

M. Carpentieri¹ , G. Toscano² , A. S. Salcuni¹ , S. M. Sciannimanico¹ , L. Piva¹ , A. Brunetti¹ , M. Cellini¹ , C. Cipri¹ , E. Kara¹ , J. Manso¹ , A. Falchetti¹ , G. Boscutti², F. Vescini¹

1 SOC Endocrinologia - SOS Nutrizione Clinica – ASUFC Udine; 2 SOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale ASUFC Udine

Introduzione: La cistinuria è una patologia rara, di tipo autosomico recessivo, caratterizzata un ridotto riassorbimento di cistina e altri amminoacidi dibasici (ornitina, lisina, arginina) a livello del tubulo prossimale e del tratto gastrointestinale.

E’ associata a mutazioni nei geni SLC3A1 o SLC7A9.

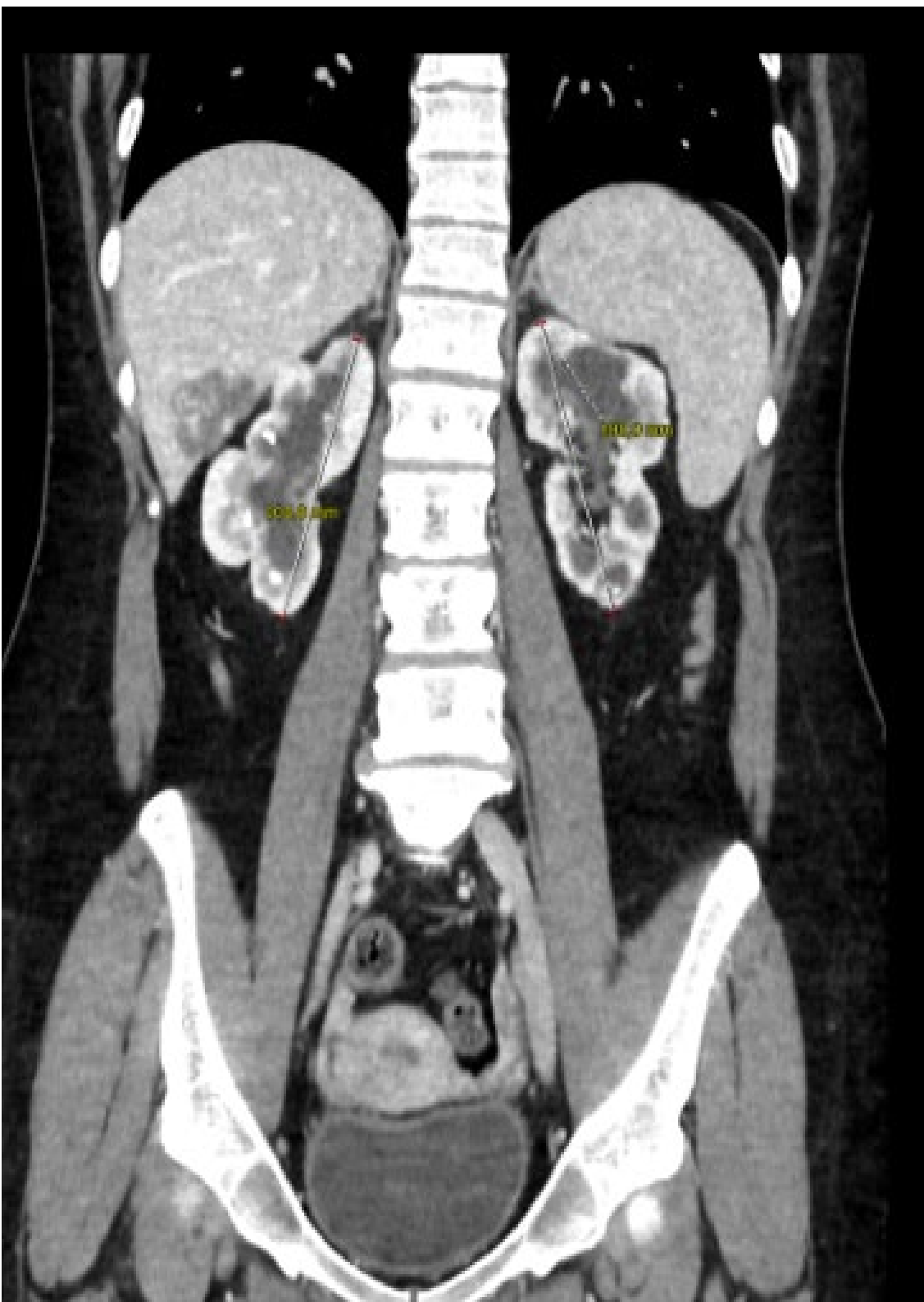
Clinicamente, si manifesta con episodi ricorrenti di calcolosi renale, che possono portare a danno renale progressivo e, in casi severi, a insufficienza renale cronica.

Nei pazienti con mutazioni in entrambi gli alleli, possono inoltre comparire dismorfismi facciali, disabilità intellettuali e deficit di ormone della crescita (GH).

Caso Clinico:

Donna di 38 anni, inviata in visita dall’Urologo, per quadro di calcolosi renale recidivante, rialzo del PTH in quadro di insufficienza renale cronica stadio 4.

In anamnesi emerge lieve quadro di ipertensione arteriosa, sindattalia delle mani e dei piedi congenita sottoposta a correzione chirurgica (esiti di presunta briglia aderenziale); due episodi di aborto spontaneo nel 2022; sovrappeso.



Esami radiologici:

TC di controllo 2024

«multiple formazioni cistiche bilaterali, aspetto dei reni con multiple incisure, dilatazione calico-pielica di grado lieve-moderato bilateralmente»

Ad una rivalutazione delle immagini: disposizione dei calcoli a **“corna di cervo”**

In virtù della **particolare immagine radiologica**, dei valori nella norma del calcio sierico e della calciuria si è sospettato un quadro di cistinuria.

E’ stato quindi richiesto studio degli **amminoacidi urinari** con incremento di arginina, cistina, lisina, ornitina.

E’ stata quindi eseguita valutazione genetica con riscontro di mutazione frameshift del gene SLC3A1 diagnostica per cistinuria di tipo A

Conclusioni

L’insieme dei dati ha fatto porre diagnosi di Cistinuria

La presenza di calcoli di fosfato di calcio non è in contrasto con la diagnosi, poiché nei calcoli di grandi dimensioni, la presenza di cristalli di cistina è reperibile solo nel centro del calcolo.

Sono state vagliate in collaborazione con i Nefrologici le varie possibilità terapeutiche. In considerazione del grado di insufficienza renale non è stato possibile avviare terapia con tiopronina, per il rischio di aggravamento della stessa.

- E’ stata avviata **terapia alcalinizzante con citrato di potassio con l’obiettivo di portare il pH urinario a valori compresi tra 7,5-8.**
- La dose prevista di citrato è di 60-80 mEq/l al giorno.
- Considerando la presenza di insufficienza renale cronica, si è deciso di raggiungere tale dosaggio in modo graduale, monitorando attentamente il profilo elettrolitico.
- La somministrazione è stata suddivisa in 3-4 dosi, preferibilmente con un carico notturno. E’ stata poi raccomandata adeguata idratazione per ridurre il Peso Specifico Urinario.
- E’ stato inoltre consigliato di ridurre l’utilizzo di alimenti ricchi in metionina (precursore della cistina) quali: carni rosse, latte e derivati, fagioli, quinoa, uova.
- Si è consigliato, inoltre, riduzione nell’introito di sodio poiché anche se il riassorbimento di cistina non è direttamente dipendente dal sodio, un suo elevato apporto aumenterebbe gli amminoacidi neutri intracellulari e il carico di sodio potrebbe ulteriormente rallentare il riassorbimento apicale di cistina a livello del tubulo prossimale.

Take Home Message

La corretta diagnosi ha permesso una corretta strategia terapeutica e la futura possibilità di accesso al trapianto renale

Storia della calcolosi renale:

2019 1° ricovero per urosepsi e IRA in sospetta anomalia congenita delle vie urinarie (sospetta megacalicosi congenita);

successivo intervento di pielotomia dx con estrazione di calcolo pielico di 3 cm;

2022 nuova urosopesi e pielotomia sinistra con estrazione di calcolo pielo-ureterale a stampo di 6 cm e di calcolo pielico di 2 cm;

2022 **Esame chimico fisico: calcoli di fosfato di calcio.**

2024 Esami ematochimici:

P+: 1,11 mMol/L; **Calcio ionizzato** (pH 7.4): 1,16 mMol/L

25-OH-Vitamina D: 15 ng/mL; **PTH:** 150 pg/mL

Calciuria nelle 24 ore: nella norma; **eGFR:** 28 mL/min

Esame	Esito	U.M.	Intervalli di
Cromatografia ms			
Alanina urinaria	60	< nmol/mg cr.	240 - 670
beta Alanina urinaria	1	nmol/mg cr.	0 - 130
Anserina urinaria	6	> nmol/mg cr.	0 - 0
Ac. alfa aminoadipico urinario	0	< nmol/mg cr.	40 - 110
Ac. alfa aminobutirrico urinario	1	nmol/mg cr.	0 - 90
Ac. gamma aminobutirrico urinario	0	< nmol/mg cr.	15 - 30
Ac. beta aminoisobutirrico urinario	247	nmol/mg cr.	10 - 510
Arginina urinaria	669	> nmol/mg cr.	10 - 90
Asparagina	9	< nmol/mg cr.	99 - 470
Ac. Aspartico urinario	3	< nmol/mg cr.	60 - 240
Carnosina urinaria	0	< nmol/mg cr.	10 - 90
Citrullina urinaria	10	nmol/mg cr.	8 - 50
Cistationina urinaria	0	< nmol/mg cr.	20 - 50
Cistina urinaria	455	> nmol/mg cr.	43 - 210
Etanolamina urinaria	42	nmol/mg cr.	0 - 520
Ac. Glutamico urinario	6	< nmol/mg cr.	39 - 330
Glutamina urinaria	0	< nmol/mg cr.	190 - 510
Glicina urinaria	84	< nmol/mg cr.	730 - 4160
Istidina urinaria	218	< nmol/mg cr.	460 - 1430
Omocistina urinaria	0	nmol/mg cr.	0 - 32
Idrossilisina urinaria	6	< nmol/mg cr.	40 - 90
Idrossiprolina urinaria	0	nmol/mg cr.	0 - 26
Isoleucina urinaria	0	< nmol/mg cr.	16 - 180
Leucina urinaria	0	< nmol/mg cr.	30 - 150
Lisina urinaria	2107	> nmol/mg cr.	145 - 634
Metionina urinaria	0	< nmol/mg cr.	38 - 210
1-Metilistidina	110	< nmol/mg cr.	170 - 1680
3-Metilistidina urinaria	985	> nmol/mg cr.	160 - 520
Ornitina urinaria	250	> nmol/mg cr.	20 - 80
Fenilalanina urinaria	4	< nmol/mg cr.	51 - 250
Fosfoetanolamina urinaria	15	< nmol/mg cr.	20 - 100
Fosfoserina urinaria	0	< nmol/mg cr.	40 - 510
Prolina urinaria	0	nmol/mg cr.	0 - 0