4:2/2009 Nr. 7

harnsteinanalysezentrum bonn

Stone Letter

Prof. Dr. rer. nat. A. Hesse, Dr. med. R. M. Schaefer
Dr. med. Ph. Lossin, Prof. Dr. med D. Bach

Cystin-Steine

— seltene Harnsteinerkrankung — hohe Rezidivgefahr —

Einleitung

Krankheiten gelten als selten, wenn sie in der Praxis eines Allgemeinmediziners höchstens einmal pro Jahr auftreten. Die europäische Kommission bezeichnet eine Krankheit als selten, wenn sie bei weniger als 5 von 10 000 Menschen auftritt.
Dabei ist zu beachten, dass seltene Steinarten meist mit einem genetischen Defekt verbunden sind und für den Patienten ein lebenslanges Risiko darstellen. Obwohl diese genetischen Defekte bereits im Kleinkindalter diagnostizierbar sind, werden sie in der Regel frühestens bei der ersten Steinepisode erkannt.

Prävalenz

Cystin wurde erstmals von Wollaston (1810) in einem Blasenstein eines Menschen entdeckt und als „Cystic oxid“ bezeichnet. Berzelius (1833) stellte fest, dass es sich nicht um ein Oxid handelte und führte aufgrund der Entdeckung der Substanz in einer Harnblase die Bezeichnung „Cystin“ ein. In der Literatur variieren die Angaben über die Häufigkeit der Cystinurie von 1 in 1000 bis 1 in 100 000. Nach eigenen Beobachtungen kommt es meist im jugendlichen Alter (10-20 Jahre) zur ersten Kolik. Für die Cystinurie gibt es keine Geschlechtsspezifität.

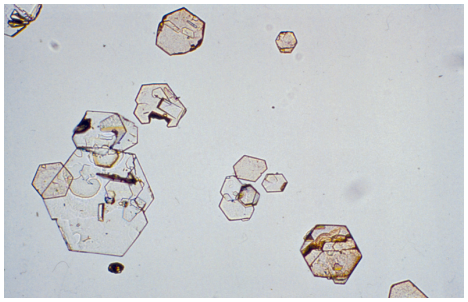
Pathophysiologie und Genetik

Die Cystinurie ist beim Menschen charakterisiert durch einen proximal tubulären Transportdefekt der dibasischen Aminosäuren Cystin, Lysin, Ornithin und Arginin. Dadurch werden diese Aminosäuren verstärkt im Harn ausgeschieden. Jedoch ist nur Cystin im Harn unter physiologischen pH-Bedingungen schwer löslich und kann zur Steinbildung führen.
Es existieren drei Typen der Cystinurie: ein Defekt von rBAT (ein Membranglykoprotein) im Gen SLC3A1 auf Chromosom 2 (Typ A), b0,+AT(BAT) im Gen SLC7A9 auf Chromosom 19 (Typ B) sowie Typ AB. Die meisten Cystinurie-Erkrankungen in den westlichen Ländern sind auf Typ A zurückzuführen.

Diagnostik

Die klinische Symptomatik unterscheidet sich bei Cystin-Steinen nicht von den am häufigsten vorkommenden Kalziumoxalat-Steinen. In der Röntgenübersichtsaufnahme sind Cystinsteine schwach Schatten gebend. Die Ursache für die Absorption von Röntgenstrahlen liegt an den im Molekül vorkommenden Schwefelatomen. Mit Ultraschall ist ein sicherer Nachweis in den Nieren, den Ureteren oder der Blase möglich.
In der Anamnese ist auf eine familiäre Cystinurie bzw. bei fehlender Steinanalyse auf eine häufige Steinerkrankung in der Familie zu achten.

Abb. 1: Cystinsteine



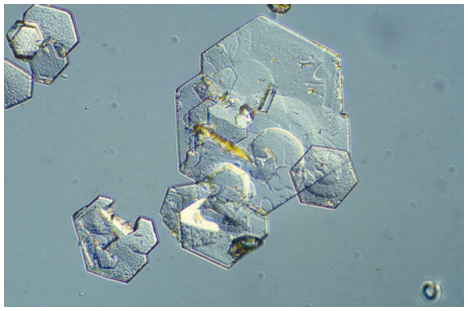


Abb. 2: Cystin-Kristalle (oben: im Hellfeld; unten: Interferenzkontrast)

Hier können Sie Versandmaterial anfordern:
Theaterplatz 14 • D 53177 Bonn • Fon: +49 228 9573716 • Fax: +49 228 9573721

Labordiagnostisch kann das kristalline Harnsediment einen sicheren Hinweis auf eine Cystinurie geben (Abb. 2). Jedoch treten im stark verdünnten Harn nicht zwingend Kristalle auf. Bei Cystinurie-Verdacht sollte daher stets der konzentrierte erste Morgenharn mikroskopisch untersucht werden. Nach den Leitlinien gehört dies vor allem bei Kindern zur Basisdiagnostik (Tab. 1).
Bei nachgewiesener Cystinurie sollte stets die quantitative Bestimmung der Cystin-Ausscheidung im 24-h-Harn in einem Speziallabor vorgenommen werden. Entsprechend der genetischen Stoffwechsellage kann die Cystin-Ausscheidung stark variieren. Es ist sinnvoll bei der quantitativen Untersuchung des 24h-Harns auch die Kalzium-, Harnsäure-, Zitrat- und Oxalat-Ausscheidung mit zu bestimmen, da bei Cystinurie auch Hyperkalziurie, Hyperurikosurie, Hypocitraturie und Hyperoxalurie beschrieben werden.
Nach der Steinentfernung liefert die Steinanalyse mittels Infrarotspektroskopie die sichere Diagnose.
Die Löslichkeit von Cystin korreliert eng mit den Harn-pH-Wert, je alkalischer der Harn desto mehr Cystin wird gelöst. Um den pH-Tagesverlauf zu ermitteln sollte vom Patienten der Harn-pH-Wert über 2-3 Tage bei jeder Miktion gemessen werden. Meist ist der Harn in der Nacht besonders sauer (< 6.0).

Tab. 1: Basisuntersuchung bei jeder Harnsteindiagnose nach den Leitlinien zur Harnstein-Metaphylaxe

Basisdiagnostik
Anamnese
Steinanamnese (frühere Steinereignisse, Nephrocalcinose) Ernährungsanamnse Medikamentenanamnese Familienanamsese
Klinische Untersuchung
Körperliche Untersuchung Sonographie
Blut
Kreatinin Kalzium (ionisiertes Kalzium oder Gesamtkalzium + Albumin) Harnsäure
Urin
Urinstatus (Leuko/Ery/Nitrit/Eiweiß/pH/Harndichte) Urinkultur kristallines Harnsediment!

Rezidivrate

Ohne spezifische Metaphylaxe muss in wenigen Wochen mit einem Rezidiv gerechnet werden.

Metaphylaxe

Bei Cystinsteinpatienten sollte die Harndilution konsequent über den Tag auf über 3,5 Liter bei Erwachsenen eingestellt werden (> 2,0 l am Tag und > 1,5 l in der Nacht!). Besonders vorteilhaft ist die Anwendung harnalkalisierender Getränke, wie Citrussäfte und bikarbonatreiche Mineralwässer (> 1500mg HCO_3^-). Harnsäuernde Getränke wie Cola sowie Limonaden und Alkoholika sollten gemieden werden. Eine Umstellung der Ernährung ist als integraler Bestandteil der Therapie zu betrachten. Eine hohe alimentäre Methionin-Aufnahme führt zu einem Anstieg der Cystinausscheidung und einer Säuerung des Harns.
Methionin ist in größeren Mengen vor allem in proteinreichen Lebensmitteln tierischer Herkunft, wie Fleisch, Fisch und Wurstwaren, Eiern und Käse, aber auch in Sojabohnen enthalten. Der Verzehr dieser Lebensmittel sollte entsprechend den Empfehlungen eingeschränkt und eine Proteinzufuhr von 0,8 g pro kg Körpergewicht nicht deutlich überschritten werden. Um im Tagesverlauf einen Harn-pH von 7,5 - 8,0 zu erreichen, müssen zusätzlich alkalisierende Medikamente wie Kaliumzitrat, Natrium-Kalium-Zitrat oder Natriumbikarbonat (dünndarmlösliche Kapseln) eingesetzt werden.
Bei gering erhöhter Cystin-Ausscheidung (≤ 3.0 mmol/24 h) ist die Gabe von Ascorbinsäure (3 - 5 g/d) als Brausetablette zur Spaltung von Cystin in das gut lösliche Cystein als Therapie geeignet. Liegt die Cystin-Ausscheidung über 3.0 mmol/24 h ist die Gabe von Tiopronin (Captimer®) obligat (initial 2 x 250 mg bis max. 2 g/Tag. Tiopronin bindet Cystein im Stoffwechsel zu einem Cystein-Tiopronin-Komplex, so dass weniger Cystin gebildet und mit dem Harn ausgeschieden wird. Der Komplex ist gut löslich im Harn (cave: Nebenwirkungen von Tiopronin).
Mit konsequenter Rezidivprophylaxe wurde in einer Studie bei 85 % der Fälle Stein- und Rezidivfreiheit erreicht.

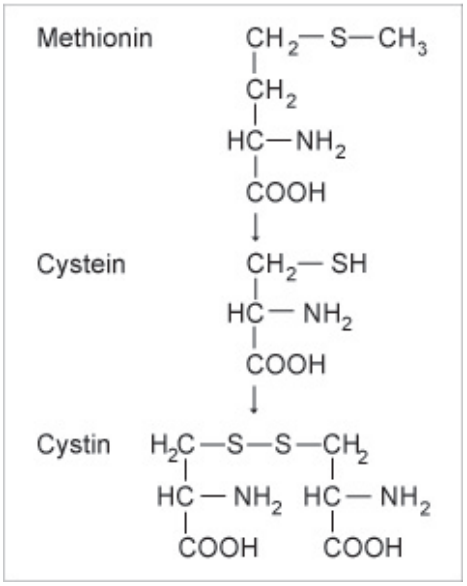


Abb. 3: Chemische Struktur von Methionin, Cystein und Cystin

Esparma

Literatur:
Hesse, A; Siener, R (2009): Seltene Harnsteinerkrankungen, URO-NEWS 10: 41 - 44.
Hesse, A; Tiselius, H.-G.; Siener, R.; Hoppe, B. (2009): URINARY STONES, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence. 3rd edition. Karger, Basel.
ISBN 978-3-8055-9149-2

Über 30 Jahre Erfahrung – Steinanalysen kompetent und schnell