

Cistinska urolitijaza

Borčić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:052981>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Kristina Borčić

CISTINSKA UROLITIJAZA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Kristina Borčić

CISTINSKA UROLITIJAZA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ na Katedri za urologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.

2. doc.prim.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

3. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 37 stranica, 13 slika, 0 tablica, 22 literaturna navoda.

Zahvala

Željela bih se zahvaliti mom mentoru, izv. prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med, na pruženoj pomoći i strpljenju prilikom izrade ovoga Diplomskog rada.

Također bih se željela zahvaliti meni trima vrlo posebnim prijateljima i prije svega, velikim osobama, što su mi neprestano pružali veliku podršku i nisu dali da odustanem kada je bilo najteže.

Također, veliko hvala mojim roditeljima, sestri i djedu što su uvijek bili tu za mene, veliko hvala na njihovom beskrajnom strpljenju i tome što su mi omogućili bezbrižno studiranje.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1 Epidemiologija i čimbenici rizika za razvoj urolitijaze	1
1.2 Klasifikacija bubrežnih kamenaca	2
2. SVRHA RADA	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1 Epidemiologija cistinurije	3
3.2 Fiziologija aminokiselinskog transporta	4
3.3 Etiologija cistinurije	5
3.4 Bolesti i sindromi povezani sa cistinurijom	7
3.5 Klasifikacija cistinurije	8
3.6 Transportni sustav b ^{0,+}	9
3.7 Patogeneza cistinske litijaze	10
3.8 Simptomatologija i dijagnostika pri sumnji na cistinsku urolitijazu	12
3.8.1 Simptomatologija	12
3.8.2 Dijagnostika pri sumnji na cistinsku urolitijazu	17
3.8.3 Slikovne dijagnostičke metode	20
3.8.4 Dijagnostička obrada bolesnika s potvrđenom cistinskom litijazom	23
3.9 Liječenje	24
3.9.1 Aktivno odstranjivanje kamenca	24
3.9.2 Profilaksa recidiva kamenca	25
3.9.3 Unos tekućine	25
3.9.4 Dijetalne mjere	26
3.9.5 Medikamentozna terapija	26
4. RASPRAVA	30
5. ZAKLJUČAK	31
6. SAŽETAK	32
7. SUMMARY	33
8. LITERATURA	34
9. ŽIVOTOPIS	37

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HAT – engl. heteromeric amino acid transporter; heterodimerni transporter aminokiselina neovisan o natriju

SLC – engl. the solute carrier

rBAT – engl. renal basic amino transporter; natrij neovisni transporter za dibazične aminokiseline u proksimalnom tubulu bubrega

kb – kilobaze

pb – engl. base pairs; parovi baza

ICC – engl. International Cystinuria Consortium; Međunarodni konzorcij za cistinuriju

$b^{0,+}$ AT – engl. $b^{0,+}$ aminoacid transporter; $b^{0,+}$ aminokiselinski transporter

ESWL – engl. extracorporeal shock wave lithotripsy; vantjelesno mrvljenje kamenaca šoknim valovima udarno valna litotripsija

GFR – engl. glomerular filtration rate; stopa glomerularne filtracije

CT – kompjutorizirana tomografija

HU – engl. Hounsfield units; Hounsfieldove jedinice

RIRS – engl. retrograde intrarenal surgery; endoskopska retrogradna intrarenalna kirurgija

FURS – engl. flexible ureterorenoscopy; fleksibilna ureterorenoskopija

THAM – trihidroksimetil-aminometan

CBTD – engl. cystine-binding thiol drugs; cistein-vezujući lijekovi koji sadrže tiolne skupine

SLE – sistemski eritemski lupus

1. UVOD

1.1 Epidemiologija i čimbenici rizika za razvoj urolitijaze

Urolitijaza se nalazi na trećem mjestu po učestalosti među bolestima urinarnog trakta, odmah nakon uroinfekcija i bolesti prostate te se nameće kao značajan socio-medicinski problem. (1) Bolest stvaranja kamenaca mokraćnih organa, čini se, stara je kao i čovječanstvo, jer postoje podaci o njezinu postojanju još u starome Egiptu. Dok su u prošlosti češće bili posrijedi kamenci mokraćnog mjehura, danas, osobito u razvijenim zemljama, prevladavaju kamenci bubrega, odnosno gornjih dijelova mokraćnog sustava. Prema svjetskim podacima prevalencija bubrežnih kamenaca procjenjuje se od 1 do 15% ovisno o spolu, starosti, obiteljskom nasljeđu, rasi, geografskoj lokaciji, klimi, ishrani, mineralnom i elektrolitskom sastavu vode te zanimanju, težini i indeksu tjelesne mase pojedinca. Procjenjuje se da 12% muškaraca i 5% žena u SAD-u razvije tijekom života litijazu mokraćnog sustava. Posljednjih 25 godina incidencija litijaze povećala se za 60 do 75%, što se u znatnoj mjeri pripisuje načinu prehrane, posebice znatnijem unosu životinjskih proteina. U pojedinim krajevima Hrvatske prevalencija nefrolitijaze je različita te se kreće od 0,19% u Hrvatskome zagorju do 4,1% u primorskim krajevima. (2) Kamenci se kod muškaraca javljaju 2 do 3 puta češće nego kod žena. Prije dvadeset i pete godine života kamenci se relativno rijetko pojavljuju, dok se vrhunac pojave bilježi između četvrtog i šestog desetljeća života. Kod žena se učestalija pojava kamenaca u šestom desetljeću često povezuje s pojavom menopauze i gubitkom protektivnog djelovanja estrogena na stvaranje kamenaca. Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom mnogo češće oboljevaju od bubrežnih kamenaca. Urolitijaza se češće javlja kod bijele rase, dok crna i žuta rasa rjeđe obolijeva. Također se bolest češće javlja u područjima tople i suhe klime među kojima je i mediteransko područje, pogotovo u ljetnim mjesecima kad organizam gubi veću količinu

tekućine znojenjem. U tom kontekstu ulogu u nastanku kamenaca može imati i insolacijom induciran porast proizvodnje vitamina D. Prema nekim istraživanjima „tvrdoća vode“ u nekim područjima može imati važnu ulogu u prevalenciji urolitijaze. Zasebni riziko faktori za razvoj kamenaca su težina i indeks tjelesne mase čovjeka, gdje se dovode u vezu hiperinzulinemija, hiperkalciurija i rezistencija na inzulin sa sniženom pH vrijednosti urina. Primijećena je veća učestalost kamenaca kod bolesnika koji imaju prirođene ili stečene anomalije urinarnog trakta koje uzrokuju opstrukciju i dovode do staze mokraće. (1,2)

1.2 Klasifikacija bubrežnih kamenaca

Kamenci su dominantno izgrađeni od kristalne komponente, na koju otpada 90 do 98% mase te od organskog matriksa u manjoj mjeri. Prema sastavu bubrežni kamenci se dijele na anorganske i organske. Anorganski kamenci, primjerice oni građeni od kalcijevog oksalata, kalcijevog fosfata, magnezij-amonij fosfata, prilikom rendgenskog snimanja ostavljaju vidljivu sjenu, dok organski kamenci, primjerice uratni, ne ostavljaju sjenu. Iznimku čine veliki cistinski kamenci, koji zbog sadržaja sumpora slabije propuštaju rendgenske zrake pa mogu ostavljati sjenu. Budući da je kalcij najčešći sastojak bubrežnih kamenaca, kamenci se jednostavnije mogu podijeliti na kalcijске i ne-kalcijске kamence. U prvu skupinu spadaju kamenci sastavljeni od kalcij-oksalata i kalcij-fosfata, dok u drugu skupinu spadaju cistinski, uratni, struvitni, ksantinski kamenci te kamenci povezani s uporabom nekih lijekova. Ovakva podjela kamenaca opravdana je raznolikošću metaboličkih poremećaja koji se javljaju u podlozi bolesti, ali i različitim pristupima pacijentu u pogledu dijagnostike, liječenja, praćenja i prevencije bolesti. (1,2) U SAD-u kamenci kalcijevog oksalata čine 40 do 65% svih kamenaca, kamenci kalcijeva fosfata čine 14 do 30% kamenaca, 10 do 20% kamenaca čine struvitni kamenci, cistinski kamenci čine 5 do 10% svih kamenaca, a uratni kamenci 1 do 4% kamenaca. (3)

2. SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je prikazati epidemiologiju, etiologiju, klasifikaciju, simptomatologiju, dijagnostiku i metode liječenja cistinskih mokraćnih kamenaca koji se rjeđe pojavljuju u odrasloj populaciji, no čine najčešću vrstu mokraćnih kamenaca u dječjoj dobi.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1 Epidemiologija cistinurije

Cistinurija je autosomni nasljedni poremećaj u kojem postoji poremećena intestinalna i bubrežna reapsorpcija cistina te njemu strukturno sličnih, dibazičnih aminokiselina arginina, lizina i ornitina, koje se zbog toga pretjerano izlučuju mokraćom. Ovaj poremećaj nasljeđuje se autosomno-recesivno, ili rjeđe, autosomno-dominantno s nepotpunom penetrabilnosti. (4) Riječ je o najčešćoj nasljednoj aminoaciduriji, čija je prevalencija na svjetskoj razini 1:7000, no prevalencija može značajno varirati te ovisi o etnicitetu i geografskom području svijeta. (5) Prevalencija u Japanu iznosi oko 1:18 000, u Izraelu oko 1:2500, u Švedskoj 1:100 000, dok prevalencija u SAD-u iznosi oko 1:15 000. Ovi podaci su samo okvirni te je komplicirano odrediti stvarnu prevalenciju cistinurije, zbog toga što se povećano izlučivanje cistina mokraćom može normalno naći u novorođenčadi te osobito zbog toga što je teško razlučiti novorođenčad koja su samo heterozigotni nosioci mutacije za cistinuriju, u odnosu na homozigotnu novorođenčad koja boluje od cistinurije. (6) Cistinurija se ubraja u rijetke bolesti, budući da od nje obolijeva manje od 5 osoba na 10 000 stanovnika. (5) Prilikom provođenja programa novorođenačkog probira, cistinurija se otkrije podjednako često kao fenilketonurija. (7)

Cistinska urolitijaza je obično jedina klinička manifestacija cistinurije, no u 10% slučajeva može biti komplicirana hipertenzijom. (8) Cistinski kamenci čine rijetku vrstu mokraćnih

kamenaca u odrasloj dobi, čija incidencija u SAD-u i Europi iznosi 1:1000 do 1:17 000. (9) Na cistinske kamence otpada tek 1 do 2% ukupne urolitijaze, ali su to najčešći kamenci dječje dobi, gdje čine 6 do 10% svih kamenaca. (10) Jedno od obilježja cistinurije je formiranje velikih mokraćnih kamenaca koji često recidiviraju.

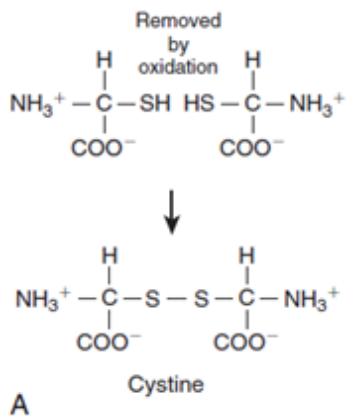
Cistinurija se češće pojavljuje kod bijele rase. (8) Budući da je cistin slabo topljiv, njegova povećana ekskrecija pogoduje stvaranju bubrežnih i ureteralnih kamenaca koji su odgovorni za simptomatologiju. (11) Cistinski kamenci se pojavljuju dvostruko češće kod muškaraca nego kod žena te je incidencija renalnih kolika kod muškaraca oboljelih od cistinurije 0,42 u odnosu na 0,21 kod žena. (6) Cistinska urolitijaza se može pojaviti u bilo koje životno doba, od dojenačkog doba do devetog desetljeća života, ali se najčešće pojavljuje u drugom ili trećem desetljeću. U teškim slučajevima urolitijaza se može pojaviti već u 1. godini života. (12) Prosječna dob u kojoj se pojavljuje prva epizoda litijaze iznosi 12 godina kod muškog spola, a 15 godina kod ženskog spola. (13) Oko 22% pacijenata ima prvu epizodu litijaze već u djetinjstvu, što znači da jednu četvrtinu pacijenata sa cistinskim kamencima čine djeca. (6)

3.2 Fiziologija aminokiselinskog transporta

U normalnim okolnostima se aminokiseline filtriraju kroz glomerularnu membranu te potom gotovo potpuno reapsorbiraju u proksimalnom zavijenom tubulu putem mehanizma aktivnog i pasivnog transporta. (9)

Cistin i druge dibazične aminokiseline prenose se preko apikalne membrane stanica proksimalnog bubrežnog tubula, u zamjenu za neutralne aminokiseline, putem heterodimernog transportera aminokiselina neovisnog o natriju, tzv. HAT (heteromeric amino acid transporter). HAT transporter sastoji se od dviju podjedinica smještenih u apikalnom području stanične membrane u proksimalnom zavijenom tubulu. Aminokiselina cistin je dimer sastavljen od dviju molekula cisteina povezanih disulfidnom vezom (slika 1). Cistin je slabo topljiv u vodi, mnogo

slabije od cisteina. Nakon prijenosa cistina preko apikalne membrane u citoplazmu stanice, on se unutarstanično reducira u molekulu cisteina, čime se stvara povoljan koncentracijski gradijent za nastavak reapsorpcije cistina iz proksimalnog bubrežnog tubula. (9) Zdrave osobe izlučuju manje od 50 do 60 mg cistina/dan/1.73m², koji je u normalnim okolnostima potpuno otopljen u mokraći. (3) Normalne su vrijednosti cistina u urinu 40 do 80 mg/24 sata. (10)



Slika 1: Građa cistina

(Slika preuzeta iz rada Khashayar Sakhaee i Orson W. Moe: Urolithiasis) (14)

Mutacije u genima koji kodiraju bilo koju od dviju podjedinica HAT transportera dovode do nastanka cistinurije. U normalnim okolnostima frakcija ekskrecije cistina iznosi približno 0,4%, dok se u cistinuriji ona povećava na 100%. (9)

U normalnoj mukozi jejunuma također postoji taj zajednički transportni sustav za cistin i dibazične aminokiseline. Riječ je o aktivnom transportu te se ovisno o tome je li defekt djelomičan ili potpun, razlikuju se tri varijante poremećaja nakon oralnog opterećenja cistinom. Generalno, defekt u intestinalnoj apsorpciji aminokiselina ima minimalan klinički značaj. (8)

3.3 Etiologija cistinurije

Cistinurija nastaje zbog mutacije SLC3A1 gena, koji se nalazi na kratkom kraku 2. kromosoma i kodira rBAT (renal basic amino transporter) glikoprotein II, natrij neovisni transporter za

dibazične aminokiseline proksimalnom tubulu bubrega ili zbog mutacije SLC7A9 gena, smještenog na dugom kraku 19. kromosoma, koje rezultiraju poremećenim transportom aminokiselina u proksimalnom bubrežnom tubulu. (4) Oba gena su recesivna, tj. da bi se razvila bolest osobe moraju naslijediti oba gena, po jedan od svakog roditelja. SLC3A1 gen sastoji se od 45 kb, 10 egzona i 9 introna koji sadrže od 500 do 13 000 bp. (13) Danas je puno više toga poznato o mutacijama SLC3A1 gena u odnosu na SLC7A9 gen. Do 2010. godine opisano je preko 103 različite mutacije u SLC3A1 genu, uglavnom delecije. Najčešća mutacija je supstitucija M467T, koja uključuje zamjenu aminokiseline treonin sa metioninom na 467. mjestu u lancu aminokiselina. (13) M467T čini 26,4% svih slučajeva mutacija koje dovode do tipa A cistinurije. Mutacija M467T, poput još nekoliko drugih mutacija, onemogućuje prijenos i smještaj teške podjedinice rBAT u staničnu membranu. Većina mutacija je specifična za populaciju. (13) Mutacija M467T je daleko najzastupljenija u mediteranskim populacijama. Postoje značajne razlike po pitanju najzastupljenije mutacije koja uzrokuje cistinuriju među narodima zapadne i jugoistočne Europe. Mutacija koja uključuje kompleksnu duplikaciju može se pronaći samo kod Nijemaca. Najčešće mutacije SLC3A1 gena unutar pojedinih naroda navedene su na slici 2.

Ethnicity	Mutation
Chinese	Missense mutations D210G and S547L, and IVS6 + 2T > C. [38]
Greek	F266S, T351I, R456C, and N516D [39]
Czech and Slovak	Three missense mutations: G140R, D179Y and R365P; one splice-site mutation: 1137-2A > G; one deletion: 1515_1516delAA; and one nonsense mutation: Q119X (novel) [40]
Spanish	I105R and 1670insAT [41]
Swedish	P261L [42]
Italian	Point mutations: S168X, 765 + 1G > T, 766-2A > G, R452Q, Y461X, S547W, L564F, and C673W [43]
Unspecified ethnicity	[P122S (364C > T) and 1601delAC] [44]
Japanese	Missense mutations: L346P, I445T, and C673R; one bp deletion: 1820delT; and two bp insertion: 1898insTA [45]
American	Missense mutations: G1934C, C1259G, T1607G, and G1373A; single-base insertion mutation: 2022insT; a single-base deletion mutation: 163delC; a 23-base deletion mutation: del782A-804A; and a complex mutation that consisted of a 36-base deletion (delC431-3 to T463) and a duplication insertion of 468 T to 474 A after nucleotide 474 [46]
Muslim Arab	Splicing mutation: 891 + 4A → G [47]
Spanish	Point missense mutation: M467T [29]
Swedish	Two missense mutations: P261L and V330M; and one single-base-pair deletion: 1009delA [28]

Slika 2: Najčešće vrste SLC3A1 mutacija kod različitih naroda

(Slika preuzeta iz rada Alexandra Rogers, Samer Kalakish, Rahul A. Desai i Dean G. Assimos: Management of Cystinuria) (13)

Opisano je oko 66 različitih mutacija u SLC7A9 genu koje uzrokuju cistinuriju. Najčešća mutacija SLC7A9 gena je G105R i čini 27,4% svih slučajeva mutacija koje dovode do tipa B cistinurije. (13)

U 90% oboljelih od cistinurije prisutna je neka od navedenih mutacija u SLC3A1 ili SLC7A9 genu. No, u 3% bolesnika mutacija se ne nalazi u SLC3A1 niti u SLC7A9 genu. U tih bolesnika cistinurija bi mogla biti posljedica mutacije u promotoru, regulatoru ili intronimskim dijelovima gena. (13) Prevalencija heterozigotnih nosioca mutacije SLC3A1 ili SLC7A9 gena je 1: 20–200 osoba. Homozigotna cistinurija nalazi se u otprilike 1:15 000 osoba. (8) Heterozigotni nosioci mutacije su osobe koje imaju samo jedan nenormalan gen, poput roditelja osobe koja je oboljela od cistinurije. Heterozigotni nosioci mutacije SLC3A1 gena imaju normalnu količinu cistina u urinu, heterozigotni nosioci mutacije SLC7A9 izlučuju povećanu količinu cistina urinom, no kod njih ne dolazi do formiranja kamenaca. Kod homozigota uz povećanu količinu cistina u urinu dolazi i do stvaranja cistinskih kamenaca. (15)

3.4 Bolesti i sindromi povezani sa cistinurijom

Nekoliko je bolesti i sindroma povezano sa cistinurijom. Ta povezanost iskorištena je za otkrivanje genskih lokusa na kojima su smješteni geni čije mutacije dovode do nastanka cistinurije. Cistinurija je povezana sa sindromom hipotonije i cistinurije, u sklopu kojeg je pri rođenju djeteta prisutna generalizirana hipotonija, manje anomalije na licu te zastoj u rastu. S vremenom djeca s ovim sindromom razvijaju cistinske mokraćne kamence, nedostatak hormona rasta, hiperfagiju i pretilost. Sindrom hipotonije i cistinurije uzrokovan je mutacijom SLC3A1 gena te delecijom gena za oligopeptidazu PREPL. Ta dva gena smještena su blizu jedan drugome. Lokus SLC3A1 gena je 2p16.3, a lokus PREPL gena je 2p2. (13)

Cistinurija može također biti povezana sa drugim bolestim i stanjima, poput mentalne retardacije, Fanconijevog sindroma, hiperuricemije, cistationurije, fenilketonurije, Muckle-Wellsova sindroma, Jeuneovog sindroma, Hartnupove bolesti te okulo-cerebro-renalne distrofije. (13)

3.5 Klasifikacija cistinurije

Cistinurija je povijesno isprva klasificirana prema količini izlučenog cistina u mokraći kod roditelja oboljele osobe, koji su heterozigotni nosioci mutacije te prema pretpostavljenom načinu nasljeđivanja. Harris i Rosenberg klasificirali su cistinuriju u tip I i non-tip I (tip II i III cistinurije). Pri tipu I cistinurije kod roditelja je prisutno normalno izlučivanje cistina putem bubrega, dok pri tipu II i III cistinurije roditelji imaju povećano izlučivanje cistina mokraćom. Pri tipu III cistinurije prisutno je minimalno povećano izlučivanje cistina, a pri tipu II izrazito povećano izlučivanje cistina urinom. No, ovakva klasifikacija prema fenotipu slabo je korelirala sa molekularnim i genskim analizama, pomoću kojih je uočeno da postoje preklapanja između opisanih tipova. Na temelju genske analize je Međunarodni konzorcij za cistinuriju (ICC) revidirao postojeću klasifikaciju uzimajući u obzir gene i kromosome koji su zahvaćeni mutacijom. (9, 10)

Takva novija klasifikacija cistinurije temelji se na genotipu. Pri tipu A cistinurije pacijenti imaju mutaciju u genu SLC3A1 na kromosomu 2 koja se nasljeđuje autosomno-recesivno. Pri tipu B pacijenti imaju mutaciju u SLC7A9 genu na kromosomu 19, koja se može naslijediti autosomno-recesivno ili autosomno-dominantno sa nepotpunom penetrabilnosti. Rijetko, u samo 1,2% do 4% slučajeva, pacijenti mogu imati tip AB cistinurije, u kojem su prisutne mutacije na oba gena. (16)

Iako su prosječne količine cistina u urinu značajno više pri tipu B (475 $\mu\text{mol/g}$ kreatinina) nego pri tipu A (70 $\mu\text{mol/g}$ kreatinina) cistinurije, ne postoji razlika u pogledu učestalosti formiranja

kamenaca između ta dva tipa. (9) Dakle između tipa A i tipa B cistinurije nema klinički značajnih razlika, no prednost poznavanja genotipa oboljele osobe jest mogućnost procjene rizika za pojavu cistinurije u obitelji oboljele osobe. (16)

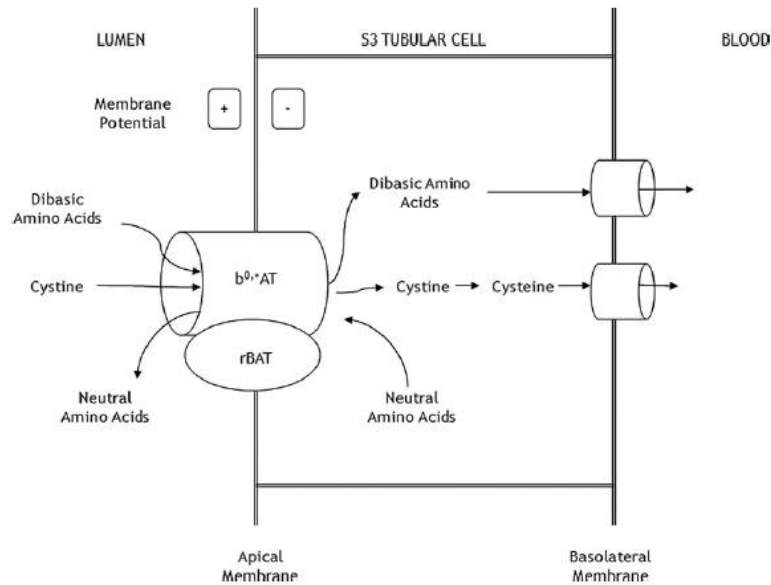
3.6 Transportni sustav $b^{0,+}$

Transportni sustav koji je poremećen u cistinuriji je $b^{0,+}$. Transportni sustav $b^{0,+}$ je visokog afiniteta te je odgovoran za transport neutralnih i kationskih aminokiselina tj. cistina i dibazičnih aminokiselina. Takva specifičnost za supstrat naznačena je u njegovom nazivu pomoću oznaka 0 i $^+$. Smješten je u apikalnoj membrani stanica u proksimalnom zavijenom tubulu i četkastoj prevlaci enterocita u jejunumu. To je glavni transportni sustav za apsorpciju cistina u bubrezima i crijevima. Ovaj transportni sustav nije ovisan o gradijentu natrijevih iona, što je glavna karakteristika koja razlikuje transporter $b^{0,+}$ od transportera $B^{0,+}$. (17)

Ovaj transportni sustav je heterodimer koji se sastoji od teške podjedinice rBAT (*related to $b^{0,+}$ amino acid transport*) (SLC3A1) i lake podjedinice $b^{0,+}$ AT (*$b^{0,+}$ aminoacid transporter*) (SLC7A9). Teška podjedinica ovog sustava sama po sebi nema funkciju prijenosa. Laka podjedinica je odgovorna za prijenos. rBAT podjedinica tijekom sinteze heterodimerizira pomoću križnih disulfidnih veza sa $b^{0,+}$ AT podjedinicom te potom potiče prijenos novonastalog heterodimera prema apikalnoj staničnoj membrani. U fiziološkim uvjetima transportni sustav $b^{0,+}$ potiče ulazak kationskih aminokiselina i cistina u enterocite, u zamjenu izlazak neutralnih aminokiselina, koje se izlučuju u crijevni lumen. Unutarstanični negativni membranski potencijal potiče ulazak kationskih aminokiselina u stanicu. Teška rBAT podjedinica poznata je kao SLC3A1 i pripada obitelji gena SLC3. Laka $b^{0,+}$ AT podjedinica poznata je kao SLC7A9 i pripada obitelji SLC7 aminokiselinskih transportera. (17)

Poremećaj bilo kojeg od ova dva proteina uzrokovati će poremećenu transportnu funkciju. Pacijenti s tipom A cistinurije imaju homozigotnu mutaciju gena za rBAT na 2. kromosomu

(lokus 2p16-p21), dok pacijenti s tipom B cistinurije imaju homozigotnu mutaciju gena za $b^{0,+}AT$ na 19. kromosomu (lokus 19q13.1). (17)



Slika 3: Prikaz smještaja $b^{0,+}$ transportnog sustava u apikalnom dijelu stanične membrane u proksimalnom zavijenom tubulu bubrega. $b^{0,+}$ transportnog sustav sastoji se od teške podjedinice rBAT i lake podjedinice $b^{0,+}AT$.

(Slika preuzeta iz rada Aditya Mattoo i David S. Goldfarb: Cystinuria) (18)

3.7 Patogeneza cistinske litijaze

Cistinurija se smatra ozbiljnom bolešću u kojoj se na razini bubrega cistin ne može reapsorbirati iz glomerularnog filtrata. U cistinuriji postoji uz povećano izlučivanje cistina i povećani gubitak dibazičnih aminokiselina ornitina, lizina i arginina, koje se nalaze u mokraći u velikim količinama. No, jedina aminokiselina koja kristalizira u mokraći je cistin te je slaba topljivost cistina ona koja je prvenstveno odgovorna za nastanak kamenaca. (7) Velike količine cistina koje se izlučuju u ovom poremećaju dovode do taloženja cistinskih kristala te do njihove agregacije u cistinske mokraćne kamence. Cistinski kamenci se uobičajeno oforme do drugog ili trećeg desetljeća života pacijenata. (4)

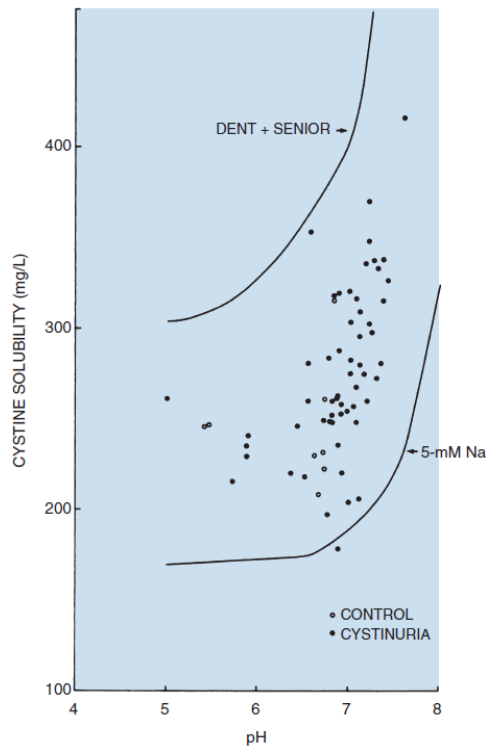
Reapsorpcija dibazičnih aminokiselina je također poremećena, no to ne dovodi do tegoba jer za ove aminokiseline postoji drugi sustav prijenosa, odvojen od onoga koji im je zajednički s cistinom. Također, te aminokiseline imaju u mokraći veću topljivost od cistina pa njihovo povećano izlučivanje ne dovodi do stvaranja kristala i kamenaca. Također je smanjena njihova apsorpcija u tankom crijevu, kao i apsorpcija cistina. (19)

Topljivost cistina ovisi o nekoliko različitih čimbenika, a to su koncentracija cistina u mokraći, pH vrijednosti mokraće, ionskoj snazi urina te o makromolekulama prisutnima u mokraći. (9)

Glavni čimbenik koji pridonosi kristalizaciji cistina je prekomjerna zasićenost cistinom, budući da u mokraći nije dokazan specifičan inhibitor kristalizacije za cistin. (9, 10) Cistin ima ograničenu mogućnost topljivosti pri fiziološkom rasponu pH vrijednosti mokraće te proces kristalizacije cistina započinje kada koncentracija cistina u mokraći poraste iznad točke zasićenja, što se događa pri koncentraciji cistina od oko 250 do 300 mg/L. (16)

Kada je koncentracija cistina u vodenoj otopini viša od 300 mg/L cistin počinje kristalizirati. Fiziološka koncentracija cistina u plazmi iznosi 10 do 20 mg/L i znatno je niža od točke zasićenja (300 mg/L) te zbog toga cistin pri fiziološkoj koncentraciji u plazmi ne kristalizira.

Nadalje, topljivost cistina u velikoj mjeri ovisi o pH vrijednosti mokraće, tako da topljivost cistina pri pH vrijednosti mokraće od 5 iznosi 300 mg/L, pri pH vrijednosti od 7 iznosi 400 mg/L, a pri pH vrijednosti od 9 iznosi 1000 mg/L. Ionska jakost otopine također utječe na topljivost cistina. Paralelno s povećavanjem ionske jakosti od 0.005 do 0.3, dodatnih 70 mg cistina može biti otopljeno po 1 litri mokraće. Koloidne makromolekule u mokraći povećavaju topljivost cistina nepoznatim mehanizmom. (9) Ostali čimbenici koji mogu pridonijeti formiranju cistinskih, ali i kalcijevih te mješovitih kalcijevsko-cistinskih kamenaca u pacijenata oboljelih od cistinurije su hiperkalciurija, hiperurikozurija i hipocitaturija. Hiperkalciurija, hiperurikozurija i hipocitaturija smanjuju topljivost cistina. (9, 10)



Slika 4: Topljivost cistina u mokraći raste s porastom pH vrijednosti mokraće

(Slika preuzeta iz rada Margaret S. Pearle, Jodi A. Antonelli i Yair Lotan: Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis) (9)

3.8 Simptomatologija i dijagnostika pri sumnji na cistinsku urolitijazu

3.8.1 Simptomatologija

Pacijenti koji su skloni formiranju mokraćnih kamenaca različitih vrsta imaju veću vjerojatnost da će razviti kroničnu bubrežnu bolest, a osobe sa cistinskim kamencima imaju k tome i niže vrijednosti klirensa kreatinina u odnosu na osobe s drugim vrstama mokraćnih kamenaca. Moguće objašnjenje za navedeno leži u činjenici da su pacijenti sa cistinurijom češće podvrgnuti otvorenim kirurškim zahvatima, uključujući i nefrektomiju, u odnosu na pacijente s kamencima građenim od kalcijevog oksalata. (9)

Cistinski kamenci se ponekad ne mogu fragmentirati korištenjem ESWL-a (vantjelesno mrvljenje kamenaca šoknim valovima) te često narastu do znatnih veličina, što dovodi do toga

da pacijenti često moraju biti podvrgnuti perkutanim zahvatima koji imaju za cilj uklanjanje kamenca. (15) Pri cistinuriji je moguća pojava velikih cistinskih kamenaca već u ranom djetinjstvu. Cistinski kamenci često dosežu veće dimenzije te se prezentiraju kao kamenci u obliku jelenjih rogova ili tvore multiple kamence. (4)

Pacijenti s cistinurijom mogu se prezentirati pojavom mokraćnih kamenaca u mlađoj dobi te obično imaju srodnike u prvom koljenu koji također boluju od cistinurije. Oko 50% pacijenata sa tipom A cistinurije razviti će cistinski kamenac već u prvom desetljeću života, a 25% pacijenata će razviti kamenac u pubertetu i adolescentnoj dobi. (18) Razlozi zbog kojih postoji dobna razlika u pojavljivanju kamenaca nisu razjašnjeni. Spol nema utjecaja na dob u kojoj će se formirati cistinski kamenac. Rizik nastanka kamenca osobito je velik u pedijatrijskoj dobi, gdje 82,9% pacijenata razvije simptome cistinskog kamenca tijekom prva dva desetljeća života. (18) Neliječeni pacijenti s cistinurijom imaju rizik za formiranje jednog novog kamenca po godini te zahtijevaju jedan urološki zahvat svake 3 godine. Muškarci imaju veću vjerojatnost za pojavu rekurentnih cistinskih kamenaca (jedan novi kamenac pojavi se otprilike svake 3 godine) od žena (jedan novi kamenac pojavi se svakih 5 godina). (18)

Nema razlike u simptomima prilikom prve prezentacije bolesnika s cistinskim kamencima u odnosu na druge bolesnike s litijazom, osim što je znatno veći udio cistinske litijaze u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji u odnosu na odraslu dob. (10) Glavne kliničke manifestacije cistinurije jesu one koje nastaju kao posljedica stvaranja cistinskih kamenaca. (18) Simptomi, najčešće bubrežne kolike, se obično pojavljuju u dobi između 10. i 30. godine života. Mogu se razviti infekcije mokraćnog sustava i zatajenje bubrega uslijed opstrukcije. Cistinski kamenci mogu uzrokovati i hematuriju, simptome donjeg mokraćnog sustava, bolove u slabinama, skrotumu, bolove u području testisa i vagine, mučninu i povraćanje. (13) Oko 75% pacijenata ima bilateralnu urolitijazu. (13)

Generalno govoreći, najčešći klinički znak kojim se prezentira urolitijaza je izrazito jaka, tupa, konstantna ili rekurirajuća bol u slabini ispod 12. rebra sa širenjem prema pupku ili donjem kvadrantu abdomena. Takva renalna kolika lako je klinički prepoznatljiva. Bol pri urolitijazi nastaje iz dva razloga. Jednim dijelom nastaje radi hiperperistaltike i spazma glatke muskulature mokraćovoda s ciljem prevladavanja opstrukcije, a drugim dijelom radi akutnog širenja kanalnog sustava bubrega s posljedičnom distenzijom bubrežne kapsule. Bolesnici s renalnom kolikom su obično nemirni te stalno mijenjaju položaj tijela tražeći poziciju u kojoj osjećaju najmanju bol. Kod pacijenata s urolitijazom mogu biti prisutni simptomi nadražaja peritoneuma, zbog toga što je prednja površina obaju bubrega i uretera u bliskom odnosu sa stražnjim parijetalnim peritoneumom pa stoga akutna upala, uzrokovana kamencem može dovesti do napetosti trbušnog zida. Vodeći simptom ponekad može biti prenesena bol, a povremeno urolitijaza može uzrokovati bizarne simptome, poput vodenastih stolica, što otežava postavljanje ispravne dijagnoze. (1)

Međutim, bol pri urolitijazi nije uvijek tipična te uvelike ovisi o veličini i lokalizaciji kamenca, o stupnju i akutnosti opstrukcije. Potrebno je istaknuti kako intenzitet boli ne korelira s veličinom mokraćnog kamenca. Manji kamenci uzrokuju jaču bol zbog svog polaganog prolaska kroz gornje mokraćne puteve, dok veliki kamenci koji „miruju“ u bubregu ne izazivaju bol, već mogu izazvati samo blagi osjećaj nelagode u slabini. (1)

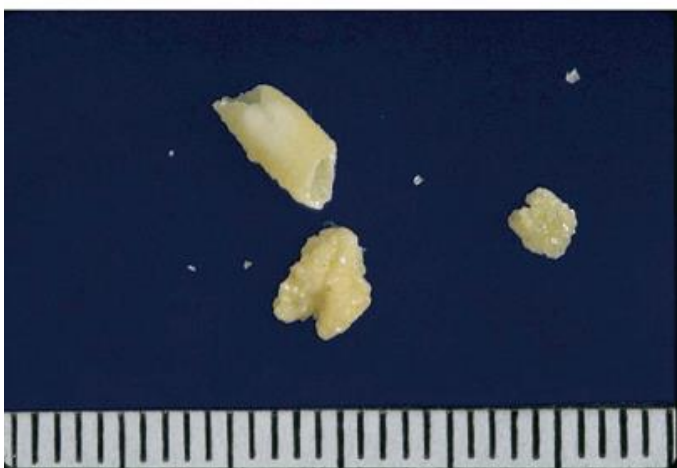
Većina bolesnika s urolitijazom ima u sedimentu urina prisutnu mikrohematuriju, kao posljedicu mehaničke ozljede sluznice mokraćnih puteva kamencem. Kamenci koji se nalaze u mokraćnom mjehuru češće dovode do pojave makrohaturije, koja je obično povezana sa simptomima upale. U slučaju asimptomatske makrohaturije potrebno je isključiti postojanje tumora urotakta. (1)

Kamenci koji dovode do opstrukcije mokraćnih puteva s posljedičnom stazom mokraće mogu dovesti do akutnog pijelonefritisa, koji se prezentira slabinskom boli, povišenom tjelesnom

temperaturom, zimicama i tresavicama. Ovakve simptome potrebno je shvatiti ozbiljno, budući da neliječeni pijelonefritis može dovesti do razvoja pionefroze, urosepse i smrti. (1)

Mokraća pacijenata sa cistinurijom može imati miris poput pokvarenih jaja, zbog toga što se u sastavu cistina nalazi sumpor. Pacijenti oboljeli od cistinurije imaju visoku stopu rekurentne urolitijaze i česte infekcije urotrakta. (8)

U rijetkim slučajevima cistinski kamenci mogu dovesti do akutnog ili kroničnog bubrežnog zatajenja, koje zahtijeva liječenje dijalizom. Često rekurentni kamenci dovode do progresivnog zatajivanja bubrega. Bolesnici koji razviju zatajenje bubrega postaju kandidati za transplantaciju. Sveukupno oko 17% pacijenata sa cistinurijom ima smanjenu stopu glomerularne filtracije, GFR. Pacijenti sa cistinskim mokraćnim kamencima imaju gotovo 5 puta veću šansu da će biti podvrgnuti nefrektomiji, u odnosu na pacijente koji imaju kamence građene od kalcijevog-oksalata. (18) Cistinski kamenci su obično blijedo-žute boje i voštane teksture. (18) Često se postojeći manji cistinski kamenci međusobno sjedinjuju u veće kamence koji onda poprimaju oblik jelenjih rogova ili se često pojavljuju kao multipli kamenci koji ispunjavaju renalne kalikse. (16, 18)



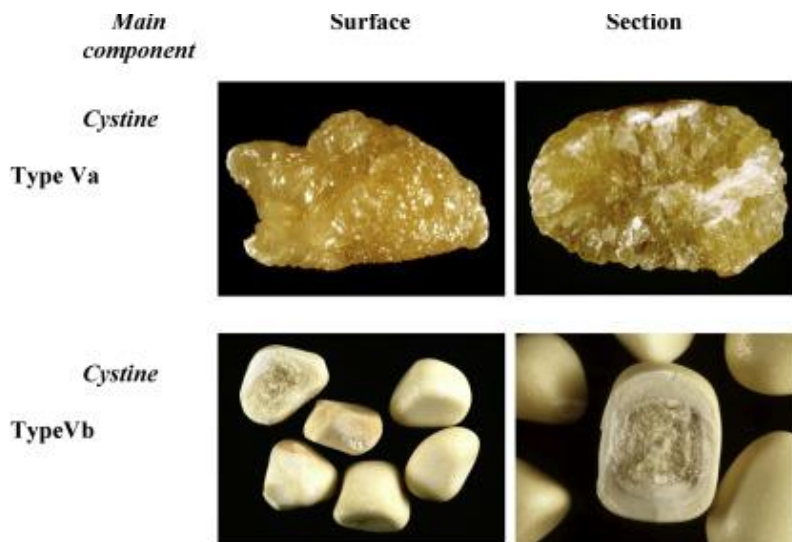
Slika 5: Cistinski mokraćni kamenci blijedo-žute boje i voštane teksture

(Slika preuzeta iz rada Aditya Mattoo i David S. Goldfarb: Cystinuria) (18)



Slika 6: Veliki cistinski mokraćni kamenac u obliku jelenjih rogova

(Izvor: <https://radiopaedia.org/articles/staghorn-calculus-kidney?lang=gb>)

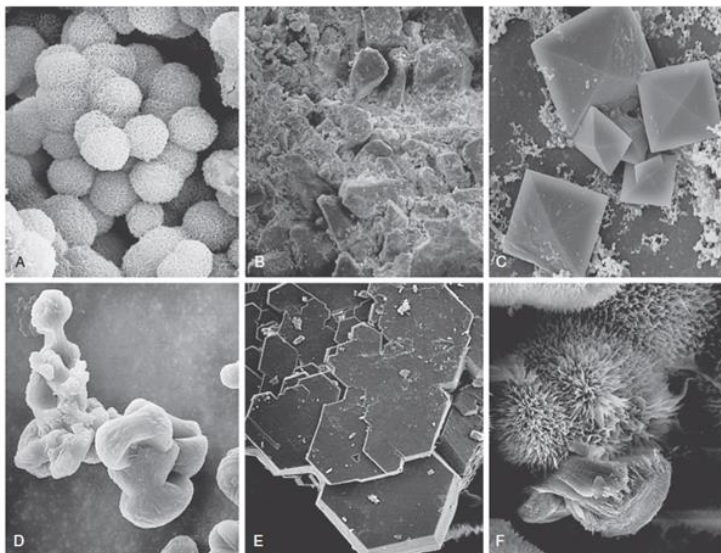


Slika 7: Izgled površine i presjeka tipova Va i Vb cistinskih mokraćnih kamenaca

(Izvor: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S163107481630128X#fig11>)

3.8.2 Dijagnostika pri sumnji na cistinsku urolitijazu

Na cistinuriju je potrebno posumnjati te potom učiniti probir kod svih osoba kod kojih se mokraćni kamenac pojavio prije 30. godine života ili kod osoba kod kojih su ranije bili prisutni simptomi urolitijaze te kod osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu litijaze, osobito ako je litijaza bila prisutna među braćom i sestrama. (4) Najjednostavniji i najčešće korišteni test probira je mikroskopski pregled sedimenta urina. Prisutnost tipičnih prozirno-bjelkastih šesterokutnih kristala cistina u sedimentu urina je patognomoničan nalaz. (8) Mikroskopska kristaluriya nalazi se u 26% do 83% pacijenata. Nestanak kristala cistina u jutarnjem urinu je dobar pokazatelj učinkovitosti preventivnog liječenja. No, odsustvo kristala cistina u sedimentu urina ne isključuje dijagnozu cistinurije. (8) Prilikom mikroskopskog pregleda u sedimentu urina može se pronaći i eritrociturija. Dodatan razlog zbog kojega je kod pacijenata s urolitijazom potrebno pregledati sediment urina na prisutnost kristalurije je taj da se već prema tipičnom izgledu pojedinih kristala može naslutiti o kojoj vrsti mokraćnih kamenaca se radi prema sastavu. (16)



Slika 8: Elektronskomikroskopska snimka različitih vrsta mokraćnih kristala; A) kristali apatita, B) struvitni kristali, C) kristali kalcijevog oksalata, D) kristali kalcijevog oksalata monohidrata, E) cistinski kristali F) kristali amonijevog urata

(Slika preuzeta iz rada Nicole L. Miller i Michael S. Borofsky: Evaluation and Medical Management of Urinary Lithiasis.) (16)



Slika 9: Šesterokutni kristali cistina u sedimentu urina, koji su patognomonični za cistinuriju

(Izvor:https://www.researchgate.net/figure/Classic-Hexagonal-Appearance-of-Cystine-Crystals-on-Urine-Microscopy_fig1_358146660)

Također je potrebno učiniti mikrobiološku analizu urina kako bi se isključio uroinfekt i eventualna sumnja na infektivne kamence, te biokemijske pretrage seruma, prije svega ureje i kreatinina. (10)

Nitroprusidski test je brzi, jednostavan test za kvalitativno određivanje prisutnosti cistina u mokraći. U tom testu se pomoću cijanida cistin reducira u cistein, a potom se nitroprusid veže za sulfidni dio molekule te se u roku od 2 do 10 min pojavljuje crvenkasto-ljubičasta obojenost.

(8) Test daje pozitivan rezultat ukoliko koncentracija cistina u mokraći iznosi najmanje 75 mg/L. (13) Natrij-cijanid-nitroprusidski test koristi se ponajprije za otkrivanje osoba koje su

homozigoti za mutaciju gena koji dovode do cistinurije, međutim pozitivan rezultat testa može se pojaviti i kod osoba koje su heterozigotni nosioci mutacije. (13) Osjetljivost natrij-cijanid-nitroprusidskog testa iznosi 72%, a specifičnost 95%. (8) No, rutinska primjena ovog test nije zaživjela budući da test može dati lažno pozitivne rezultate pri homocistinuriji, acetonuriji, Fanconijevom sindromu te kod osoba koje koriste tzv. sulfa lijekove, poput ampicilina i N-acetilcisteina. (8, 13) Kod osoba sa pozitivnim rezultatom natrij-cijanid-nitroprusidskog testa potrebno je provesti kvantitativno određivanje aminokiselina u 24-satnom urinu pomoću ionoizmjenjivačke kromatografije. Analiza sastava 24-satnog urina od presudne je važnosti u slučaju kliničke sumnje na cistinisku urolitijazu ili drugi gensko-metabolički poremećaj. (10) Kvantitativna analiza aminokiselina u mokraći otkriva selektivnu hiperekskreciju cistina, arginina, lizina i ornitina. Kvantificiranje je važno radi razlučivanja homozigota od heterozigota te za praćenje uspješnosti liječenja. (20)

Normalno izlučivanje cistina u zdrave osobe iznosi manje od 30 mg/dan, tj. do 100 μ mol/g kreatinina, a sa starenjem se izlučivanje cistina blago povećava. (12, 13) Rezultati kvantitativnog određivanja se često izražavaju po gramima kreatinina. Količine veće od 250 mg cistina u 24-satnom urinu dijagnostički su specifične za cistinuriju. (10) Kvantitativno izlučivanje cistina kod cistinurije obično iznosi više od 400 mg/dan. Kod oboljelih od cistinurije količina cistina prisutna u urinu je za više od 5 puta veća od gornje granice normale. (12) Osobe koje su heterozigotni nosioci mutacije izlučuju dnevno oko 400 mg cistina mokraćom, dok pacijenti koji su homozigoti izlučuju oko 600 mg cistina dnevno. (4) Gornja granica normalnih vrijednosti za cistin u mokraći je 18 mg/g kreatinina, za lizin 130 mg/g kreatinina, za arginin 16 mg/g kreatinina i za ornitin 22 mg/g kreatinina. (8) Kod pacijenata s cistinurijom se prilikom 24-satne analize urina ponekad mogu pronaći i druge metaboličke abnormalnosti poput hiperkalciurije, hiperurikozurije i hipocitraturije. (4,8)

3.8.3 Slikovne dijagnostičke metode

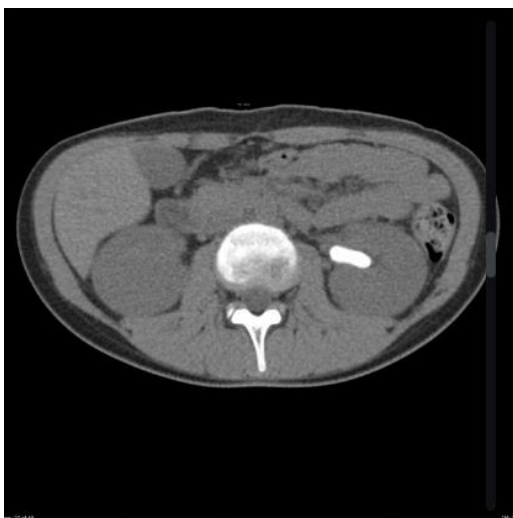
Metode pomoću kojih se mogu vizualizirati cistinski kamenci u urotaktu su nativna rendgenska snimka abdomena i urotakta, intravenska urografija, spiralni CT bez kontrasta i ultrazvuk urotakta. (8) U bubrežnoj nakapnici ili u mokraćnom mjehuru stvaraju se radiološki vidljivi cistinski kamenci. Cistinski kamenci najčešće ostavljaju sjenu poput mliječnog stakla na nativnom rendgenogramu, zbog toga što cistin u svom sastavu sadrži sumpor. No, cistinski kamenci u pravilu daju sjenu manjeg denziteta od kalcijских kamenaca. (13) Često cistinski kamenci imaju oblik jelenjih rogova. Nativnom snimkom urotakta može se odrediti veličina, oblik i broj kamenaca te je u iznimnim slučajevima moguće pretpostaviti o kojoj se vrsti kamenaca prema sastavu radi. U bolesnika s cistinskom litijazom čest je nalaz multiplih kamenaca te parcijalnih ili potpunih odljeva kanalnog sustava bubrega. (10)



Slika 10: Bilateralno prisutni cistinski kamenci u bubrežnim nakapnicama (nativna rendgenska slika)

(Izvor: <https://ar.inspiredpencil.com/pictures-2023/cystine-stones-x-ray>)

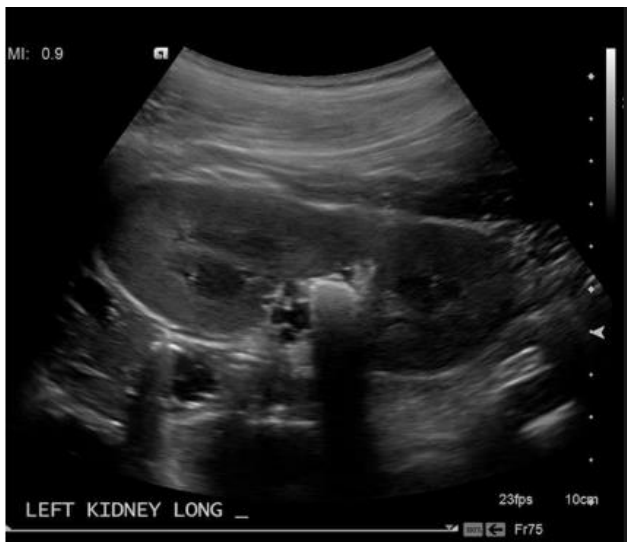
Spiralni CT ima veću osjetljivost u otkrivanju cistinskih kamenaca od native rendgenske snimke. Nativnim rendgenogramom urotrakta teško je detektirati prisutnost multiplih cistinskih kamenaca te kamenaca kod pretilih osoba. (13) Pomoću CT-a moguće je dobiti uvid u morfologiju cistinskih kamenaca, koji prema prikazu mogu biti „glatki“ ili „grubi“. (10) „Grubi“ kamenci imaju pravilno organiziranu kristalnu strukturu, dok „glatki“ kamenci imaju nepravilnu strukturu. (13) Na CT-prikazu se „grubi“ i „glatki“ kamenci razlikuju u koeficijentu atenuacije, koji kod „grubih“ kamenaca iznosi 702 HU (Hounsfieldove jedinice), a kod „glatkih“ kamenaca 921 HU. (13) Važno je dobiti uvid u morfologiju kamenaca kako bi se pravilno odabrala metoda liječenja, budući da se „grubi“ kamenci uspješnije liječe ESWL-om. Intravenska urografija i CT omogućuju određivanje položaja kamena u urotraktu, što je potrebno za planiranje liječenja. Unatoč tome što CT omogućuje kvalitetniji prikaz s više morfoloških parametara, nedostatak CT-a je to da su pacijenti izloženi znatno većem ozračenju, a potrebno je uzeti u obzir i akumulaciju zračenja zbog toga što postoji potreba za doživotnim praćenjem statusa litijaze uz česte radiološke kontrole. (10) Također, na CT-snimkama nije moguće pomoću koeficijenta atenuacije sasvim pouzdano identificirati cistinske kamence odnosno koristeći koeficijente atenuacije nije moguće sasvim pouzdano odrediti sastav kamenaca. (13)



Slika 11: CT prikaz cistinskog kamenca u bubrežnoj nakapnici kod osobe oboljele od cistinurije

(Izvor: <https://radiopaedia.org/articles/cystinuria>)

Ultrazvuk urotrakta ima manju osjetljivost od CT-a, no prednost ultrazvuka je to što je ultrazvuk jeftina metoda koja se može često ponavljati i pri kojoj pacijenti nisu izloženi ionizirajućem zračenju. (18) Ultrazvuk urotrakta daje uvid u veličinu i lokalizaciju kamenaca te moguće postojanje opstruktivne komponente, tj. hidronefroze, koja zahtijeva hitnu urološku intervenciju. (10) Ultrazvukom se mogu detektirati kamenci veći od 4 mm u promjeru. (6)



Slika 12: Ultrazvučni prikaz cistinskog kamenca u bubrežnoj nakapnici

(Izvor: <https://radiopaedia.org/articles/cystinuria>)

Budući da su cistinski kamenci rijetki, na njih se obično ne posumnja dok se ne analizira sastav kamenca. Sastav mokraćnog kamenca moguće je analizirati nakon odstranjenja kamenca pomoću infracrvene spektrometrije ili termografije, što čini konačnu potvrdu cistinske litijaze. (10) Dvije trećine pacijenata sa cistinurijom ima čiste cistinske kamence, dok jedna trećina ima mješovite kamence građene od cistina i kalcijevog oksalata. (8) Cistinski kamenci nastaju samo u bolesnika sa cistinurijom, međutim 10% kamenaca u cistinuričnim

bolesnika ne sadrži cistin. Stoga je u svake osobe koja stvara kamence potrebno tragati za ovom bolesti. (21)

3.8.4 Dijagnostička obrada bolesnika s potvrđenom cistinskom litijazom

U bolesnika kod kojih je nakon provedene analize sastava kamenca potvrđena prisutnost cistinskih kamenaca potrebno je provesti proširenu obradu. Cilj takve obrade je odrediti o kojem se tipu cistinurije radi kod bolesnika te analizirati moguću prisutnost drugih čimbenika koji pridonose nastanku cistinskih kamenaca. U članova obitelji oboljele osobe potrebno je uzeti anamnezu, obaviti fizikalni pregled, učiniti mikroskopsku analizu sedimenta urina te učiniti analizu 24-satnog urina u braće i sestara oboljele osobe. Ako je time potvrđena cistinurija, potrebno je učiniti ultrazvuk i nativni rendgenogram urotrakta. U samog bolesnika potrebno je u serumu analizirati ureju, kreatinin, glukozu, natrij, klor, uričnu kiselinu, kalcij, fosfor, magnezij, paratireoidni hormon, vitamin D i bikarbonate. Potrebno je ponoviti kvalitativnu, kvantitativnu i bakteriološku analizu urina te odrediti količinu cistina, natrija, kalija, kalcija, fosfata, magnezija, citrata, oksalata, ureje, kreatinina te pH vrijednost u 24-satnom urinu. Bolesnik treba samostalno u više navrata tijekom dana analizirati pH vrijednost mokraće. Također je potrebno odrediti ukupni volumen 24-satnog urina u više navrata. Prema preporuci Međunarodnog konzorcija za cistinuriju te prema suvremenom dijagnostičkom postupniku kod bolesnika s cistinskom urolitijazom je potrebno učiniti gensku analizu radi utvrđivanja zahvaćenog gena i klasifikacije cistinurije prema tipu, no genska analiza još nije prisutna u rutinskoj kliničkoj praksi te je trenutno samo od akademskog značenja. Oboljele osobe je nakon provedene genske analize potrebno usmjeriti na gensko savjetovanje o mogućim rizicima za njih i za njihovo potomstvo. (10)

3.9 Liječenje

Nužno je započeti s preventivnim i konzervativnim liječenjem neposredno nakon postavljanja dijagnoze cistinurije, kako bi se izbjeglo povećavanje postojećih kamenaca i pojava rekurentne litijaze. U liječenju cistinskih kamenaca primjenjuju se dva osnovna postupka, a to su aktivno odstranjenje postojećih kamenaca te profilaksa nastanka recidiva kamenca. (10)

3.9.1 Aktivno odstranjivanje kamenca

Pri aktivnom odstranjivanju kamenaca nužno je primijeniti poštudne zahvate, kao što su ESWL i endoskopski zahvati, budući da osobe oboljele od cistinurije imaju česte recidive litijaze. (10) Zahvatima je potrebno potpuno ukloniti kamence iz urotrakta budući da osobe kod kojih zaostane kamenac ili neki njegovi fragmenti imaju znatno veću učestalost pojave recidivirajućih kamenaca. (13)

Pri korištenju ESWL-a u liječenju cistinske urolitijaze potrebno je pažljivo odabrati bolesnike koji su pogodni za tu vrstu liječenja te uzeti u obzir morfologiju i položaj kamenca unutar urotrakta, kako bi liječenje ESWL-om bilo uspješno. ESWL je općenito manje učinkovita metoda u liječenju cistinskih kamenaca. ESWL je metoda prvog izbora za kamence veličine do 300 mm² ili najvećeg promjera do 20 mm. Veće kamence koji su smješteni u kanalnom sustavu bubrega preporučuje se odstraniti perkutanom nefrolitotripsijom. Za kamence koji se nalaze u mokraćovodu primarno se koristi ESWL, a u slučaju nezadovoljavajućeg rezultata preporučuje se učiniti ureterorenoskopiju s destrukcijom kamenca i odstranjivanjem fragmenata. Endoskopska retrogradna intrarenalna kirurgija (RIRS) ili fleksibilna ureterorenoskopija (FURS) uz primjenu lasera postupno počinju biti metoda prvog izbora u liječenju cistinske litijaze. (10)

Moguće je cistinske kamence otopiti *in situ* pomoću otopine acetilcisteina ili THAM-a (trihidroksimetil-aminometana), no klinička primjena ove metode je u današnje vrijeme

zanemariva. Otapanje kamenaca izvodi se na način da se putem postavljenog retrogradnog katetera, nefrostomijskog katetera ili putem RIRS-a aplicira solubilna otopina. (10)

U današnje vrijeme se otvorena kirurgija rijetko primjenjuje u liječenju cistinske litijaze. Ona je rezervirana za bolesnike kod kojih postoji organska zapreka u drenaži urina te u liječenju velikih odljivnih kamenaca bubrega. (10,13)

3.9.2 Profilaksa recidiva kamenca

Ukoliko se ne primjenjuje profilaktičko liječenje zasigurno će doći do recidiva cistinskog kamenca. U sklopu profilaktičkog liječenja cistinske litijaze primjenjuju se adekvatna hidracija, alkalizacija urina, medikamentozno liječenje i dijetalne mjere. Cilj ovakvih mjera u liječenju cistinske urolitijaze je sniziti koncentraciju cistina u urinu ispod granice topivosti (<250 mg/L) tj. održavati nisku koncentraciju cistina u urinu te postići pH vrijednost urina od 7,5 do 8,5. (5) Kada je pH vrijednost urina veća od 7,5 topivost cistina znatno poraste pa zalučivanje mokraće, bikarbonatom ili policitratom, ima važnu terapijsku ulogu. (10)

3.9.3 Unos tekućine

Pacijentima s cistinurijom preporučuje se obilan unos tekućine, u cilju postizanja dnevne diureze veće od 3,5 do 4 litre. (4, 22) Potrebno je unositi približno 2,5 dl tekućine na sat, odnosno najmanje 4 litre vode na dan, a optimalno je unošenje 5 do 7 litara dnevno. Tijekom noći, kada osoba ne uzima tekućinu, stvara se manja količina urina i tada postoji veća vjerojatnost stvaranja kamenaca. Zbog toga je potrebno da pacijenti uzmu dovoljne količine tekućine prije odlaska u krevet. Dnevno je unošenje tekućine potrebno rasporediti ravnomjerno tijekom 24 sata radi održavanja niske koncentracije cistina, tako da se jedna trećina tekućine popije između odlaska na počinak i 3 sata ujutro. (22) Moguće je na temelju vrijednosti ukupnog dnevno izlučenog cistina putem mokraće odrediti ciljni volumen urina i time potreban volumen tekućine koji treba unijeti da bi se postigao ciljni volumen urina. Primjerice, ciljni volumen

urina kod pacijenta koji dnevno izluči 750 mg cistina putem mokraće iznosi minimalno 3 litre na dan. (4) Specifična težina mokraće idealno treba iznositi manje od 1,01. Pacijenti mogu jednostavno, koristeći nitrazinski indikatorski papir nadzirati specifičnu težinu mokraće. Ukoliko je ona povišena pacijenti trebaju dodatno povećati unos tekućine. (13) Budući da se topivost cistina povećava pri višoj pH vrijednosti urina, pacijentima se savjetuje uzimanje alkalizirajućih pića i pića s citrusima, poput alkalizirajućih mineralnih voda koje sadrže visoke razine bikarbonata, voćnih čajeva, razrijeđenog soka od jabuke i limunade. (10, 13)

3.9.4 Dijetalne mjere

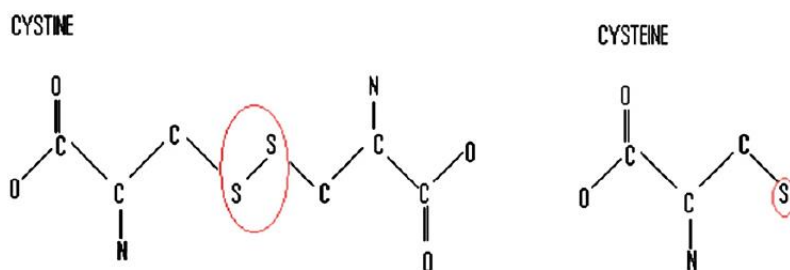
Pacijenti bi trebali izbjegavati prekomjeren unos mlijeka i mliječnih proizvoda, budući da mliječni proizvodi i druga hrana bogata proteinima sadrže velike količine metionina, esencijalne aminokiseline koja je prekursor za sintezu cistina. (4) Potrebno je ograničiti unos hrane bogate aminokiselinama i proteinima, kao što su meso, riba, jaja i tvrdi sir. Pacijentima se preporučuje vegetarijanska dijeta uz najviše dva mesna obroka te jedan riblji obrok na tjedan. Potrebno je izbjegavati konzerviranu hranu, ukiseljeno povrće i suhomesnate proizvode. (10) Ograničenje unosa proteina životinjskog porijekla je korisno budući da se time smanjuje izlučivanje kalcija i mokraćne kiseline putem mokraće, a povećava se izlučivanje citrata i raste pH vrijednost mokraće. (13) Međutim, upitna je medicinska opravdanost takve dijeta siromašne esencijalnim aminokiselinama u pedijatrijskoj populaciji. U liječenju cistinske urolitijaze također je korisno ograničiti unos natrija putem hrane, ponajprije natrijevog klorida tj. kuhinjske soli na manje od 2 grama na dan. (4) Unos kave i crnog čaja treba smanjiti na najviše dvije šalice na dan te izbjegavati gazirana pića i pića s visokim sadržajem šećera. (10)

3.9.5 Medikamentozna terapija

U svrhu alkalizacije mokraće rabe se natrij-bikarbonat, natrij-kalij-bikarbonat i acetazolamid. Pacijentima se preporuča unos od 3 do 5 žličica sode bikarbone na dan, s ciljem održavanja pH

vrijednosti mokraće iznad 7,5. Umjesto sode bikarbone može se ordinirati Blemaren N ili Uralyt U, također uz redovite kontrole kiselosti mokraće. (10) Alkalizacija mokraće i povećan unos tekućine može dovesti do nadutosti u trbuhu, zbog čega pojedini pacijenti teško podnose takvu terapiju. (22)

Ukoliko prethodno navedene mjere nisu učinkovite u kontroli stvaranja kamenaca ili pak ako izlučivanje cistina iznosi više od 500 mg/dan, odnosno ako je koncentracija cistina u mokraći veća od 300 mg/L, može se pokušati s primjenom lijekova koji sadržavaju slobodne tiolne skupine, tzv. CBTD (*cystine-binding thiol drugs*). (4, 13) Tiolna skupina koju sadrže ti lijekovi disocira i veže se disulfidnom vezom za jednu sulfidnu skupinu u molekuli cistina. Time nastaju jedna slobodna molekula cisteina te kompleks cisteina i lijeka, koji imaju znatno veću topljivost u urinu od cistina. (13)



Slika 13: Građa molekule cistina i cisteina

(Slika preuzeta iz rada Alexandra Rogers, Samer Kalakish, Rahul A. Desai, Dean G. Assimos: Management of Cystinuria.) (13)

Pacijentima se najprije ordinira alfa-merkaptopropionilglicin, kelirajući agens druge generacije, u početnoj dozi od 250 mg na dan, a dalje se doziranje titrira ovisno o kontrolnim vrijednostima ekskrecije cistina u 24 satnom urinu, a doza iznosi od 300 mg/dan do maksimalno 1200 mg/dan kod odraslih osoba. (8, 10, 13) Alfa-merkaptopropionilglicin ima znatno nižu toksičnost i

manje nuspojava od D-penicilamina. U slučaju nepodnošenja alfa-merkaptopropionilglicina može se kao alternativa ordinirati D-penicilamin. (10)

Penicilamin je kelirajući agens prve generacije koji stvara kompleks penicilamin-cistein, koji je 50 puta topljiviji od samog cistina te tako sprječava stvaranje kamenaca i potencijalno potiče njihovu razgradnju. (13) Postoje tri izomera penicilamina, D, L i DL, no samo D-izomer ima klinički značaj. (8) D-penicilamin se primjenjuje u dozi od 7,5 mg/kg četiri puta na dan ili 250 mg do 1 g peroralno četiri puta na dan kod starije djece. On je učinkovit u održavanju niske koncentracije cistina u urinu, ali toksičnost ograničava njegovu primjenu. Oko 50% svih bolesnika razvije neki oblik toksičnosti, primjerice vrućicu, osip, artralgijske, ili rjeđe nefrotski sindrom, pancitopeniju ili reakciju nalik na SLE. (19) Zbog brojnih nuspojava slaba je suradljivost pacijenata u pogledu uzimanja tog lijeka, a oko 50% pacijenata samostalno prekida uzimanje terapije. (13) Uz D-penicilamin se zbog njegove toksičnosti mora primjenjivati piridoksin tj. vitamin B6, u dozi od 25 mg peroralno jedanput dnevno. (13) Budući da se D-penicilamin ponaša i kao kelator za metale, zabilježen je mogući nastup nedostatka teških metala. (13) Zbog brojnih nuspojava D-penicilamin se primjenjuje samo kod bolesnika kod kojih se kamenci i dalje stvaraju unatoč primjerenom hidraciji ili kod onih koji spadaju u visokorizične skupine, poput onih koji imaju samo jedan bubreg ili razvijenu renalnu insuficijenciju.

Primjena inhibitora enzima angiotenzin-konvertaze, prije svega kaptoprila, moguća je kod bolesnika koji ne podnose alfa-merkaptopropionilglicin i D-penicilamin, kao i kod bolesnika s hipertenzijom. (13) Kaptopril je tiolni ACE-inhibitor prve generacije koji djeluje na način da stvara tiol-cistein disulfide, komplekse koji imaju oko 200 puta veću topljivost od cistina. (8) Uobičajena doza kaptoprila iznosi 75 do 150 mg dnevno. Jedna od kontraindikacija za primjenu kaptoprila je hiperkalijemija. (13) Kaptopril je nešto manje učinkovit od alfa-merkaptopropionilglicina i D-penicilamina, ali je manje toksičan. (10)

Približno 50% cistinskih kamenaca su po građi mješoviti kamenci. Pacijenti s cistinurijom često uz cistinuriju imaju i druge metaboličke poremećaje poput hiperkalciurije, hipocitraturije i hiperurikozurije. (4,8) Stoga je potrebna cjelokupna analiza urinskih kristala i urina prikupljenog tijekom 24 sata, kako bi se moglo adekvatno pristupiti liječenju ovakve nefrolitijaze.

4. RASPRAVA

Najčešće jedinu kliničku manifestaciju cistinurije čini pojava cistinskih mokraćnih kamenaca. Budući da nema razlike u simptomima prilikom prve prezentacije bolesnika s cistinskim mokraćnim kamencima u odnosu na bolesnike s drugim vrstama kamenaca, na cistinuriju je potrebno posumnjati kod svih osoba kod kojih se mokraćni kamenac pojavio u mlađoj životnoj dobi, zato što se kod bolesnika oboljelih od cistinurije kamenci najčešće oforme već u drugom ili trećem desetljeću života. Nadalje, na cistinuriju je potrebno posumnjati kod osoba koje su ranije tijekom života već imale simptome urolitijaze, budući da cistinski mokraćni kamenci imaju veliku sklonost ka recidiviranju. Na cistinuriju treba pomisliti i kod osoba koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu urolitijaze, budući da je cistinurija nasljedni poremećaj. Nalaz šesterokutnih prozirno-bijelih kristala cistina u sedimentu urina je patognomoničan za cistinuriju, ali odsutnost kristala cistina ne isključuje cistinuriju. Stoga je u pacijenata potrebno provesti kvantitativno određivanje aminokiselina u 24-satnom urinu, koje je od presudne važnosti u slučaju kliničke sumnje na cistinsku urolitijazu, pri čemu su količine cistina veće od 250 mg u 24-satnom urinu dijagnostički specifične za cistinuriju. Također je pri evaluaciji pacijenata sa sumnjom na cistinsku urolitijazu važno odrediti koji pacijenti zahtijevaju trenutnu i u nekim slučajevima hitnu skrb zbog hitnoća do kojih mogu dovesti cistinski mokraćni kamenci, poput urosepse, koja je posljedica uroinfekcije i pijelonefritisa, ili akutnog bubrežnog zatajenja, koje je posljedica opstrukcije u mokraćnom sustavu. Vrlo je važno prepoznati da se radi o cistinskoj urolitijazi kako bi se moglo pristupiti adekvatnom liječenju, koje ima za cilj kompletno odstranjivanje kamenaca iz mokraćnog sustava te prevenciju stvaranja novih cistinskih kamenaca, čemu su pacijenti sa cistinurijom osobito skloni.

5. ZAKLJUČAK

Iako cistinski kamenci čine tek 1 do 2% svih mokraćnih kamenaca, oni predstavljaju vrlo čestu i ozbiljnu problematiku među djecom i adolescentima. Cistinski kamenci su najčešći kamenci u dječjoj dobi, gdje na njih otpada 6 do 10% svih mokraćnih kamenaca. Najčešće se klinička prezentacija cistinskih mokraćnih kamenaca ne razlikuje od prezentacije kod drugih vrsta litijaze, no cistinski kamenci se javljaju u mlađoj životnoj dobi te su osobito skloni čestim recidivima, što za posljedicu može imati nepovratno oštećenje bubrežne funkcije i niz sistemskih komplikacija koje ono uzrokuje. Kako bi se spriječilo nepovratno oštećenje bubrežne funkcije, ali i pojava životno ugrožavajućih stanja koja mogu biti posljedica cistinske urolitijaze, potrebno je na vrijeme posumnjati na cistinuriju i cistinske mokraćne kamence te bez odgađanja postaviti dijagnozu cistinurije pomoću mikroskopskog pregleda sedimenta urina ili kvantitativnog određivanja aminokiselina u 24-satnom urinu, što će omogućiti pravovremeno započinjanje adekvatnog liječenja.

6. SAŽETAK

Cistinurija je nasljedni poremećaj u kojem postoji poremećena intestinalna i bubrežna reapsorpcija cistina i dibazičnih aminokiselina arginina, lizina i ornitina, koje se zbog toga pretjerano izlučuju mokraćom. Riječ je o najčešćoj nasljednoj aminoaciduriji, čija prevalencija na svjetskoj razini iznosi 1:7000. Jedina aminokiselina koja kristalizira u mokraći je cistin te je slaba topljivost cistina ona koja je prvenstveno odgovorna za nastanak cistinskih kamenaca. Topljivost cistina ovisi o nekoliko različitih čimbenika, a to su koncentracija cistina u mokraći, pH vrijednost mokraće, ionska snaga urina te makromolekule prisutne u mokraći. Cistinski kamenci se uobičajeno oforme do drugog ili trećeg desetljeća života. Nema razlike u simptomima prilikom prve prezentacije bolesnika s cistinskim kamencima u odnosu na druge bolesnike s litijazom, osim što je znatno veći udio cistinske litijaze u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji u odnosu na odraslu dob. Najčešći simptom cistinskih kamenaca je bubrežna kolika. Moguć je razvoj infekcije mokraćnog sustava i zatajenja bubrega uslijed opstrukcije kamencima. Prisutnost tipičnih prozirno-bjelkastih šesterokutnih kristala cistina u sedimentu urina je patognomoničan nalaz. Važno je učiniti analizu sastava 24-satnog urina radi razlučivanja homozigota od heterozigota te za praćenje uspješnosti liječenja. Cistinski kamenci najčešće ostavljaju sjenu poput mliječnog stakla na nativnom rendgenogramu, no u pravilu daju sjenu manjeg denziteta od kalcijских kamenaca. U liječenju cistinskih kamenaca važna su dva osnovna postupka, aktivno odstranjenje postojećih kamenaca te profilaksa nastanka recidiva kamenca. Za aktivno odstranjivanje kamenaca potrebno je primijeniti poštudne zahvate, kao što su ESWL i endoskopski zahvati. U profilaktičkom liječenju cistinske litijaze primjenjuju se adekvatna hidracija, alkalizacija urina, medikamentozno liječenje i dijetalne mjere.

Ključne riječi: cistinurija, cistinska urolitijaza, bubrežna kolika, dijagnostika, liječenje, prevencija

7. SUMMARY

Cystinuria is an inherited disease in which there is impaired intestinal and renal reabsorption of cystine and the dibasic amino acids arginine, lysine and ornithine, which are therefore excessively excreted in the urine. It is the most common hereditary aminoaciduria, the prevalence of which is 1:7000 worldwide. The only amino acid that crystallizes in urine is cystine, and it is the low solubility of cystine that is primarily responsible for the formation of cystine stones. The solubility of cystine depends on several different factors, namely the concentration of cystine in the urine, the pH value of the urine, the ionic strength of the urine, and the macromolecules present in the urine. Cystine stones are usually formed by the second or third decade of life. There is no difference in symptoms during the first presentation of patients with cystine stones compared to other patients with lithiasis, except that the proportion of cystine lithiasis is significantly higher in the pediatric and adolescent population compared to adults. The most common symptom of cystine stones is renal colic. It is possible to develop a urinary tract infection and kidney failure due to stone obstruction. The presence of typical transparent whitish hexagonal crystals of cystine in the urine sediment is a pathognomonic finding. It is important to analyze the composition of 24-hour urine in order to distinguish homozygotes from heterozygotes and to monitor the success of treatment. Cystine stones most often leave a ground glass opacity on a native radiograph, but they usually give a shadow with a lower density than calcium stones. In the treatment of cystine stones, two basic procedures are important, active removal of existing stones and prevention of stone recurrence. For the active removal of stones, it is necessary to apply sparing procedures, such as ESWL and endoscopic procedures. In the prophylactic treatment of cystine lithiasis, adequate hydration, alkalinization of urine, medical treatment and dietary measures are applied.

Keywords: cystinuria, cystine urolithiasis, renal colic, diagnosis, treatment, prevention

8. LITERATURA

- (1) Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
- (2) Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
- (3) Copelovitch L. Urolithiasis in Children, Medical Approach. Clinical Key [Internet]. 2012 [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (4) Bushinsky DA. Kidney Stones. Clinical Key [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (5) Angerria O, Graciab S, Rousauda F, Kanashiroa A, Emiliania E. Entering into 2.0 cystinuric management with a medical digital tool to monitor urine pH: a prospective, randomized study. Clinical Key [Internet]. 2023 [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (6) Pyeritz RE. Renal Tubular Disorders. Clinical Key [Internet]. 2023 [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (7) Riley RS, McPherson RA. Basic examination of urine. Clinical Key [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (8) Lalić T, Beleslin B, Ćirić J, Stojković M, Savić S, Nišić T, Stojanović M, Žarković M. Ponavljana nefrolitijaza – Cistinurija. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglefindmkaj/https://www.cigota.rs/sites/default/files/medicinski_glasnik_61_-_1.pdf
- (9) Pearle MS, Antonelli JA, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis. Clinical Key [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>

- (10) Kuveždić H, Šimunović D, Mrazovac D, Librenjak D, Oguić R, Jelaković B, Mihaljević D, Reljić A. Cistinska urolitijaza: preporuke za dijagnostiku, liječenje i prevenciju recidiva. *Liječ Vjesn* 2014;136:68–72 [citirano 2.5.2024.]
- (11) Harrison: Principi interne medicine. Drugo hrvatsko izdanje. Placebo d.o.o., Split; 2013.
- (12) Alexander T, Licht C, Smoyer WE, Rosenblum ND. Diseases of the Kidney and Upper Urinary Tract in Children. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (13) Rogers A, Kalakish S, Desai RA, Assimos DG. Management of Cystinuria. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (14) Sakhae K, Moe O W. Urolithiasis. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (15) Coe FL, Evan A, Worcester E. Pathogenesis and Treatment of Nephrolithiasis. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (16) Miller NL, Borofsky M S. Evaluation and Medical Management of Urinary Lithiasis. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (17) Bhutia Y D, Ganapathy V. Protein Digestion and Absorption. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (18) Mattoo A, Goldfarb D S. Cystinuria. *Clinical Key* [Internet]. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/>
- (19) HeMED [Internet] Cistinurija. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=11713&search=cistinurija>

- (20) HeMED [Internet] Urođeni poremećaji membranskog transporta. [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=10654>
- (21) HeMED [Internet] Cistinurija i cistinski kamenci [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=10534&search=cistinurija>
- (22) HeMED [Internet] Cistinurija [citirano 2.5.2024.] Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=18857&search=cistinurija>

9. ŽIVOTOPIS

Kristina Borčić rođena je 1.3.2000. godine u Rijeci. Pohađala je osnovnu školu Fran Franković na Donjoj Drenovi, a potom opći smjer u Gimnaziji Andrije Mohorovičića u Rijeci. Akademske godine 2018./2019. upisala je integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci koji trenutno pohađa.