


O impacto da intervenção cirúrgica sobre a função renal na cistinúria

The impact of surgical intervention on renal function in cystinuria

Autores

Serra Sürmeli Döven¹ 

Ali Delibaş¹

Hakan Taşkınlar²

Ali Nayci²

¹ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Mersin, Turkey.

² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Urology, Mersin, Turkey.

Data de submissão: 19/01/2018.

Data de aprovação: 22/04/2018.

Correspondência para:

Serra Sürmeli Döven

E-mail: serrasurmel@yahoo.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0034

RESUMO

Introdução: A cistinúria é um distúrbio autossômico recessivo causado por defeitos de transporte intestinal e renal da cistina e aminoácidos dibásicos que resultam em urolitíase recorrente e necessidade de intervenção cirúrgica. O presente estudo teve por objetivo avaliar o impacto das intervenções cirúrgicas sobre a função renal por meio da análise da taxa de filtração glomerular estimada. **Métodos:** Treze pacientes pediátricos com cistinúria acompanhados em uma instituição terciária entre 2004 e 2016 foram incluídos no estudo. Os prontuários médicos foram analisados e utilizados como fonte de dados sobre a apresentação clínica dos pacientes, parâmetros urinários, formação de cálculos, tratamento clínico, intervenção cirúrgica, recidiva de cálculos após procedimento cirúrgico, análise de cálculos, ultrassonografia, resultados de imagens com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio metaestável (^{99m}Tc-DMSA) e tempo de seguimento. A depuração de creatinina estimada pela fórmula modificada de Schwartz (TFGe) antes e após a cirurgia foi utilizada para avaliar e comparar estatisticamente os níveis de função renal. **Resultados:** Nove pacientes (69,2%) apresentaram cicatrizes renais detectadas por exame de imagem com ^{99m}Tc-DMSA. Dez pacientes (76,9%) necessitaram intervenção cirúrgica aberta por cálculo renal durante o seguimento. Não foram detectadas diferenças significativas entre os valores de TFGe anteriores e posteriores à intervenção cirúrgica (média de 92 vs. 106, $p = 0,36$). Nove pacientes (69,2%) não apresentaram cálculos no último exame ultrassonográfico. Recidivas de cálculos renais após cirurgia foram observadas em 66,6% dos pacientes submetidos a cirurgia. **Conclusões:** Intervenções cirúrgicas relativas a cálculos renais são frequentemente necessárias em pacientes com cistinúria. Cicatrizes renais são um achado prevalente em pacientes com cistinúria. De acordo com o presente estudo, cirurgia não afeta negativamente a TFGe de pacientes com cistinúria.

Palavras-chave: Cistinúria; Urolitíase; Cirurgia; Infância; Cicatrizes Renais.

ABSTRACT

Introduction: Cystinuria is an autosomal recessive disorder due to intestinal and renal transport defects in cystine and dibasic amino acids, which result in recurrent urolithiasis and surgical interventions. This study aimed to assess the impact of surgical interventions on renal function by analyzing estimated glomerular filtration rates. **Methods:** Thirteen pediatric patients with cystinuria, who were followed-up in a single tertiary institution between 2004 and 2016, were included in the study. Medical records were reviewed to collect data on clinical presentation of patients, urine parameters, stone formation, medical treatment, surgical intervention, stone recurrence after surgical procedure, stone analysis, ultrasonography, ^{99m}technetium dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc-DMSA) radionuclide imaging results, and follow-up time. Creatinine clearances estimated by modified Schwartz (eGFR) formula before and after surgery were used to assess renal function and compared statistically. **Results:** Nine patients (69.2%) had renal scarring which were detected with ^{99m}Tc-DMSA radionuclide imaging. In ten patients (76.9%), open surgical intervention for stones were needed during follow-up. Significant difference was not detected between eGFR before and after surgical intervention (mean 92 versus 106, $p = 0.36$). Nine of the patients (69.2%) were stone free in the last ultrasonographic examination. Relapses of stone after surgery were seen in 66.6% of patients who underwent surgical intervention. **Conclusions:** Surgical interventions for urinary stones are commonly required in patients with cystinuria. Renal scarring is a prevalent finding in cystinuric patients. Surgical interventions have no negative impact on eGFR in patients with cystinuria according to the present study.

Keywords: Cystinuria; Urolithiasis; Surgery; Childhood; Renal Scarring.



INTRODUÇÃO

A cistinúria é um distúrbio autossômico recessivo causado por defeitos de transporte intestinal e renal da cistina e dos aminoácidos dibásicos arginina, lisina e ornitina. Devido à baixa solubilidade da cistina no pH fisiológico da urina, os indivíduos afetados apresentam risco de formação de cálculos renais ao longo de toda a vida¹. Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a cistinúria resulta em urolitíase recorrente com morbidade significativa por conta de obstrução, infecção e repetidas intervenções cirúrgicas². Comprometimento renal é um achado comum em pacientes com cistinúria formadora de cálculos renais³. No entanto, há poucos estudos sobre o impacto das intervenções cirúrgicas sobre a função renal dos pacientes com cistinúria⁴.

No presente estudo, nosso objetivo foi avaliar os desfechos renais da cistinúria e o impacto das intervenções cirúrgicas sobre a função renal por meio da análise da taxa de filtração glomerular estimada dos pacientes com cistinúria seguidos em nossa instituição.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com pacientes diagnosticados com cistinúria tratados e seguidos em nossa instituição de janeiro de 2004 a agosto de 2016. O Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Mersin aprovou o estudo em 20/10/2016. O diagnóstico de cistinúria foi fundamentado na excreção urinária quantitativa de cistina dos pacientes com nefrolitíase avaliados por cromatografia de aminoácidos. Os prontuários dos pacientes foram analisados e utilizados como fonte de dados sobre a idade dos pacientes ao diagnóstico, apresentação da patologia, consanguinidade dos pais, histórico familiar de cálculos renais, investigação metabólica em amostras de urina, formação de cálculos, tratamento clínico, intervenção cirúrgica, recidiva de cálculos após procedimento cirúrgico, análise de cálculos, investigações por ultrassonografia e cintilografia com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio metaestável (^{99m}Tc-DMSA), níveis de creatinina e tempo de seguimento. A fórmula modificada de Schwartz foi utilizada para calcular a TFGe a partir dos dados disponíveis para as medidas de estatura e creatinina sérica antes e após intervenção cirúrgica aberta (constante $k \times$ estatura em centímetros / creatinina sérica em micromoles

por litro). O valor de k foi 0,413⁵. O diagnóstico de infecção do trato urinário (ITU) foi definido como piúria (mais de cinco leucócitos por campo de alta potência) e urocultura positiva (> 105 unidades formadoras de colônias por mililitro). Hipercalcúria foi definida como relação cálcio/creatinina na urina (mg/mg) superior aos valores do percentil 95 para a idade (0-6 meses: 0,8; 7-12 meses: 0,6; e maiores de 12 meses: 0,2). Hiperuricosúria foi diagnosticada pela concentração de ácido úrico na urina em relação à depuração da creatinina (Urato urinário \times creatinina sérica / creatinina urinária, todos em mg/dL); hiperuricosúria foi definida como valor superior a 0,56 mg/dL de filtrado glomerular⁶. Cálculos com menos de 3 mm de diâmetro foram definidos como micro-cálculos; os com 3 mm ou mais de diâmetro foram definidos como macro-cálculos⁷.

Os dados foram processados e analisados o pacote estatístico STATA MP/11. A premissa de normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis foram apresentadas em números absolutos (porcentagens), médias, desvios padrões e valores mínimos e máximos. O teste t de Student foi utilizado para comparar os níveis de TFGe antes e após a cirurgia. Significância estatística foi atribuída a eventos com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foi observada uma acentuada razão entre indivíduos do sexo masculino e feminino (3,3:1). A média de idade ao diagnóstico foi de $20,2 \pm 1,69$ (4-60) meses e o tempo médio de seguimento foi de $54,6 \pm 2,97$ (7-100) meses. As características clínicas e laboratoriais dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Nove pacientes apresentaram consanguinidade parental. Histórico familiar de urolitíase foi identificado em nove pacientes. A excreção quantitativa média de cistina dos pacientes foi de 50.249 (593-23.658) $\mu\text{mol/gr}$ de creatinina. Dez pacientes apresentaram cálculos no sistema urinário superior e três tanto no sistema urinário superior como no inferior. Dez pacientes apresentaram macro-cálculos e três tinham micro-cálculos. Todos os pacientes apresentaram múltiplos cálculos. Os cálculos renais de oito pacientes foram analisados. Quatro dos cálculos eram de cistina, dois eram de cálcio e dois eram cálculos complexos. Seis pacientes tiveram hidronefrose. Um paciente apresentou ectopia renal cruzada com fusão. Os desfechos renais dos pacientes com cistinúria

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

Paciente	Idade ao diagnóstico (Meses)-Sexo	Apresentação	Consanguinidade parental	Histórico familiar	Hipercalcúria	Hiperuricosúria	Cistina urinária (µmol/g/creatinina)
1	22 - masc.	Dor abdominal	[-]	[+]	[-]	[+]	5406
2	15 - masc.	Disúria	[+]	[+]	[-]	[+]	3943
3	8 - masc.	Inquietação	[+]	[-]	[-]	[+]	1890
4	60 - masc.	Hematúria, disúria	[-]	[-]	[-]	[-]	593
5	45 - masc.	Disúria	[+]	[+]	[-]	[-]	5423
6	22 - masc.	Vômitos	[+]	[+]	[-]	[-]	6740
7	4 - masc.	Hematúria	[+]	[+]	[-]	[+]	4086
8	36 - masc.	Dor abdominal	[-]	[-]	[-]	[-]	2876
9	7 - masc.	Hematúria, disúria	[-]	[-]	[-]	[-]	1875
10	19 - fem.	Vômitos	[+]	[+]	[-]	[+]	2941
11	5 - masc.	Inquietação	[+]	[+]	[-]	[-]	6811
12	8 - fem.	Hematúria	[+]	[+]	[-]	[-]	4299
13	6 - fem.	Inquietação	[+]	[+]	[-]	[-]	1523

TABELA 2 DESFECHOS RENAIS DOS PACIENTES COM CISTINÚRIA

Pacientes	Insuficiência renal por obstrução por cálculo	Infecção recorrente do trato urinário	Cicatrizes renais	Necessidade de tratamento cirúrgico	Recorrências após cirurgia	Formação de cálculos na última consulta
1	[-]	[-]	[-]	[+]	[-]	[-]
2	[-]	[-]	[+]	[+]	[+]	[-]
3	[-]	[-]	[+]	[+]	[-]	[-]
4	[+]	[-]	[+]	[+]	[+]	[-]
5	[-]	[-]	[+]	[+]	[-]	[-]
6	[-]	[-]	[+]	[+]	[+]	[-]
7	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]	[+]
8	[-]	[-]	[-]	[+]	[+]	[+]
9	[-]	[-]	[+]	[-]	[-]	[+]
10	[-]	[+]	[+]	[+]	[-]	[-]
11	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]
12	[-]	[-]	[+]	[+]	[+]	[-]
13	[-]	[-]	[+]	[+]	[+]	[+]

são exibidos na Tabela 2. Infecções recorrentes do trato urinário foram observadas em apenas um paciente. Não foi observado refluxo vesicoureteral na uretrocistografia miccional do paciente. Tratamento clínico com superidratação, alcalinização da urina, captopril e/ou tiopronina foi administrado a todos os pacientes. Síndrome nefrótica ocorreu em um paciente por reação adversa à tiopronina. A média da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na

última consulta dos pacientes foi de 110 (77-156) mL/min/1,73m². Dez pacientes necessitaram intervenção cirúrgica. Dois (pacientes 4 e 6) foram submetidos a dois procedimentos cirúrgicos em função de recidiva dos cálculos. Os demais pacientes foram submetidos a apenas uma intervenção cirúrgica. Não houve diferença significativa entre os níveis de TFGe antes e após a intervenção cirúrgica (média de 92 *vs.* 106, *p* = 0,36).

DISCUSSÃO

A cistinúria, que tem efeitos devastadores sobre os rins, leva a comprometimento da função renal e nefrectomia^{6,8,9}. Mesmo com tratamento clínico, o prognóstico de longo prazo é reservado devido à eficácia limitada do tratamento e à baixa adesão dos pacientes². Além disso, a maioria dos pacientes com cistinúria requer múltiplas intervenções urológicas ao longo da vida a despeito de medidas preventivas. Assimos *et al.* relataram que cirurgia aberta para remoção de cálculos e nefrectomia estavam associadas a aumento da creatinina sérica⁴. No presente estudo, apenas dois pacientes foram submetidos a intervenções cirúrgicas adicionais por conta de urolitíase recorrente e nenhum foi submetido a nefrectomia, o que poderia levar à deterioração de sua função renal. A obstrução por cálculo renal é uma indicação cirúrgica importante para pacientes com cistinúria. Apenas um paciente precisou de cirurgia para tratar insuficiência renal causada por obstrução por cálculo renal, que melhorou após o procedimento. Se fosse observado comprometimento renal secundário à obstrução por cálculo renal em mais pacientes, a função renal destes teria sido melhorada após a cirurgia.

Distúrbios metabólicos combinados são frequentemente observados em pacientes com cistinúria. Shen *et al.*¹⁰ relataram que hipercalcúria (46,7%), hiperoxalúria (40%) e hipocitraturia (33,3%) foram os três distúrbios metabólicos mais comuns em pacientes com cálculos de cistina na China. Sakhaee e colaboradores¹¹ relataram hipercalcúria em 19%, hiperuricosúria em 22% e hipocitraturia em 44% de 27 pacientes com cálculos de cistina. No presente estudo, a hiperuricosúria foi o distúrbio metabólico mais comum nos pacientes com cistinúria. Esse resultado pode estar relacionado a diferenças na dieta de diferentes populações, como o consumo relativamente elevado de proteína e a baixa ingestão de vegetais observados na maioria de nossos pacientes. Os níveis urinários de oxalato e citrato não puderam ser avaliados devido à falta desses exames em nosso centro.

Nas regiões em desenvolvimento, como várias áreas da Turquia, Irã, Índia, China, Indochina e Indonésia, onde as pessoas consomem grandes quantidades de carboidratos mas pouca proteína, os cálculos vesicais são comuns. Comparativamente, cálculos do trato urinário superior são mais comuns em países desenvolvidos¹². Em estudo realizado na Turquia, foram localizados cálculos vesicais em

quase metade dos pacientes¹³. No entanto, estudos recentes classificaram os cálculos do trato urinário superior como os mais comuns da Turquia¹⁴⁻¹⁶. Celiksoy *et al.*¹⁶ relataram que casos de múltiplos cálculos no trato urinário inferior e recorrência foram significativamente mais frequentes em pacientes com cistinúria. No presente estudo, a maioria dos cálculos dos pacientes localizava-se no trato urinário superior. Essa diferença também pode ser atribuída aos diferentes padrões nutricionais vigentes na Turquia. Todos os pacientes apresentaram múltiplos cálculos e elevada taxa de recorrência, como anteriormente relatado na literatura.

Pacientes com cistinúria frequentemente têm cálculos mistos compostos por outras substâncias além da cistina que podem disfarçar a presença de cistinúria e atrasar o diagnóstico por muitos anos, mesmo após o surgimento dos sintomas iniciais¹⁷. Resnick *et al.* relataram que heterozigose para cistinúria é fator predisponente para a formação de cálculos de oxalato de cálcio¹⁸. Em outro estudo, todos os pacientes homozigotos com cistinúria desenvolveram cálculos de cistina pura. Cálculos de oxalato de cálcio, ácido úrico e cistina foram observados em 51,4%, 20,0% e 8,6% dos pacientes heterozigotos com cistinúria, respectivamente¹⁹. Em nossa casuística, apenas quatro cálculos eram de cistina pura. Embora hipercalcúria não tenha sido detectada nos pacientes, dois indivíduos desenvolveram cálculos de cálcio. A análise genética dos pacientes não pôde ser realizada devido à indisponibilidade de testes genéticos em nosso centro. Essas diferenças podem ser atribuídas a defeitos genéticos (homozigose ou heterozigose) e a diferenças na dieta de alta proteína e baixo teor de vegetais.

Um paciente desenvolveu síndrome nefrótica devido ao tratamento com tiopronina. A biópsia renal foi compatível com doença por lesão mínima. O paciente foi tratado com captopril em vez de tiopronina e corticosteroides para a síndrome nefrótica. Outros relatos também descrevem casos de síndrome nefrótica na cistinúria tratados com tiopronina²⁰. Ferraccioli *et al.*²¹ descreveram os achados de biópsia de seis pacientes que desenvolveram síndrome nefrótica durante tratamento com tiopronina. A maioria apresentou glomerulonefrite membranosa, enquanto um indivíduo teve glomerulonefrite mesangioproliferativa e um paciente glomerulonefrite com depósitos segmentares no mesângio.

Embora sejam uma causa incomum de insuficiência renal, algumas manifestações de litíase apresentam risco maior, como as patologias hereditárias do cálculo renal (por exemplo, cistinúria, hiperoxalúria primária, doença de Dent), cálculos primários de estruvita e urolitíase relacionada a infecção associada a anomalias anatômicas e funcionais do trato urinário e lesões da medula espinhal. Episódios recorrentes de obstrução e/ou efeitos biológicos específicos de cristais em células epiteliais tubulares e células intersticiais renais podem ativar a cascata do fibrinogênio responsável pela perda do parênquima renal. Em termos clínicos, cálculos recorrentes frequentes, episódios de infecção e obstrução do trato urinário, número de intervenções urológicas e tamanho dos cálculos estão significativamente associados a risco de insuficiência renal²².

Em nossa amostra, apenas um paciente evoluiu para insuficiência renal por obstrução de cálculo. O indivíduo foi submetido a uma nefrostomia percutânea. Embora apenas um paciente tenha sofrido de infecção recorrente do trato urinário, cicatrizes renais foram detectadas em nove, oito dos quais necessitaram intervenção cirúrgica. Assim, pode-se considerar que as cicatrizes renais se desenvolveram por conta de efeitos biológicos específicos dos cristais nas células epiteliais tubulares, e não por infecção recorrente do trato urinário.

As limitações deste estudo são seu delineamento retrospectivo, o número limitado de pacientes e a falta de exames genéticos e metabólicos (oxalato e citrato urinários).

Em conclusão, a cistinúria é uma condição que requer monitoramento ao longo da vida, restrições alimentares, prevenção farmacológica e intervenção cirúrgica frequente. A intervenção cirúrgica não aporta impacto negativo sobre a função renal de indivíduos com cistinúria. Portanto, em pacientes com cistinúria que não respondem ao tratamento clínico, a intervenção cirúrgica é um método seguro e eficiente para remover os cálculos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Palacin M, Goodyer P, Nunes V, Gasparani P. Cystinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4909-32.
2. Tiselius HG. New horizons in the management of patients with cystinuria. *Curr Opin Urol* 2010; 20:169-73.
3. Lindell A, Denneberg T, Granerus G. Studies on renal function in patients with cystinuria. *Nephron* 1997;77:76-85.
4. Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Stroom SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002;168:27-30.
5. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
6. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017.
7. Poito C, Cioce F, Manna AL, Maiello R, Di Toro R. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38:521-4.
8. Bani Hani I, Matani Y, Smadi I. The value of family screening for patients with cystine stone disease in northern Jordan. *Br J Urol* 1998;81:663-5.
9. Modersitzki F, Pizzi L, Grasso M, Goldfarb DS. Health-related quality of life (HRQoL) in cystine compared with non-cystine stone formers. *Urolithiasis* 2014;42:53-60.
10. Shen L, Sun X, Zhu H, Cong X, Ning B. Comparison of renal function and metabolic abnormalities of cystine stone patients and calcium oxalate stone patients in China. *World J Urol* 2013;31:1219-23.
11. Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY. The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. *J Urol* 1989;141:819-21.
12. López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:49-59.
13. Ozokutan BH, Küçükaydin M, Gündüz Z, Kabaklıoğlu M, Okur H, Turan C. Urolithiasis in childhood. *Pediatr Surg Int* 2000;16:60-3.
14. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-60.
15. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res* 2011;39:105-10.
16. Celiksoy MH, Yılmaz A, Aydogan G, Kiyak A, Topal E, Sander S. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. *Urology* 2015;85:909-13.
17. Trinchieri A, Dormia G, Montanari E, Zanetti G. Cystinuria: definition, epidemiology and clinical aspects. *Arch Ital Urol Androl* 2004;76:129-34.
18. Resnick MI, Goodman HO, Boyce WH. Heterozygous cystinuria and calcium oxalate urolithiasis. *J Urol* 1979;122:52-4.
19. Elkoushy MA, Andonian S. Characterization of patients with heterozygous cystinuria. *Urology* 2012;80:795-9.
20. Alvarez Navascués R, Vidau Argüelles P, Rodríguez Suarez C, Herrera Perez de Villar J, Suarez Heiva M. [Nephrotic syndrome and anasarca status, secondary to treatment with tiopronin in a case of cystinuria]. *Arch Esp Urol* 2001;54:438-40. In Spanish.
21. Ferraccioli GF, Peri F, Nervetti A, Mercadanti M, Cavaliere F, Dall'Aglio PP, et al. Tiopronin nephropathy: clinical, pathological, immunological and immunogenetic characteristics. *Clin Exp Rheumatol* 1986;4:9-15.
22. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:233-43.