

Tecnologia, competenza e collaborazione con i clinici sono elementi chiave per la diagnosi di cistinuria

Stefano De Angelis, Ada Aita, Mario Filosofo, Alessandra Falda

U.O.C. Laboratorio Analisi, ULSS7 Pedemontana, P.O. di Bassano del Grappa (Vicenza)

ABSTRACT

Technology, staff competence and collaboration with clinicians are key elements for the diagnosis of cystinuria

Cystinuria is one of the unrecognized causes of nephrolithiasis. As other stones, cystine stones can present with flank pain, haematuria, dysuria, as well as systemic symptoms such as nausea and vomiting. This report describes the case of a 36-years-old pregnant woman, admitted at Emergency Department for severe vomiting and weight loss (6 kilograms in one month), soon after being treated for *hyperemesis gravidarum*. Failure of response to conventional management prompted further clinical and laboratory investigations. Urinary sediment analysis by automated analyser and intelligent verification rules, allowed to highlight cysteine casts, recognized by well trained staff. Cooperation between laboratory staff and clinicians allowed diagnosing cystinuria and starting therapy with vomiting remission.

Parole chiave: cistinuria, cristalli urinari, citofluorimetria

CASO CLINICO

La paziente descritta in questo caso è una donna di 36 anni, in gravidanza, seguita negli ultimi mesi per episodi ricorrenti di vomito, inizialmente trattata per questa sintomatologia dal medico di medicina generale con Doxilamina succinato/piridossina cloridrato per una settimana senza beneficio. In seguito ad un primo ingresso in Pronto Soccorso in data 03/01/2023, all'ottava settimana di gestazione, e attraverso il raccordo anamnestico con la ginecologia si riscontrava un dimagrimento di 6 chilogrammi nell'ultimo mese. All'anamnesi patologica remota si evidenziavano: ipotiroidismo, ernia iatale, tonsillectomia, non allergie a farmaci. All'ingresso era in trattamento farmacologico con il suddetto antiemetico e Levotiroxina. Nulla di patologico si evidenziava alla visita e all'ecografia ginecologica.

Si eseguivano gli esami ematochimici di routine riscontrando esclusivamente una iposodiemia e una ipopotassiemia, rispettivamente di 134 mmol/L (i.r. 135-145) e 3,1 mmol/L (i.r. 3,50-5,10).

Si procedeva quindi con il trattamento della paziente per iperemesi gravidica con la somministrazione di: Metoclopramide, Magaldrato, Doxilamina Succinato/Piridossina Cloridrato, Potassio Cloruro per via orale e con l'indicazione di pasti piccoli frequenti e asciutti, abbondante idratazione, visita gastroenterologica, ripetizione esami ematochimici (emocromo e ioniemia) a sette giorni. Infine si somministrava un clistere evacuativo e al miglioramento della sintomatologia si dimetteva la paziente.

Al persistere della sintomatologia (nausea, vomito e astenia), la paziente si recava nuovamente in Pronto Soccorso. Presa in carico dal servizio di Ginecologia/

Corrispondenza a: Ada Aita, U.O.C. Laboratorio Analisi, ULSS7 Pedemontana, Bassano del Grappa (Vicenza)

E-mail: ada.aita@aulss7.veneto.it

Ricevuto: 03.05.2023

Revisionato: 04.05.2023

Accettato: 06.05.2023

Publicato on-line: 24.05.2023

DOI: 10.19186/BC_2023.036

Ostetricia ripeteva gli esami ematochimici e delle urine. Si confermavano dati patologici l'iposodiemia e l'ipopotassiemia (rispettivamente di 134 mmol/L e di 3,4 mmol/L). L'esame chimico-fisico e citofluorimetrico delle urine mostrava: pH di 6 (i.r. 5,5-7,5), emoglobina di 0,15 mg/dL (v.r. <0,3) con 60 eritrociti/microlitro (v.r. <15), chetoni pari a 80 mg/dL (assenti), proteinuria di 30 mg/dL (v.r. <15 mg/dL), un numero di cristalli di 42 unità/ μ L e lo strumento comunicava il messaggio di campione leggermente torbido. L'esame automatizzato del sedimento urinario conduceva al riscontro di cristalli di cistina (Figure 1 e 2).

Attraverso la consulenza ed il raccordo anamnestico tra il laboratorio analisi e il reparto di degenza si evidenziavano numerosi episodi databili dal 2017 di dolori addominali con vomito, stranguria, ematuria considerati come coliche renali da calcolosi, non sottoposti ad ulteriori approfondimenti diagnostici, alla luce anche dell'anamnesi familiare muta per episodi di calcolosi renale.

La paziente eseguiva, quindi, durante la prima giornata di ricovero la consulenza gastroenterologica con prescrizione di inibitori di pompa protonica per la nota ernia iatale. Il giorno seguente, veniva dimessa, sulla base dell'ecografia renale che non rilevava nulla di patologico, base della consulenza nefrologica che confermava la diagnosi di cistinuria nonchè sui risultati dell'esame delle urine con la prescrizione di un introito idrico di 2-3 litri/die al fine di garantire una diuresi maggiore dei 2 litri/die, alimentazione povera di sale e di proteine di origine animale, ed eventuale alcalinizzazione delle urine ad un pH >7 e determinazione della cistina urinaria.

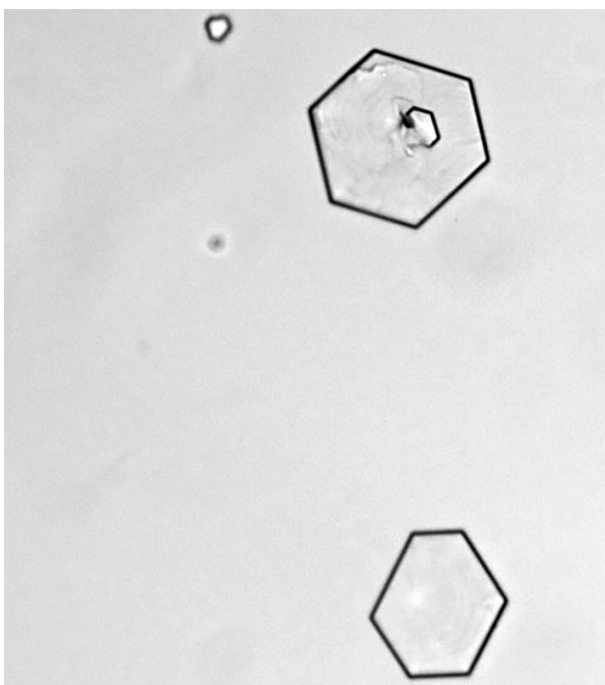


Figura 1
Cristalli di cistina.

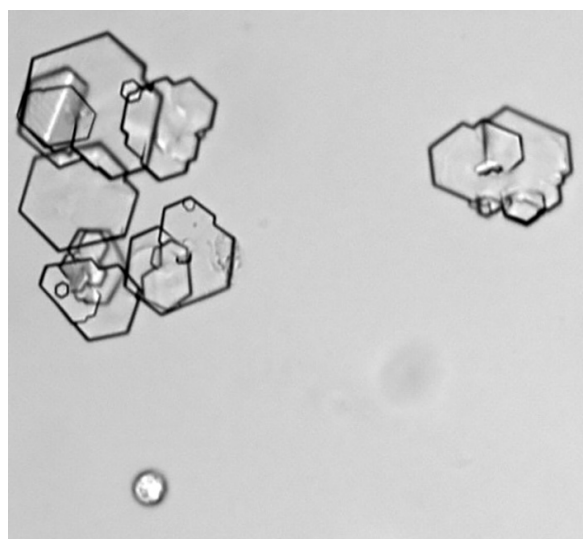


Figura 2
Aggregati di cristalli di cistina.

DISCUSSIONE

La cistinuria è una malattia genetica rara (a trasmissione autosomica recessiva) appartenente al gruppo di malattie ereditarie del metabolismo degli amminoacidi. Mutazioni a carico dei geni *SLC3A1* e *SLC7A9* che codificano per le subunità dei trasportatori degli amminoacidi dibasici (cistina, ornitina, lisina e arginina) del tratto intestinale e del tubulo prossimale del rene sono la causa della patologia. Il deficit dei trasportatori causa l'eccessiva escrezione urinaria di cistina, la cui bassa solubilità a valori fisiologici di acidità urinaria, ne determina la precipitazione sotto forma di cristalli di forma esagonale e la formazione di calcoli di colore giallo-brunastro, causando ostruzione delle vie urinarie, infezioni e malattie renali croniche. I soggetti affetti sono stati classificati sulla base del difetto genetico e del fenotipo, e si dividono prevalentemente in due gruppi, quelli affetti da cistinuria di tipo A, causata da mutazioni nel gene *SLC3A1* ed escrezione urinaria di cistina <100 μ mol/g creatinina, non associata alla formazione di calcoli renali e quelli affetti da cistinuria di tipo B, causata da mutazioni del gene *SLC7A9* ed escrezione urinaria di cistina e di amminoacidi dibasici variabile (100-1000 o >1000 μ mol/g creatinina), associata alla formazione di calcoli renali. La prevalenza è variabile nelle diverse zone geografiche, si stima una media globale di 1: 7 000 (1, 2). La cistinuria può essere del tutto asintomatica per un lungo periodo di tempo o presentarsi inizialmente con infezioni urinarie ripetute. Le coliche renali generate dai calcoli di cistina insorgono generalmente nelle prime due decadi della vita. Nei maschi la malattia tende ad essere più aggressiva e la formazione dei calcoli renali precoce (entro i tre anni di vita). La diagnosi viene generalmente formulata sulla base dell'esame obiettivo, sul riscontro di calcoli di cistina mediante ecografia renale e sulla determinazione della cistina e di amminoacidi dibasici nelle urine.

La presenza di cristalli di cistina può inoltre essere evidenziata mediante analisi del sedimento urinario. Una diagnosi definitiva, comunque, richiederebbe la dimostrazione della presenza delle due mutazioni responsabili della malattia.

Il trattamento prevede un approccio preventivo alla formazione e all'aumento di dimensioni dei calcoli mediante l'assunzione di grandi quantità di liquidi per ridurre l'osmolalità urinaria della cistina, l'alcalinizzazione delle urine a pH >7 per aumentarne la solubilità, e la restrizione dietetica di sodio e di proteine animali nella dieta per ridurre l'escrezione. Quando l'approccio preventivo non è sufficiente si ricorre a terapie farmacologiche mirate al sequestro della cistina (Alfa-Mercaptopropionilglicina o Tiopronina, e d-Penicillamina) al fine di ridurre i livelli nelle urine. Nella maggior parte dei casi la terapia farmacologica è poco tollerata e determina effetti avversi (febbre, eruzione cutanea, artralgia, pancitopenia, sindrome nefrosica) che inducono alla sospensione. Calcoli di piccole dimensioni (<1,5 cm) possono essere trattati mediante litotrissia extracorporea ad onde d'urto; calcoli di dimensioni maggiori e più resistenti necessitano di nefrolitotrissia percutanea (3,4).

Nell'ambito della diagnosi di cistinuria, l'esame chimico-fisico delle urine riveste un ruolo fondamentale. I laboratori clinici ricevono quotidianamente centinaia di campioni estemporanei di urine da analizzare, ed in questo contesto, l'automazione può fornire grande supporto al personale deputato all'esecuzione dell'esame ed alla validazione dei risultati. Risultano pertanto fondamentali l'introduzione di regole di validazione volte ad individuare i campioni da valutare per l'analisi del sedimento e la competenza del personale per la corretta identificazione, non solo delle regole di validazione, ma anche degli elementi patologici nel campione d'urina (5).

Il presente caso vuole sottolineare l'importanza di entrambi gli elementi appena citati, le regole degli analizzatori della microscopia clinica in automazione e la competenza del personale.

Presso l'unità operativa complessa Laboratorio Analisi, AULSS 7 Pedemontana, del Presidio Ospedaliero di Bassano del Grappa, vengono analizzati quotidianamente circa 300 campioni d'urina in microscopia automatizzata mediante l'utilizzo degli strumenti Sysmex in una catena composta da due moduli per l'analisi chimico-fisico delle urine (UC-3500), due per l'analisi citofluorimetrica (UF-5000), uno per l'analisi del sedimento (UD-10) (Sysmex, Kobe, Giappone). Le regole di validazione sono state implementate sul middleware DASIT (Dasit Management System – Urine, DMS) ed i risultati sono trasmessi al sistema informatico del laboratorio Concerto (Dedalus Italia S.p.A.).

Grazie all'implementazione di regole di validazione, circa il 30% dei risultati viene bloccato per la valutazione della congruenza da parte del personale deputato alla validazione, mentre il 13,3% dei campioni (in media 40 campioni su 300), viene indirizzato al modulo UD-10 per la revisione microscopica.

Al fine di poter correttamente analizzare i campioni contenenti cristalli sono state implementate le tre seguenti

regole di validazione per la revisione microscopica del sedimento urinario:

- cristalli >0 unità/μL;
- cristalli ≥40 <80 unità/μL e con pH <6 o ≥8;
- cristalli ≥40 <80 unità/μL e con segnalazione per campione "torbido" o "leggermente torbido".

Le regole attualmente in uso nel nostro laboratorio sono frutto dell'interazione tra gli specialisti della ditta produttrice e il personale del laboratorio.

In 12 mesi, le regole impostate hanno permesso l'individuazione di 2 casi di cistinuria su 12 344 campioni, confermando, anche per la popolazione afferente alla nostra ULSS, i dati di prevalenza nella popolazione generale.

Restano fondamentali tre aspetti di questo percorso diagnostico: l'adeguata raccolta e conservazione del campione prima dell'analisi, la competenza del personale e la continua collaborazione con i clinici.

La gestione della fase pre-analitica mediante indicazioni scritte rivolte all'utente, relative alla corretta raccolta e conservazione del campione, sono particolarmente importanti poiché i cristalli di cistina sono labili e possono essere quindi presenti in numero molto ridotto all'interno del campione, infine l'analisi del campione entro i tempi previsti dalle linee guida è fondamentale a garantirne il riscontro, se in numero ridotto, nel sedimento (6). La competenza del personale è fondamentale ai fini del riconoscimento dei cristalli di cistina, poiché sebbene questi abbiano un aspetto molto caratteristico (7) possono talvolta essere confusi con cristalli di altra natura come ad esempio i cristalli di acido urico: cristalli esagonali che si differenziano da quelli di cistina, perché questi ultimi sono birifrangenti, ma non policromatici, come invece i primi (8,9).

Infine la precisa descrizione del quadro clinico e del raccordo anamnestico integrati nel percorso diagnostico grazie alla collaborazione dei colleghi della Ginecologia/Ostetricia ci ha permesso di inquadrare in maniera corretta il reperto individuato nel sedimento urinario, evidenziando quindi l'importanza di avere una comunicazione efficace con il clinico e accesso informatico diretto ed immediato alla più completa ed aggiornata documentazione clinica del paziente (10).

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Azer SM, Goldfarb DS. A Summary of current guidelines and future directions for medical management and monitoring of patients with cystinuria. *Healthcare (Basel)* 2023 24;11:674.
2. Sumorok N, Goldfarb DS. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:427-31.
3. Kowalczyk NS, Zisman AL. Cystinuria: Review of a life-long and frustrating disease. *Yale J Biol Med* 2021;94:681-6.
4. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, Sayer JA, Bekri S, Bertholet-Thomas A, et al; Metabolic Nephropathy Workgroup of the European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERKNet) and eUROGEN. Cystinuria:

- clinical practice recommendation. *Kidney Int* 2021;99:48-58.
5. Oyaert M, Maghari S, Speeckaert M, Delanghe J. Improving clinical performance of urine sediment analysis by implementation of intelligent verification criteria. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:1772-9.
 6. Delanghe J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24:89-104.
 7. Negrini D, Zuin S. *Il sedimento urinario atlante per immagini*. Padova: Piccin Nuova Libreria S.p.A., 2020.
 8. Giuliano G, Concilio A, Franco F, Cerino I. *Il sedimento urinario per immagini testo-atlante*. Vicenza: Miles Italiana S.p.A. Divisione Ames, 1987.
 9. Fogazzi GB, 3rd Edition. *The Urinary Sediment*. Milano: Elsevier, 2010.
 10. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011;136:829-33.