, com idades compreendidas entre os 26 e os 77 anos (média 49,3 anos), era constituída por 7 indivíduos do sexo masculino e 8 do sexo feminino (Quadro 2).

Sexo	n	Idade (anos)		
		Min	Máx	Med±DP
Masculino	7	27	77	54,7±17,2
Feminino	8	26	68	44,6±15,8
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>26</b>	<b>77</b>	<b>49,3±16,7</b>

Quadro 2 – Caracterização da amostra

No que respeita ao distrito de proveniência dos doentes, 5 doentes do distrito de Coimbra, 4 do distrito de Leiria, 3 do distrito de Aveiro, 2 do distrito do Porto e 1 doente do distrito de Viseu (Gráfico 1).

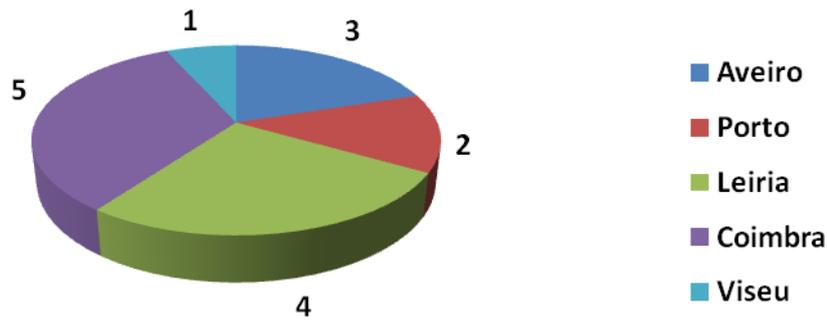


Gráfico 1 – Distribuição geográfica.

Quanto à idade na qual o diagnóstico de cistinúria foi estabelecido, o valor médio de idades é 35,5 anos. A doença é diagnosticada em média 12 anos (aproximadamente) mais cedo nos doentes do sexo feminino (Quadro 3).

Sexo	n	Idade no Diagnóstico (anos)			
		Min	Máx	Méd±DP	Mediana
Masculino	7	24	66	42,1±15,8	39,0
Feminino	8	15	58	29,6±14,0	27,5
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>66</b>	<b>35,5±15,7</b>	<b>33,0</b>

Quadro 3 – Idade no Diagnóstico.

A doença acometeu bilateralmente o aparelho urinário em 60% dos doentes, de referir que em dois doentes não foi possível aferir este parâmetro por falta de registo no processo clínico (Gráfico 2).

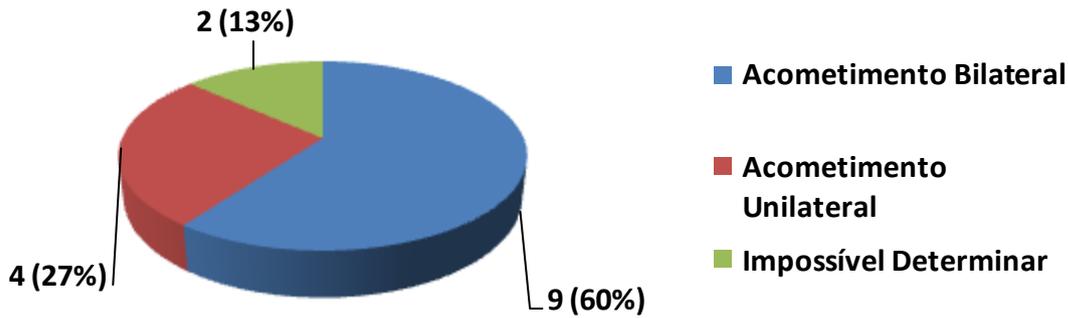


Gráfico 2 – Avaliação da bilateralidade.

Os episódios litiásicos, tal como já foram referidos, ocorreram em média 0,46 por ano na globalidade da amostra sendo muito semelhante a incidência entre ambos os sexos, os homens apresentam uma média de 0,50 episódios de cálculos por ano enquanto nas mulheres a média é de 0,41.

Na globalidade dos doentes foi prescrita uma terapêutica combinada. A todos os doentes foi prescrita D-penicilamina como agente quelante da cistina, não havendo registo de efeitos adversos que justificassem a suspensão deste fármaco, agentes alcalinizantes foram administrados de forma a aumentar o pH urinário para valores entre 7 e 8, em 12 doentes o fármaco utilizado é o citrato de potássio, e em outros 2 foi prescrito o complexo de pentacitrato hexapotássico hexassódico hidratado. De referir que em dois doentes o fármaco inicialmente prescrito foi o complexo de pentacitrato hexapotássico hexassódico hidratado, mas devido aos efeitos secundários este fármaco foi suspenso e instituída terapêutica com citrato de potássio. Apenas 1 dos doentes inseridos no estudo não tem prescrito qualquer fármaco alcalinizante da urina.

Relativamente ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o captopril está prescrito em 8 doentes, havendo registo de efeitos secundários em 2 doentes, no entanto não houve necessidade de suspender o fármaco.

Fármacos anti-hiperuricémicos também fazem parte da prescrição medicamentosa frequentemente instituída nos doentes com cistinúria seguidos na Unidade de Litotricia dos HUC, o Alopurinol 300mg foi prescrito a 8 doentes.

No que toca às consultas de *follow-up* os exames complementares realizados de forma sistemática foram a ecografia renal, o renograma/cintigrama renal e a cistinúria das 24 horas. De referir o elevado número de faltas destes doentes às consultas.

## **Discussão**

Nesta série, tal como na literatura revista, verificou-se uma incidência semelhante entre ambos os géneros. Os homens são afectados mais severamente, apresentando uma média de 0,50 episódios de cálculos por ano enquanto nas mulheres a média é de 0,41, apenas divergindo da bibliografia pelo facto da diferença entre as médias apresentadas ser bastante inferior, o que pode ser em parte justificado pela dimensão reduzida da amostra.

A análise da distribuição geográfica dos doentes reveste-se de alguma importância por se tratar de uma doença de transmissão hereditária, podendo facultar dados sobre populações onde a mutação genética é mais prevalente ou onde seja maior a exposição a factores de risco ambientais que propiciem o aparecimento de sintomas. Os resultados sugerem uma maior prevalência da doença nos distritos de Coimbra e Leiria, no entanto a dimensão da amostra e a reduzida diferença do número de casos entre distritos não nos permite tirar conclusões com segurança. Por outro lado, a referência dos doentes com cistinúria para os HUC não segue um padrão definido.

A idade no diagnóstico é muito superior à descrita na literatura, variando entre os 15 e os 66 anos de idade, esta diferença talvez seja justificada pelo facto deste diagnóstico ser muitas vezes um diagnóstico de exclusão (apesar de ser uma das doenças hereditárias mais comuns), atrasando a instituição da terapêutica adequada. As medianas das idades no

diagnóstico também são superiores e reflectem, contrariamente ao esperado, o estabelecimento mais precoce do diagnóstico nas doentes do sexo feminino.

O acometimento bilateral do aparelho urinário ocorre na maioria dos doentes (60%), corroborando os resultados de outros estudos inseridos na bibliografia.

Relativamente à terapêutica médica instituída, é semelhante à descrita anteriormente, com excepção do uso de fármacos anti-hiperuricémicos, alopurinol, que está prescrito em 8 dos 15 doentes inseridos no estudo, por apresentarem níveis elevados de uricosúria secundariamente à cistinúria.

Outro aspecto de realce é a realização de interrupções voluntárias da gravidez (IVG) por duas das doentes com cistinúria, havendo realizado uma das doentes 3 IVG em apenas 5 anos. O problema reside no efeito nefasto que tanto a terapia farmacológica, exames complementares assim como os procedimentos urológicos podem ter no feto, podendo provocar malformações ou inclusivamente pôr em causa a sua viabilidade.

Num dos casos estudados a doente apenas soube que estava grávida de 4 semanas após sessão de litotricia extra-corpórea aquando da realização de uma ecografia renal de controle. Neste caso, e após a exposição a ondas de choque e a radiação X na realização da LEOC, coube ao médico referenciar a doente para uma consulta de Obstetrícia.

Dada a gravidade destes casos, as doentes com doença litiásica activa e em período fértil devem ser acompanhadas em consultas de Planeamento Familiar estando conscientes dos riscos inerentes à gravidez, tanto para a mãe como para o feto, assim como possuir toda a informação necessária sobre métodos contraceptivos.

**Quadro Resumo**

Nome	Sexo	Distrito	Idade	Idade no Diagnóstico	Bilateralidade	Episódios litíasicos/ano	Terapêutica Farmacológica			
							Quelante	Alcalinizante	Anti-hiperuricémico	IECA
ASN	Masc.	Leiria	77	76	-	0,00	X	X	X	X
ALAOC	Fem.	Coimbra	29	19	Sim	1,09	X	X		X
AMPJ	Masc.	Coimbra	45	36	Sim	0,50	X	X		
BMSC	Masc.	Coimbra	27	24	Não	0,29	X	X	X	
DMM	Fem.	Coimbra	58	68	Não	0,00	X	X	X	
EIRM	Fem.	Leiria	59	33	Sim	0,01	X	X		X
LRCF	Fem.	Porto	48	29	Sim	0,20	X	X	X	X
MSB	Masc.	Aveiro	70	59	Não	1,00	X			
NRRM	Fem.	Porto	28	15	Sim	1,33	X	X		X
NNRG	Fem.	Aveiro	55	39	Não	0,25	X	X	X	
RMAM	Fem.	Viseu	44	26	Sim	0,15	X	X		X
SDSA	Masc.	Leiria	62	45	-	0,12	X	X	X	X
SMPS	Fem.	Aveiro	26	18	Sim	0,30	X	X		
LMGPL	Masc.	Leiria	44	26	Sim	1,32	X	X	X	X
FRMJ	Masc.	Coimbra	58	39	Sim	0,28	X	X	X	

Quadro 4 – Quadro Resumo

**CONCLUSÃO**

Doentes com cistinúria devem ser considerados como tendo uma doença litíásica complexa. O sucesso terapêutico é baseado num controlo regular, estratégias de prevenção e remoção eficiente de cálculos, e na adesão à terapêutica por parte do doente. O tratamento deve ter como objectivo a redução da recorrência dos episódios litíasicos, durante a toda a vida do doente, preservando a função renal. Outro aspecto a ter em conta é a exposição à radiação que estes doentes estão sujeitos, esta deve ser limitada ao indispensável.

Os defeitos genéticos causadores deste distúrbio já foram bem caracterizados, o que permitiria o desenvolvimento de novos fármacos, mais efectivos e melhor tolerados. Neste aspecto reside uma das maiores problemáticas desta doença. A Cistinúria é considerada uma doença “órfã”, e como consequência, a indústria farmacêutica não investe nem tempo nem recursos na investigação, por não ser rentável dado a baixa incidência comparativamente com outras patologias.

Relativamente ao desenvolvimento deste trabalho, e como conclusão, pude constatar que as estratégias de *follow-up* e de tratamento utilizadas no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra vão ao encontro do que é descrito nas recomendações mais actuais e na restante bibliografia consultada para a realização deste artigo de revisão.

**REFERÊNCIAS**

1. Chandra SB, Jon JC. Cystinuria - Diagnosis and Management. 2006;4(5):175-83.
2. Rutchik SD, Resnick MI. Cystine calculi. Diagnosis and management. *Urol Clin North Am.* 1997 Feb;24(1):163-71.
3. Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Dec;31(4):951-77.
4. Font-Llitjos M, Jimenez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet.* 2005 Jan;42(1):58-68.
5. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Oct;13(10):2547-53.
6. Chillaron J, Roca R, Valencia A, Zorzano A, Palacin M. Heteromeric amino acid transporters: biochemistry, genetics, and physiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Dec;281(6):F995-1018.
7. Chairoungdua A, Segawa H, Kim JY, Miyamoto K, Haga H, Fukui Y, et al. Identification of an amino acid transporter associated with the cystinuria-related type II membrane glycoprotein. *J Biol Chem.* 1999 Oct 8;274(41):28845-8.
8. Pfeiffer R, Loffing J, Rossier G, Bauch C, Meier C, Eggermann T, et al. Luminal heterodimeric amino acid transporter defective in cystinuria. *Mol Biol Cell.* 1999 Dec;10(12):4135-47.
9. Orts Costa JA, Zuniga Cabrera A, Martinez de la Cara y Salmeron J. [Cystinuria update: clinical, biochemical and genetic aspects]. *An Med Interna.* 2003 Jun;20(6):317-26.
10. Pak CY, Fuller CJ. Assessment of cystine solubility in urine and of heterogeneous nucleation. *J Urol.* 1983 May;129(5):1066-70.
11. Palacin M, Borsani G, Sebastio G. The molecular bases of cystinuria and lysinuric protein intolerance. *Curr Opin Genet Dev.* 2001 Jun;11(3):328-35.
12. Schmidt C, Vester U, Hesse A, Lahme S, Lang F, Zerres K, et al. The population-specific distribution and frequencies of genomic variants in the SLC3A1 and SLC7A9 genes and their application in molecular genetic testing of cystinuria. *Urol Res.* 2004 May;32(2):75-8.
13. Pras E. Cystinuria at the turn of the millennium: clinical aspects and new molecular developments. *Mol Urol.* 2000 Winter;4(4):409-14.

14. Feliubadalo L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet.* 1999 Sep;23(1):52-7.
15. Font MA, Feliubadalo L, Estivill X, Nunes V, Golomb E, Kreiss Y, et al. Functional analysis of mutations in SLC7A9, and genotype-phenotype correlation in non-Type I cystinuria. *Hum Mol Genet.* 2001 Feb 15;10(4):305-16.
16. Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1998 Jul;54(1):56-61.
17. Purohit RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology.* 2003 Sep;62(3):421-4.
18. Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2005 Jan;20(1):19-24.
19. Nakagawa Y, Coe FL. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. *Clin Chim Acta.* 1999 Nov;289(1-2):57-68.
20. Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1481-5.
21. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Christensson A, Tiselius HG. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res.* 2001 Oct;29(5):303-10.
22. Guillen M, Corella D, Cabello ML, Garcia AM, Hernandez-Yago J. Reference values of urinary excretion of cystine and dibasic aminoacids: classification of patients with cystinuria in the Valencian Community, Spain. *Clin Biochem.* 1999 Feb;32(1):25-30.
23. Bhatta KM, Prien EL, Jr., Dretler SP. Cystine calculi--rough and smooth: a new clinical distinction. *J Urol.* 1989 Oct;142(4):937-40.
24. Sakhaee K. Pathogenesis and medical management of cystinuria. *Semin Nephrol.* 1996 Sep;16(5):435-47.
25. Ng CS, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol.* 1999 Nov;13(9):647-51.
26. Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999 Nov;13(9):945-50.
27. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalinization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res.* 2001 Oct;29(5):295-302.
28. Pak CY, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000 May;27(2):243-53.
29. Índice Nacional Terapêutico. TUPAM editores. 2009;2º Semestre.

30. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Zerwekh JE, Adams BV. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopyronylglycine. *J Urol*. 1986 Nov;136(5):1003-8.
31. Coulthard MG, Richardson J, Fleetwood A. The treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis*. 1995 Apr;25(4):661-2.
32. Cohen TD, Stroom SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol*. 1995 Jul;154(1):164-6.
33. Johnston WK CJ, Casey WH, et al. The effects of ampicillin on cystine solubility in solution. Poster presented at AUA, San Francisco. 2004.
34. Gregory MC, Mansell MA. Pregnancy and cystinuria. *Lancet*. 1983 Nov 19;2(8360):1158-60.
35. Chow GK, Stroom SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *J Urol*. 1998 Aug;160(2):341-4; discussion 4-5.
36. Katz G, Kovalski N, Landau EH. Extracorporeal shock wave lithotripsy for treatment of ureterolithiasis in patients with cystinuria. *Br J Urol*. 1993 Jul;72(1):13-6.
37. Chow GK, Stroom SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol*. 1996 Nov;156(5):1576-8.
38. Bernardo NO, Smith AD. Chemolysis of urinary calculi. *Urol Clin North Am*. 2000 May;27(2):355-65.
39. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI. Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. *J Urol*. 1998 Feb;159(2):374-8; discussion 8-9.
40. Schmidt J, Madersbacher S, Hochreiter WW, Thalmann GN, Studer UE. Simultaneous replacement of both ureters with small intestine in a woman with cystinuria. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2315-6.
41. Pareek G, Steele TH, Nakada SY. Urological intervention in patients with cystinuria is decreased with medical compliance. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2250-2, discussion 2.