

# **Cisztin urolithiasis kutyákban.**

## **Egy örökletes anyagcserezavar és következményének vizsgálata és kezelése**

**Dr Bende Balázs:** Budapesti Urolith Centrum, Budapesti Állatkórház KFT, Budapest 1135 Lehel u. 43

E-mail:

**Dr Dunay Miklós:** Szent-István Egyetem Állatorvostudományi Kar Sebészeti és Szemészeti Tanszék és Klinika, Budapest 1078 István u. 2

**Dr Zsömböly Miklós:** Budai Kisállatklinika Rendelőintézete, Budapest 1112 Mikes Kelemen u. 77.

## **Összefoglalás:**

**A cisztinuria viszonylag ritkán előforduló, de kiegészítő vizsgálatokkal könnyen diagnosztizálható kórkép. Súlyos következményeinek elkerülése érdekében, a megfelelő – életfogytig tartó – kezelés beállításához a pontos diagnózis elengedhetetlenül szükséges, ebben pedig a már kialakult urolithok analízise a leginkább meghatározó. Egyes fajtákban előfordulása gyakoribb (tacsókó, újfundlandi, bulldog). A vizelet lúgosításával (pH 7.5 körül legyen tartósan), diurezis fokozásával (vizelet sűrűség tartósan 1020 g/l alatt legyen), fehérje és nátrium szegény, vizelet lúgosító speciális diéta folyamatos etetésével valamint a cisztin oldásának gyógyszeres (2-MPG) fokozásával csökkenthető a cisztin urolithiasis kiújulásának/kialakulásának veszélye.**

## **Summary:**

**Cystinuria-cystinurolithiasis is a syndrome found relatively seldom in dogs. By the means of special laboratory examination it's easy to diagnose. In order to avoid the grave consequences of the disorder and to initiate also the adequate therapy the exact diagnosis is indispensable. The most relevant diagnostic procedure is the qualitative chemical analysis of the uroliths already formed. In some breeds (dachshounds, newfoundlands, english bulldogs) cystinuria can be observed rather frequently. By the treatment resulting in alkalisation of urine and increased diuresis, complemented by specific diet and administration of drug dissolving cystine (2MPG), the risk of formation or recurrence of uroliths can be decreased.**

## Bevezető

Tankönyvi adatokon kívül<sup>11</sup> hazai szakirodalomban eddig nem számoltak be a kutyák ezen ritka anyagcsere megbetegedéséről és annak következményeiről. Tapasztalataink szerint a betegség diagnosztizálása is legtöbbször elmarad az akut tünetek enyhítése után. Közleményünkben a cisztinuriával és a következményeként kialakuló cisztin húgykővességgel kapcsolatos szakirodalmi adatokat dolgoztuk fel. Saját tapasztalataink közzétételével pedig gyakorlati segítséget szeretnénk nyújtani a kórkép helyes megállapításához és sikeres kezeléséhez.

A cisztin ( diszulfid kötéssel összekapcsolódott 2 cisztein molekula) a kutyából származó húgykővek ásványi összetevőjeként viszonylag ritkán jelentkezik. A különböző húgykővizsgáló centrumokban az előfordulási gyakoriság 1 és 3 % között mozog. Az USA-ban 67 különböző fajtában<sup>12</sup> - kiemelkedő gyakoriságban angol bulldogban<sup>1</sup>, tacsókban és újfundlandiban - főként hímekben állapítottak meg cisztin urolithiasist. Svédországi vizsgálatok gyakori előfordulást állapítottak meg tacsókban. (Mivel egy német származású import cisztinuriás tenyész kan leszármazottai közt többször is megállapították a betegség előfordulását, egy retrospektív tanulmányban bebizonyították a betegség öröklődő mivoltát is<sup>13</sup>.) Az európai centrumokban az amerikai statisztikai adatoknál jóval gyakoribb előfordulást észleltek<sup>5,7</sup>. A Budapesti Urolith Centrumban jelen közlemény lezárásáig a megvizsgált urolithok 5%-a bizonyult cisztin tartalmúnak.

A cisztinből álló urolithok analízise során a legtöbb 100%-os tisztaságú volt, kisebb részük tartalmazott más összetevőt is (ammonium-urát, kalcium-oxalát<sup>2</sup>). Erre vonatkozólag több vizsgálatot is végeztek és speciális eljárásokkal (infravörös spektroszkópia, scanning elektronmikroszkóp+elektron diszperziós röntgen analizátor) struvitot, brushitot és apatitot is kimutattak cisztin kövekben<sup>6</sup>. Véleményünk szerint az ilyen mélységű mennyiségi analíziseknek

nincs különösebb klinikai jelentőségük. Cisztin urolith esetén az alapbetegség egyértelmű. Minden más kőalkotó komponens jelenléte a probléma szempontjából másodlagos. Cisztin tartalmú húgykövek főleg az alsóbb húgyutakban fordulnak elő, de leírtak már a vesében illetve az ureterben kialakult cisztin urolithiasist is<sup>4</sup>.

### **Kóroktan:**

A cisztin az egészséges eb vérplazmájában viszonylag kis koncentrációban fordul elő, és szabadon kiválasztódik az ultrafiltrátumba. A proximalis tubulusban az ultrafiltrátumból a cisztintartalom jelentős része aktívan reabszorbeálódik, így az egészséges vizeletben csak minimális mennyiségben fordulhat elő. A vizeletben lévő cisztin kicsapódása – a kőképződés – pH függő. A cisztin savas vizeletben kevésbé oldható, könnyen kicsapódik. Magasabb pH-n (7.5 felett) a cisztin viszonylag jól oldódik.

Maga a cisztinuria egy örökletes anyagcsere zavar. A hiba a cisztin tubuláris reabsorptiójának mechanizmusában van. A cisztinuriás ebek szérumának cisztin koncentrációja nem tér el az átlagostól, ami szintén a tubuláris reabsorpció hiányára utal (és nem intestinális hyperabsorptióra). Egészséges kutyák clearance értékeivel összehasonlítva néhány cisztinuriás kutyában nem csak a cisztin (és egyéb – főként - dibázisos aminosavak) reabszorpciójának hiányát, hanem aktív cisztinszekréciót is megállapítottak<sup>4</sup>. A cisztinuria eddig megállapított megjelenési formái – az együttesen jelenlevő aminosav transzportdefektusok alapján - különbözőek lehetnek<sup>12</sup>:

A, önálló cisztinuria (más aminosav vizeletbeli koncentrációja normális)

B, cisztinuria, ornithinuria, lysinuria és arginuria (emberekben ez a leggyakoribb megjelenési forma / ezt a típust szokták a COLA rövidítéssel jelölni/)

C, cisztinuria kisebb mértékű lysinuriával együtt (pl. angol bulldogban figyelték meg)

## D, cisztinuria, glutaminuria, threoninuria és citrullinuria

Ezek a típusok klinikai tünetekben nem térnek el egymástól, kezelési stratégiájuk is azonos.

A kutya veleszületett cisztinuriájának pontos öröklődési mechanizmusa – a legtöbb kutyaajtában – ma még nem ismert. Cisztinuriás újfundlandi családájának vizsgálata során közel azonos arányban találtak fenotipusosan cisztinuriás szuka és kan utódot is. Ennek alapján feltételezték a betegség autoszomális recesszív öröklésmenetét<sup>4</sup>.

A cisztin ürítés mértéke igen változatosan alakul a cisztinuriás ebek között, sőt ugyanazon beteg vizeletének cisztintartalma is jelentősen eltérhet többszöri mérés során. Idősebb korban – tapasztalatok szerint – a cisztinuria mértéke csökkenhet. Így idővel a cisztinuriás betegeknél az obstrukciót is okozó cisztinkövesség kialakulásának esélye is csökkenhet. Az operációt is igénylő cisztin kövesség eseteiben az első operációra átlagosan 2-7 éves kor között került sor.

A fennálló betegséggel kapcsolatos morbiditás oka az urolith képződés következményeire vezethető vissza (obstruktív urolithopathia, húgyúti fertőzések stb.).

Éveken keresztül gyűjtött adatokat értékelve után leírták, hogy cisztin kő okozta obstruktív urolithiasis miatt operált ebek műtétjeinek időpontjai főleg (71%-ban) a januártól júniusig terjedő időszakra estek. Megállapították azt is, hogy az ilyen ebek általában naponta csak egyszer - az esti órákban - kaptak eleséget, valamint a téli időszakban kevesebb mozgásban részesültek. Az esti etetést követő passzivitás vizelet pangást és koncentrálódást eredményez. A fehérje túletetés ezt csak súlyosbítja. A kanok ivari működése (kora tavaszi aktivitás fokozódás) prostata duzzanatot eredményez, mely a húgycső átjárhatóságát csökkentheti<sup>13</sup>.

Összességében mindezek elősegíthetik a kőképződés megindulását és az obstruktív urolithopathia kialakulását.

A cisztinuriával együtt jelentkező cisztin urolith képződés fő oka azonban mindeddig ismeretlen maradt. A cisztinuria is inkább tekinthető hajlamosító tényezőnek a cisztin kövesség kialakulásában mint fő oknak, hiszen nem minden cisztinuriás betegben képeződnek köveket.

Mivel öröklődő defektusról van szó urolithiasis már viszonylag fiatal korban is jelentkezhet és az urolithok (műtéti vagy gyógyszeres) eltávolítása után, a kiújulás is viszonylag nagyvalószínűséggel (38%)<sup>13</sup> és hamar bekövetkezhet. Egyes felmérések szerint a kiújulás profilaxis nélkül átlagosan 6-7 hónap múlva jelentkezett (a megfigyelt betegek esetében 1 és 14 hónap között), megfelelő megelőző gyógyszeres kezeléssel amikor be is következett a recidíva, az jóval később, átlagosan 18 hónap (6-35 hónap) múlva történt<sup>8</sup>.

### **A diagnózis felállítása:**

#### *A, Cystinuria megállapítása vizeletből:*

1, A cisztin a vizelet üledékben jellegzetes hatszög (benzol gyűrűre emlékeztető) alakú kristályok formájában jelentkezik (1. kép). Célszerű a vizeletet a vizsgálat előtt egy kissé savasítani (max. 10%-os ecetsav oldattal pH 5,5-6,0 körüli értékre beállítani), és állni hagyni, mert így a vizeletben még oldott cisztin nagy része kicsapódik (több kristály lesz látható az üledékben).

2, Speciális kémiai tesztekkel a vizeletben oldott cisztint ki lehet mutatni. Ezek:

- cianid-nitroprusszid teszt;
- „Urocystin” teszt<sup>10</sup>. ( A Budapesti Urolith Centrumban mi ezt használjuk.)

Az Urocystin teszt segítségével szemikvantitativ módon meg lehet becsülni a cisztinürítés mértékét is. Az oldott cisztin a reagenssel jellegzetes – barna -

színelváltozást hoz létre, melynek intenzitása egyenesen arányos az oldott cisztin koncentrációjával (2.kép). A kimutathatóság alsó küszöbértéke 50mg/l.

(Humán vizsgálatok eredménye szerint az urolith képződéshez a vizeletben kb. 300 mg/l tartós cisztin koncentráció szükséges. )

B, *Röntgen vizsgálat*: A cisztinkövek radiodenzitása hasonló a struvitéhoz. Az apatit ill. oxalát köveknél gyengébb, a húgysav és származékaiból álló urolithokénál erősebb (3.kép).

C, *Húgyszervek ultrahang vizsgálata*: A kövek számáról, helyeződéséről és nagyságáról jó információt ad, de azok összetételére nem lehet a vizsgálati eredményből következtetni.

D, *Az urolith analízise* a legmeghatározóbb tényező a diagnózis felállításában. (Mintaküldés: Budapesti Urolith Centrum – Telefon: 06-30-262-2045)

### **Kezelés:**

Obsztruktív urolithopathia esetén a vizelet pangás megszüntetése céljából azonnali beavatkozás szükséges. A passzázs helyreállítása után a prevenció célú utókezelés, illetve a vizeletürítést nem gátló urolithok esetében a kőoldó terápia több elemből áll:

A, *Diéta*. Vizelet lúgosító hatású, Na szegény és csökkentett fehérje tartalmú speciális állatorvosi diétás táp van kereskedelmi forgalomban. (Hill's canine prescription diet u/d)

B, *Diuresis fokozása*. Minden kőoldó terápia alapeleme a diuresis fokozása, a vizelet koncentrációjának megakadályozása. A leggyakrabban alkalmazott Na ion (só) fokozott bevitele azonban gyakran aggályos. Állásfoglalásunk az, hogy a vizelet koncentrációjának megakadályozását a vizelet ürítés lehetőségének gyakori biztosításával próbáljuk elősegíteni. A

felvett víz mennyiségének növelését száraz táp helyett inkább konzerv etetésével, illetve az abba még külön belekevert vízzel próbáljuk fokozni.

C, **Gyógyszeres kőoldás.** Alapja, hogy egyes thiol csoportot tartalmazó vegyületek a cisztint alkotó cisztein molekulákkal a vizeletben jobban oldódó komplexet alkotnak, mint a cisztin (dicisztein). A korábban alkalmazott D-penicillamin (hazai forgalomban Byanodine 150mg kapszula /BIOGAL/) ma már – a kutyáknál tapasztalt gyakori intolerancia miatt- elavultnak tekinthető.

A külföldön általánosan alkalmazott vegyület a 2-mercaptopropionil-glicin (2MPG). Kevésbé toxikus mint a D-penicillamin és a kutyák is jobban tolerálják (megfigyelt mellékhatások : pruritus nélküli bőrléziók, fehérje veszteses tubuláris defektus<sup>12</sup>, pustulák-laesiók a bőrön, kénes szagú vizelet<sup>9</sup>, száraz orr, egy esetben közepes thrombocytopaenia és szérum bilirubin-, epesav szint valamint ALT aktivitás fokozódás<sup>8</sup> ). A ritkán jelentkező mellékhatások tünetei gyorsan elmúlnak a dózis csökkentése ill. a terápia felfüggesztése után. Általános adagja 30-40 mg/ttkg napi 2 egyenlő részre elosztva<sup>9</sup>. Az adag csökkenthető 25 mg/ttkg mennyiségig (pl. fenntartó kezelés). A húgykövek oldásához hónapok szükségesek. Egyes klinikai vizsgálatok szerint a fent leírt dózis nem minden esetben elégséges a kőoldáshoz, ezekben az esetekben magasabb dózist (45-60mg/ttkg) kellett alkalmazni a kívánt hatás eléréséhez. Leírtak egy olyan esetet is, hogy még az emelt dózisban adagolt 2MPG sem volt képes a cisztinkő feloldására<sup>4</sup>. Magyarországon 2MPG tartalmú készítmény nincs forgalomban. Franciaországban Acadione 250mg tabletta /Laboratoires CASENNE/ kapható, az USA-ban Thiola /Mission Pharmacal Co./ néven van forgalomban.

A jövő szere talán a bucillamin (N-(2mercapto-2-metilpropionil)cisztein) nevű vegyület lesz. Ilyen készítmény Japánban van forgalomban Rimatil + néven.

**D, A vizelet lúgosítása:**



A megfelelő hatóanyag a kálium-citrát (USA-ban Urocit-K tabletták /Mission Pharmacal Co./ van forgalomban). Nálunk a Blemaren-N pezsgőtabletták (ESPARMA) vizeletlúgosító készítmény kapható. Javasoljuk a trikálium-citrát magisztrális felírását. A dózis egyéni beállítást igényel, irányadó a 75mg/ttkg/12 óra dózis. A kezelés során figyelembe kell venni, hogy a vizelet lúgosító hatású diétás táp (mint a Hill's canine prescription diet u/d) tartalmaz kálium-citrátot!

Cél a vizelet pH 7.5 körül tartása, melyet a tulajdonos is egyszerűen kontrollálhat megfelelő indikátor papír alkalmazásával. A tartósan alkalikus vegyhatású vizelet kockázata a húgyutak fertőzésekkel szembeni ellenálló képességének csökkenése (UTI) és apatit képződés lehetősége.

Az utókezelés (kontroll, profilaxis) alapelemei:

- 1, 4 hetente vizelet vizsgálat és UH kontroll (vizelet sűrűség 1020 g/l alatt, vizelet pH 7,5 körül legyen /a tulajdonos is ellenőrizheti /).
- 2, 2MPG folyamatos adása 10-15mg/ttkg/12 óra adagban (ez meglehetősen költséges)
- 3, diéta folyamatos fenntartása

## Saját esetek:

Az elmúlt évben 4 esetben diagnosztizáltunk cisztin urolithiasist. A betegek adatait és vizsgálati eredményeit a Táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgált esetekben húgykőképződés okozta vizelet ürítési képtelenség miatt végeztek a kezelő kollégák műtéti beavatkozást és az eltávolított urolithokat a BUC-ban analizálva állapítottuk meg a végleges diagnózist.

Csak az I eset kórelőzményében szerepelt korábbi urolithiasisra utaló adat.

A betegek műtétkori átlagéletkora 7 és fél év.

A betegek vizeletének üledékében csak az I-es esetben találtunk mikroszkópos vizsgálattal cisztin kristályokat. Vizeletben oldott cisztint az Urocystin teszttel – egy-egy alkalommal - az I és a II páciens vizeletében mutattunk ki. A betegek húgyhólyagjából (ill. urethrájából) mindegyik esetben 10-nél több, kerekded alakú, átlagosan 2-4 mm átmérőjű (0.5-10mm), esetenként eltérő színű (vajszárgától az olajzöldig) urolithokat távolítottak el a műtétek során. (4.,5. és 6 kép.) Praeoperativ Rtg felvétel a III (7. kép) és a IV esetről készült.

Az urolithok – Harzalith<sup>®</sup>-I /Reanal/ reagensekkel végzett ultramikro-kémiai vizsgálat alapján - tisztán cisztinből álltak, de az I és IV beteg köveinek felületén vékony kalcium-oxalát réteget figyeltünk meg. Ez a réteg - a súlyos vizeletpangás miatt koncentrálnódó vizeletből - feltehetően közvetlenül az eltávolítás előtt vált ki az urolithok felületére. Az urolithok belső szerkezetén koncentrikus elrendeződés figyelhető meg. A műtétek óta a páciensek tünetmentesek.

Több szempontból is figyelemre méltó az I. eset. Az eset összesen ötször operálták különböző klinikákon obstruktív urolithopathia miatt. Az egyik műtét után az eltávolított urolithokat (véltetően hibásan) struvitnak identifikálták és a beteget vizeletsavanyító(!) diétára fogták. Mivel a cisztin savas kémhatású vizeletben kifejezetten rosszul oldódik, ezért ennél a betegnél különösen gyakori

és súlyos recidívák sorozata alakult ki. Az utolsó operáció után a köveket analizálva állapítottuk meg a helyes diagnózist, és a megfelelő terápia és vizelet lúgosító diéta beállítása óta az eb tünetmentes.

Mivel a 2MPG-s kezelés költséges, beszerzési lehetőségei körülményesek, alkalmazását csak a III. számú páciensnél tudtuk elkezdni. Ezért a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban csak kevés saját tapasztalattal rendelkezünk.

### **Köszönetnyilvánítás:**

Köszönetünket fejezzük ki kollégáinknak akikkel együtt végeztük a vizsgált betegek kezelését. Külön köszönjük Dr Pálfi Jánosnak (Budapesti Állatkórház KFT) a 2,4,5,6, Kampó Józsefnének (SZIE-ÁK Sebészeti és Szemészeti Klinika) a 3,7 és Dr Perge Edinának (Országos Állategészségügyi Intézet) az 1 kép elkészítésében nyújtott segítségét. Köszönjük Dr Bende Zoltán (Reanal RT) szíves közreműködését a speciális reagensek elkészítésében és Prof. Dr Berényi Mihály (Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Andrológiai és Urológiai Klinika) baráti és szakmai támogatását.

## Irodalomjegyzék:

1. Bartges J.W.- Osborne C.A et al.: Prevalence of cystine and urate uroliths in bulldogs and urate uroliths in dalmatians. *Journal of the American Veterinary Medical Association* Vol. 204, No. 12, (1994) 1914-1918
2. Bende B.: Kutya urolithiasisa: Hogyan kezeljük I. rész. *Kisállatpraxis* Vol 1, No. 4 (2000) 2-7
3. Bovée K.C.: Canine cystine urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Vol. 16, No.2 (1986), 211-215
4. Casal M.L.- Giger U. et al.: Inheritance of cystinuria and renal defect in Newfoundlands. *Journal of the American Veterinary Medical Association* Vol. 207, No. 12, (1995) 1585-1589
5. Case L.C.- Ling G.V. et al.: Cystine-containing urinary calculi in dogs: 102 cases (1981-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association* Vol. 201, No. 1, (1992) 129-133
6. Escolar E.- Bellanato J.- Rodriguez M.: Study of cystine urinary calculi in dogs: *Canadian Journal of Veterinary Research* Vol 55, No. 1 (1991), 67-70
7. Hesse A.- Steffes H-J. et al.: Aktuelle Daten zur Zusammensetzung und Rassenverteilung der Harnsteine von Hunden. *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift.* 110, (1997) 436-439
8. Hoppe A.- Denneberg T. et al.: Canine cystinuria: An extended study on the effects of 2-mercaptopropionylglycine on cystine urolithiasis and urinary cystine excretion. *British Veterinary Journal* Vol 149, No. 3, (1993) 235-251
9. Hoppe A.- Denneberg T.- Kagedal B.: Treatment of clinically normal and cystinuric dogs with 2-mercaptopropionylglycine. *American Journal of Veterinary Research* Vol 49, No. 6, (1988) 923-928
10. Kallistratos G.- Panteliadis C.- Marketos S.: Zystinurienachweis mit Hilfe des „Urocystin“-Tests. *Fortschritte der Urologie und Nephrologie* 9, (1977) 210-212
11. Karsai F.- Vörös K. (szerk.): *Állatorvosi belgyógyászat I. A kutyák és macskák betegségei.* Primavet. Budapest, 1999 259-262
12. Osborne C.A.- Sanderson S.L et al.: Canine cystine urolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* Vol. 29, No.1 (1999), 193-211
13. Wallerström B.I.- Wagberg T.I.- Lagergren C.H.: Cystine calculi in the dog: an epidemiological retrospective study. *Journal of Small Animal Practice* Vol.33 No. 2 (1992) 78-84