Vårdprogram för cystinuri

Bakgrund:

Cystinuri är en ärftlig sjukdom som leder till bildning av stenar i njurbäcken, urinledare och urinblåsa. Cystinuri beskrevs i litteraturen för första gången i början av 1800-talet som en orsak till bildningen av njurstenar. Man misstänkte tidigt att sjukdomen var ärftlig samt att den uppstod på grund av en defekt i utsöndringen av cystin i njuren. Cystinstenar utgör ca 1% av alla njurstenar. Cystinuri orsakas oftast av mutationer i två gener: SLC3A1 och SLC7A9. Dessa gener kodar för proteiner som är ansvariga för transporten av aminosyran cystin och andra dibasiska aminosyror (Lysin, Arginin och Ornitin) i bland annat njurarna. När denna transport inte fungerar korrekt, uppstår ett minskat upptag av dessa aminosyror i urinen. På grund av en låg löslighet i urin bildar cystin kristaller och sedermera stenar i urinvägarna. Dessa stenar kan orsaka stopp och blockeringar av flödet i urinvägarna vilket kan orsaka smärtsamma anfall och långsiktigt försämra njurarnas funktion.

Sjukdomen finns i två grundtyper:

a/ Mutation inom SLC3A1, även kallad typ A, eller klassisk cystinuri har en autosomalt recessiv nedärvning. Heterozygota patienter är kliniskt friska och bildar inte sten.

b/ Mutationer inom SLC7A9, även kallad typ B, har en autosomalt dominant nedärvning där redan heterozygoti ger en ökad cystinhalt i urinen, om än i mindre grad än typ A, och kan ge upphov till stenbildning. Homozygot typ B cystinuri har samma kliniska bild som homozygot typ A ovan.

c/ Mutation i en allel av SLC3A1 och en allel av SLC7A9 har kallats typ AB men får samma kliniska uttryck som typ B då den heterozygota mutationen i SLC3A1 ej ger en ökad utsöndring av cystin i urinen, som angivet ovan. Typ AB anges här för fullständighetens skull.

Det finns även patienter med cystinuri där mutation inte kunnat påvisas i de två ovan nämnda generna. Orsaken är här oklar även om andra gener, liksom intronsekvenser misstänkts men där orsaken har ej kunnat påvisas.

Cystinuri är således en ovanlig form av stensjukdom i urinvägarna och behandlingen innefattar läkemedel med risk för allvarliga biverkningar. Det är därför viktigt med nära samarbete mellan såväl njurmedicin, urologi, klinisk kemi och röntgen. Av dessa anledningar rekommenderas att cystinuripatienter sköts vid centra med etablerad organisation och erfarenhet av detta tillstånd.

Kemisk/genetisk diagnostik

Diagnosen cystinuri ställs oftast genom analys av cystinivån i urinsamlingar, alternativt analys av eventuella stenar. Vid cystinuri är cystinhalten i urinen klart förhöjd och det finns i denna diagnostik ingen gråzon gentemot friska.

För screening av släktingar används aminosyraprofil på kastat morgonurinprov där svaret ges per kreatinin. Fördelen med aminosyraprofil är att även dibasiska aminosyror då analyseras och en förhöjning av även dessa krävs för diagnosen. Som regel screenas förstagradssläktingar av rutin, övriga släktingar vid särskild misstanke som till exempel njurstensanfall.

Man kan även med hjälp av genetisk testning bekräfta diagnosen genom att identifiera kända mutationer i de ovan nämnda generna SLC3A1 och SLC7A9, detta är dock ovanligt i klinisk praxis.

Bilddiagnostik:

Här föredras datortomografi då rena cystinstenar har en låg röntgentäthet och kan vara svåra att se med slätröntgen. Betänk här tillståndets varaktighet och ackumulerad stråldos. Ultraljud är ett alternativ vid misstanke om större konkrement/hydronefros men svårt följa upp patienterna och jämföra stenstorlekar med denna modalitet.

Akutbehandling:

Behandling av akut njurstensanfall hos patienter med cystinuri skiljer sig inte från handläggning av övriga stentyper. För detta hänvisas till Nationellt vårdprogram för stensjukdom i övre urinvägarna.

Långtidsbehandling:

Behandlingen av cystinuri består dels av förebyggande åtgärder för att förhindra bildandet av stenar. Dels, i de fall där stenbildning ändå uppstår och kräver åtgärd, urologisk behandling.

<u>Kostbehandling:</u>

Råd om ett högt vätskeintag med observans på komplicerande tillstånd såsom till exempel hjärtsvikt eller njursvikt. Grundregeln är > 2 liter under dagen och > 1 liter under kvällen för att säkerställa en god diures under natten. Patienten uppmanas till extra vätskeintag i samband med ev nattlig vattenkastning.

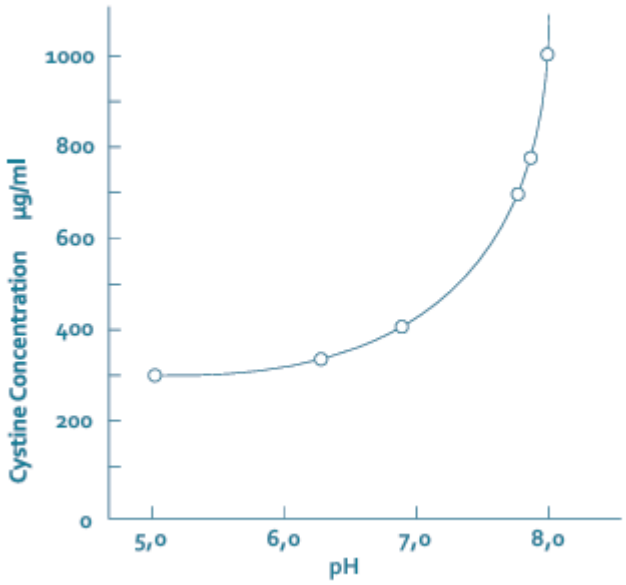
Rekommendation om att reducera intaget av koksalt (NaCl) i kosten samt att iakttaga folkhälsomyndighetens riktlinjer om god kosthållning vilket innebär bl a ett ökat intag av fibrer och vegetabilier och reducerat intag av kött.

Striktare dietföreskrifter förbehålles mer stenaktiva patienter med tanke på att cystinuri är ett livslångt tillstånd, dessa dietråd ges då via dietist.

Medicinsk behandling:

Den förbyggande medicinska behandlingen syftar till att öka lösligheten av cystin i urinen och sänka cystinkoncentrationen i urinen.

En ökad löslighet uppnås genom alkalisering av urinen till ett pH på 7 eller högre (se figur 1).



Figur 1

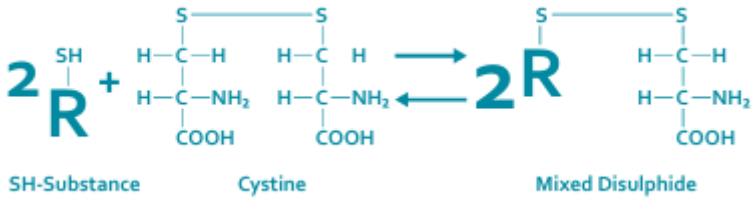
Pga ett fortsatt funktionellt transportsystem med samresorbtion av natrium och cystin från urinen väljs gärna kaliumcitrat för denna alkalisering. I den mån kaliumcitrat ej tolereras eller bedöms olämpligt (till exempel pga njursvikt/hyperkalemi) väljes natriumbikarbonat. Den alkaliserande effekten bedöms i dessa fall viktigare än natriuminnehållet.

Uppstart av urinalkalinisering som regel med Kaliumcitrat 1080mg x 2 alt Natriumbikarbonat 1g x 2 med uppföljande urin-pH. Vanligaste biverkningarna här är gastrointestinala. Dessa läkemedel kräver inte licens. Även här anpassning till ev komplicerande sjukdom till exempel njursvikt.

En reducerad cystinkoncentration kan uppnås på två sätt:

1. Ökat vätskeintag och en därigenom ökad urinmängd (se Kostbehandling ovan).
2. Bindning av cystin till läkemedel.

Cystinbindande läkemedel innehåller en SH-grupp som binder till disulfidbindningen i cystin och bildar en sk blanddisulfid med betydligt högre löslighet (se figur 2).



Figur 2

För kliniskt bruk finns två cystinbindande substanser att tillgå. Dels tiopronin, dels penicillamin. Vid användande av penicillamin behövs dessutom substitution med pyridoxin (Vitamin B6).

Huvudsakliga biverkningar innefattar:

• Membranös nefropati

• Leukopeni

• Trombocytopeni

• Pemfigoid

• Myopati

• Leverpåverkan

• Positiv ANA och SLE-liknande symptom

• Smakförändringar (kan dock gå tillbaka utan att behandlingen behöver avbrytas)

Vid allvarliga biverkningar får preparatet utsättas och patienten hållas utan cystinbindande läkemedel till biverkan gått tillbaka. Ett försök kan då göras med den alternativa substansen med uppmärksamhet på eventuell korsreaktion.

Uppstart av medicinsk cystinbindande behandling:

Uppstart av cystinbindande behandling övervägs vid aktiv stenbildning och/eller cystinkoncentrationer >1000 umol/L.

Förstahandsmedel idag är penicillamin, detta pga en orimlig kostnadsutveckling för tiopronin.

Startdosen av penicillamin respektive tiopronin är 300 respektive 250mg till natten under en prövoperiod av 2-4 veckor med veckovisa provtagningar avseende ev biverkningar. Dessa läkemedel kräver licens.

Provtagningen innefattar blodstatus, elektrolytstatus inklusive albumin, leverstatus, ANA och U-albumin/kreatininkvot (för en fullständig lista var god se Uppföljning nedan).

Pat uppmanas till kontakt vid illabefinnande och vid uttalat sådant att upphöra med medicinen tills kontakt etablerats. Mina vårdkontakter 1177 är här ett utmärkt redskap.

Efter prövoperioden trappas läkemedlet upp till primär behandlingsnivå vilket ofta är 2+0+2 med fortsatta veckovisa provtagningar enligt ovan. Då förväntad behandlingsnivå uppnåtts följs detta upp med urinsamling uppdelad på dag- och natturin för en ev fortsatt justering av dos.

Samma förfarande gäller vid byte av cystinbindande läkemedel.

Kirurgisk behandling:

För stenar i njuren som är 6 mm eller större bör kirurgisk behandling övervägas. Förstahandsbehandling är endoluminal laserlitotripsi (URS/RIRS), men för större stenar >20 mm bör PCNL övervägas. Pga egenskaperna hos rena cystinstenar kan fragmentation vara svår att uppnå med stötvågsbehandling (ESVL). ESVL kan dock övervägas för stenar <15 mm om de uppvisar stor variation i täthet (>90 HU).

Uppföljning

I stabila fall sker kontroll med fysiskt-/telefon-/videobesök var 6 månad.

Dessa besök inkluderar anamnestiska uppgifter om stenanfall samt monitorering av eventuella biverkningar.

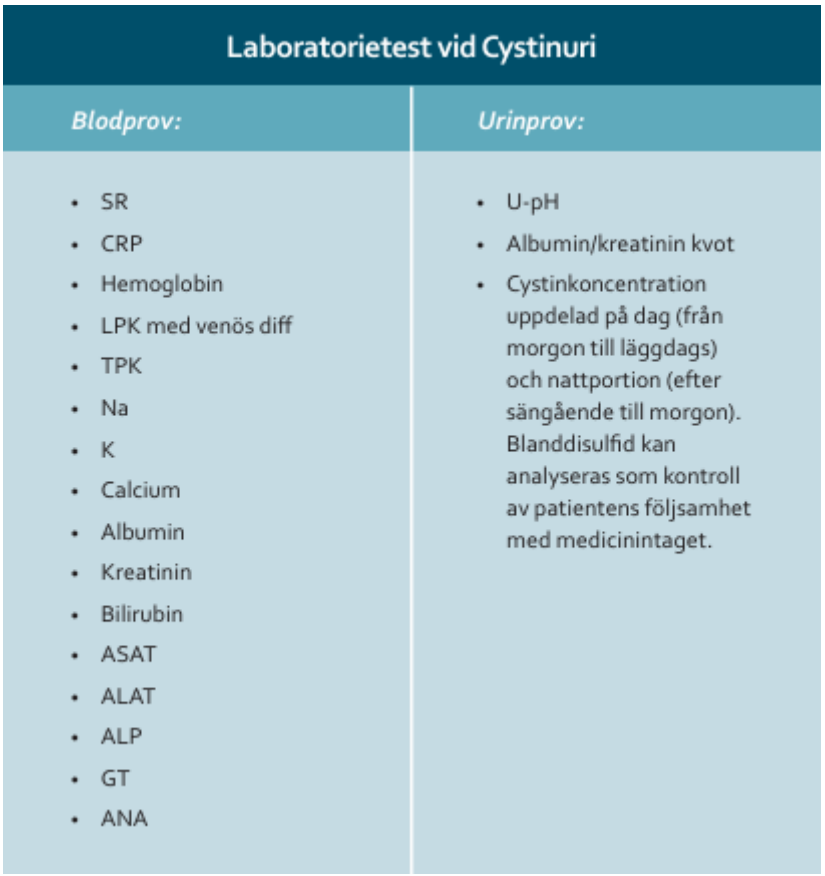
Regelbundna urinsamlingar uppdelade på dagurin och natturin för att kontrollera cystinkoncentration.

Primär målnivå för cystinkoncentration är <1000 umol/L men för stenaktiva patienter kan denna målnivå behöva sänkas till <800 eller t o m <500 umol/L.

För urin-pH är målnivån >7.

Blodprover innefattar blodstatus, elektrolyter, njurfunktion, leverprover, antinukleära antikroppar (ANA) samt urinprov avseende albumin/kreatininkvot i morgonurinprov och urin-pH (se figur 3). Kan även övervägas att mäta tU-Natrium för att följa upp en natriumreducerad kost.

Röntgen/ultraljud för att upptäcka nya stenar och ställningstagande till åtgärd av dessa. Vid kända konkrement ligger frekvensen på röntgen vart eller vartannat år men får individualiseras.



Figur 3

Prognos

Cystinuri är ett livslångt tillstånd. Med rätt behandling och uppföljning kan patienter vara mer eller mindre symtomfria och undvika nedsatt njurfunktion. Prognosen beror på hur väl sjukdomen hanteras och hur effektivt stenbildning kan förebyggas. Tidig diagnos och konsekvent behandling är nyckeln till att minimera komplikationer och förbättra livskvaliteten för personer med cystinuri.

Mot bakgrund av ett kroniskt tillstånd är det också viktigt att hålla nere frekvensen av röntgenundersökningar och att ge kostråd med ett långsiktigt perspektiv.

Ett nära samarbete med urologisk enhet är en förutsättning för ett gott omhändertagande av dessa patienter.

Referenser

Ala-Opas M, Sipilä I, Kivinen S, Lethonen T. Diagnostic problems associated with cystinuria. Scand J Nephrol 1990; 24: 133-135

Lee WS, Wells RG, Sabbag RV, Mohandas TK, Hediger MA. Cloning and chromosomal localisation of a human cDNA involved in cystine, dibasic and neutral amino acid transport. J Clin Invest 1993; 91: 1959-1963

Feliubadalo L, et al, International Cystinuria Consortium. Non-typ I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b0,+ AT) of rBAT. Nat Genet 1999; 23(1): 52-7

Rogers, A., et al. Management of cystinuria. Urol Clin North Am, 2007. 34: 347.

Lee WS, Wells RG, Sabbag RV, Mohandas TK, Hediger MA. Cloning and chromosomal localisation of a human cDNA involved in cystine, dibasic and neutral amino acid transport. J Clin Invest 1993; 91: 1959-1963

Feliubadalo L, et al, International Cystinuria Consortium. Non-typ I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (b0,+ AT) of rBAT. Nat Genet 1999; 23(1): 52-7

Dent CE, Senior B. Studies on the treatment of cystinuria. Br J Urol 1955; 20: 205-219

Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effect of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone forming salt. Kidney Int 1983; 24: 60.

Crawhall JC, Scowen EF, Watts RWE. Effect of penicillamine on cystinuria. Br Med J 1965 March 2; 1: 588-590

Kallistratos G, Timmermann A. Uber die wirking von Thiola. Naturwissenschaften 1968; 55: 648

King JS. Treatment of cystinuria with a-mercaptopropionylglycine. A preliminary report with some notes on column chromatography of mercatans. Proc Soc Exp Biol Med 1968; 129: 927-932

DiSilviero D, Galluci M, Ricciuti GP, Alpi G, Fini D, Cassanelli A, Molinari C. Mercaptoethane sulphonate in cystinuric calculosis therapy. Contr Nephrol 1987; 58: 193-195

Streem S.B., and Hall P. Effect of captopril on urinary cystine excretion in homozygous cystinuria. J Urol 1989; 142: pp. 1522-1524

Dahlberg P.J., and Jones J.D.: Cystinuria: failure of captopril to reduce cystine excretion. Arch Intern Med 1989; 149: pp. 713

Jaffe IA. Adverse effects profile of sulfhydryl compunds in man. Am J Med 1986; 69: 549-556

Solomon L., Abrams G., Dinner M., et al: Nenonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. N Engl J Med 1977; 296: pp. 54-55

Lindell Å, Denneberg T, Edholm E, Jeppsson J-O. The effect of sodium intake on cystinuria with and without tiopronin treatment. Nephron 1995; 71: 407-415

Fjellstedt, E, Denneberg T, Jeppsson J-O, Christensson A, Tiselius H-G. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. Urol Res, 2001. 29: 303

Lindell Å, Denneberg T, Hellgren E, Jeppsson J-O, Tiselius H-G. Clinical course and stone formation during tiopronin treatment. Urol Res 1995; 23: 111