



CISTINURIA

Luca Dello Strologo, Chiara Laurenzi, Francesco Emma

Dipartimento Nefrologia Urologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Istituto di Ricerca Scientifica, Roma

Cystinuria

Cystinuria is an autosomal recessive disorder characterized by impairment of the proximal renal tubules which are unable to reabsorb cystine and dibasic amino acids, leading to the formation of recurrent kidney stones. According to the most recent genetic knowledge, there are two types of cystinuria. The disease is more severe in men than in women in terms of early appearance and number of produced stones. Renal function is generally maintained even after long-lasting disease. Type A heterozygotes are generally asymptomatic while type B heterozygotes usually have a three-fold increased incidence of kidney stones compared to the general population. Medical treatment of cystinuria with cystine-binding drugs and alkali is feasible and effective but requires continuous monitoring of free-cystine urine levels and urine pH and careful surveillance of side effects, with particular attention to the onset of proteinuria. (G Ital Nefrol 2010; 27: 30-6)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cystinuria,
Classification,
Diagnosis,
Heterozygotes,
Treatment

PAROLE CHIAVE:

Cistinuria,
Classificazione,
Diagnosi,
Eterozigoti,
Terapia

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Luca Dello Strologo
Dipartimento Nefrologia Urologia
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù"
Istituto di Ricerca Scientifica
Piazza S. Onofrio, 4
00165 Roma
e-mail: dellostrologo@opbg.net

INTRODUZIONE

La cistinuria è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da un difetto di trasporto del tubulo renale prossimale che è incapace di riassorbire correttamente la cistina e gli aminoacidi dibasici (lisina, ornitina e arginina) e ne provoca quindi un'elevata escrezione urinaria (1).

Le conseguenze cliniche sono legate alla elevata escrezione urinaria di cistina che, a causa della scarsa solubilità di questo aminoacido, tende a precipitare, soprattutto in presenza di un pH urinario acido, con conseguente formazione di calcoli renali recidivanti e spesso resistenti alle terapie (1).

Non sono stati dimostrati quadri clinici associati alla perdita urinaria di lisina, ornitina o arginina (1).

Il difetto di trasporto coinvolge anche l'intestino ma questo non si associa a manifestazioni cliniche (1).

L'**incidenza della malattia** è difficile da definire. I test di screening tendono a sovrastimare l'incidenza perché vengono inclusi spesso tra i soggetti affetti, anche portatori sani di cistinuria tipo B, che presentano livelli di cistina elevati, anche se inferiori rispetto a quelli dei pazienti con malattia conclamata (2-4).

La diagnosi di cistinuria è invece probabilmente sottostimata per mancanza di uno screening sistematico

in molti casi di calcolosi e per l'assenza di un Registro di malattia. In considerazione dei limiti appena elencati, si stima comunque la frequenza della cistinuria ad un caso per 15000-20000 nati, senza significative differenze tra Europa e America. Fa eccezione la popolazione degli Ebrei Libici, che presenta un'incidenza di un caso ogni 2500 nati (5).

BASI MOLECOLARI DELLA CISTINURIA

Il trasportatore di membrana coinvolto nel difetto è costituito da un complesso eterodimerico, formato da due subunità, analogamente a quanto riscontrato per altri trasportatori di aminoacidi (6). Una delle due proteine funge da *carrier* di membrana e media il trasporto di aminoacidi, mentre l'altra ha la funzione di "ancorare" il trasportatore alla membrana plasmatica (7-9) (Fig. 1). Le due proteine che formano il trasportatore della cistina e degli altri aminoacidi dibasici sono codificate da due geni localizzati su cromosomi diversi.

Il primo, *SLC3A1*, è stato identificato nel 1994 (10-12) ed è localizzato sul cromosoma 2. Codifica per il trasportatore rBAT.

Nel 1999 viene individuato un secondo gene, *SLC7A9*,

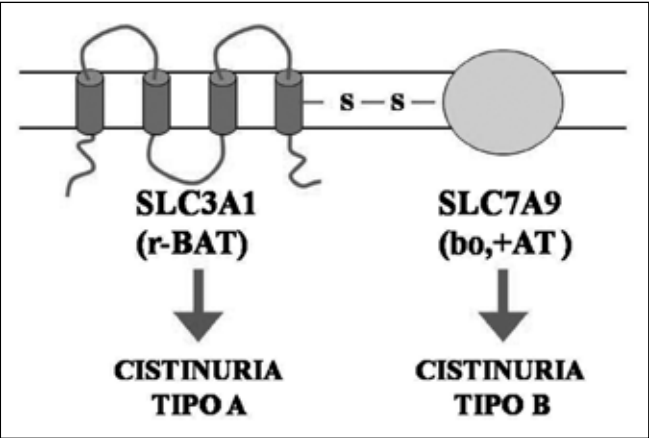


Fig. 1 - Schema del trasportatore di cistina ed aminoacidi dibasici coinvolti nella cistinuria: la subunità bo,+AT lega il trasportatore r-BAT alla membrana apicale della cellula tubulare renale. Mutazioni del gene *SLC3A1* causano cistinuria di tipo A. Mutazioni del gene *SLC7A9* causano cistinuria di tipo B.

sul cromosoma 19 codificante per una subunità, bo,+AT, senza l'espressione della quale la proteina rBAT non viene espressa a livello della membrana plasmatica (6, 7, 13-15).

Mutazione di entrambi i geni causano una perdita di cistina urinaria per mancato trasporto tubulare, non essendoci trasportatori vicarianti capaci di compensare per la mancata espressione del complesso [rBAT-bo,+AT] nella cellula prossimale renale.

Mutazioni in omozigosi o doppia eterozigosi di *SLC3A1* o *SLC7A9* sono responsabili della cistinuria tipo A e di tipo B, rispettivamente.

Ad oggi non sono stati descritti casi di digenismo, causati da mutazioni in eterozigosi sui due geni.

Questa classificazione, proposta nel 2002 (16), ha ormai sostituito la classificazione proposta da Rosenberg nel 1966 che prevedeva tre tipi di cistinuria (17-19).

Secondo la precedente classificazione, la malattia era classificata sulla base dell'escrezione urinaria di aminoacidi negli eterozigoti: inalterata nei portatori di

cistinuria di tipo I (corrispondente all'attuale tipo A) ma patologica nei tipi II e III (oggi definiti come tipo B). Queste ultime due sottoclassi si differenziavano tra loro per un difetto presente anche al livello intestinale nel tipo II.

La diagnosi genetica ha invece consentito di dimostrare che la classificazione fenotipica non corrisponde al difetto genetico in maniera accurata. Il 18% dei portatori sani di cistinuria di tipo B ha, infatti, un'escrezione normale di aminoacidi e sarebbe stata classificata pertanto erroneamente come tipo I secondo la vecchia classificazione. È stato inoltre dimostrato che il difetto di trasporto intestinale è presente anche nel precedentemente definito tipo III (20) (Tab. I).

CLINICA

Dal punto di vista clinico la malattia si caratterizza per la formazione di calcoli renali, generalmente recidivanti (Figg. 2 e 3). In passato, abbiamo avuto la possibilità di studiare l'evoluzione in una *coorte* di 224 pazienti Europei (16) ed osservato che la probabilità di sviluppare calcoli è uguale nei pazienti affetti da cistinuria A o di tipo B.

Dal punto di vista metodologico, tali studi multicentrici rivestono numerosi problemi. La valutazione dell'incidenza di calcoli per esempio, è influenzata in maniera molto significativa dalle strategie terapeutiche adottate dai diversi Centri. Infatti, nei Centri in cui i calcoli vengono preferenzialmente rimossi e non viene utilizzata una terapia preventiva aggressiva, la frequenza di recidive è di circa 75% a 5 anni (21-23). Tali pazienti appariranno dunque come pazienti ad elevata propensione alla recidiva. Nei Centri invece dove i calcoli non vengono rimossi sistematicamente, i calcoli non tendono necessariamente ad aumentare in numero, ma possono aumentare di dimensioni, in assenza di una efficace terapia preventiva. Tali pazienti

TABELLA I - CONFRONTO TRA LA CLASSIFICAZIONE PROPOSTA DA ROSENBERG NEL 1966 E LA NUOVA CLASSIFICAZIONE DAL CONSORZIO EUROPEO INTERNAZIONALE PER LA CISTINURIA NEL 2002

			TIPO I	TIPO II	TIPO III
"Vecchia" classificazione	Cistina urinaria e aminoacidi dibasici	Probando	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
		Eterozigote	Normale	↑↑	↑↑
	Trasporto intestinale dopo carico orale	Probando	↓↓↓	↓↓↓	↓
"Nuova" classificazione su base genetica			TIPO A	TIPO B	



Fig. 2 - Calcolo a stampo di cistina.

risulteranno avere un'incidenza minore di nuovi calcoli pur avendo una malattia di simile gravità rispetto ai pazienti pluri-operati.

L'età media del primo calcolo per entrambi i tipi di cistinuria è intorno ai 13 anni, sia per i maschi che per le femmine (rispettivamente 13.6 anni e 12.4 anni) e la quasi totalità dei pazienti affetti ha avuto il primo calcolo entro il quarantesimo anno di età (16). Raramente il primo sintomo legato alla cistinuria compare dopo la seconda decade di vita.

La severità della malattia è significativamente peggiore nei maschi (16).

Benché l'età media di insorgenza del primo calcolo sia simile tra maschi e femmine, 35 maschi su 125 avevano già presentato il primo calcolo nei primi tre anni di vita mentre ciò era avvenuto solo in 14 femmine su 99 ($p:0.013$), nel database Europeo della cistinuria (16). Questo è un dato interessante perché rende poco probabile l'intervento di fattori ormonali nel determinare la stabilità della cistina nelle urine, visto il profilo ormonale molto simile fra maschi e femmine nei primissimi anni di vita.

Anche l'incidenza di nuovi calcoli negli anni successivi, sia pure con le difficoltà metodologiche sopra menzionate, è significativamente più elevata nei maschi. Sommando numero di calcoli emessi spontaneamente ed interventi chirurgici di rimozione (escluse le litotrisse extracorporee, generalmente inefficaci), il numero di "eventi calcolotici" nei maschi è risultato di 0.42 episodi per anno mentre nelle femmine è stato di 0.22.

Questa elevata incidenza di calcoli è tipica del paziente cistinurico. I maschi non trattati sviluppano in genere un nuovo calcolo ogni 2-3 anni mentre le femmine circa ogni 5 anni (16).



Fig. 3 - Calcoli di cistina spontaneamente emessi da un singolo paziente nel corso di 18 mesi.

Studi sono in corso per meglio comprendere gli elementi che determinano differenze legate al sesso, nella speranza di individuare nuove approcci terapeutici.

È importante notare tuttavia, che anche a causa della complicata storia clinica di molti pazienti (calcolosi ripetute, infezioni urinarie, interventi chirurgici, tossicità renale dei chelanti della cistina), l'insufficienza renale è un evento possibile: nell'intera coorte Europea di 224 pazienti che abbiamo analizzato, il 17% dei soggetti presentava una riduzione del filtrato glomerulare, il 4% aveva una creatinemia superiore a 2.3 mg/dL, mentre un solo paziente aveva raggiunto lo stadio di insufficienza renale terminale (16).

SOGGETTI ETEROZIGOTI

I portatori sani di mutazioni in eterozigosi si comportano diversamente a seconda del gene mutato.

L'escrezione urinaria di cistina è, infatti, normale negli eterozigoti tipo A mentre è aumentata nell'82% degli eterozigoti del tipo B, anche se con valori significativamente inferiori rispetto ai soggetti con mutazioni in omozigosi (16).

Ne consegue una diversa probabilità di sviluppare una calcolosi cistinica fra portatori di tipo A e B.

L'analisi dei familiari di primo grado (genitori, fratelli, sorelle) di pazienti affetti di cistinuria con definizione genetica del sottotipo di malattia, ci ha consentito di valutare questo aspetto.

Un solo paziente su 42 portatori sani di cistinuria di tipo A aveva presentato un episodio calcolotico, contrariamente a 7 soggetti su 87 portatori sani di cistinuria di tipo B ($p:0.001$). I due gruppi non erano diversi né per sesso né per età.

Dal punto di vista terapeutico, non appare opportuno trattare preventivamente soggetti portatori di cistinuria di tipo B, salvo consigliare una corretta idratazione e una dieta iposodica. In caso di calcolosi, questi soggetti potrebbero tuttavia essere meritevoli di una terapia medica fino a scomparsa del calcolo. In rari casi recidivanti, potrebbe essere anche consigliata una alcalinizzazione urinaria.

DIAGNOSI

La diagnosi è spesso tardiva e questo può a volte essere causa di un peggiore *outcome*. Il sospetto di cistinuria viene spesso emesso casualmente per riscontro di calcoli renali radioopachi in corso di indagini radiologiche eseguite per altro motivo o nel corso di uno studio per infezioni urinarie recidivanti.

La diagnosi può anche essere evocata dopo riscontro alla microscopia del sedimento urinario di tipici cristalli esagonali di cistina. La diagnosi comunque richiede la valutazione quantitativa degli aminoacidi urinari. Il *test* semiquantitativo di *Brand* non è ormai quasi più disponibile per motivi legati alla tossicità dei reagenti.

Tuttavia, anche in presenza di una cistina urinaria elevata, non è sempre agevole distinguere fra soggetti affetti e portatori sani di tipo B.

La diagnosi di certezza richiederebbe dunque lo studio genetico che consente di dimostrare mutazioni su uno dei due geni in causa nella maggior parte dei casi, e di diagnosticare lo stato di portatore sano.

Tale indagine comunque deve, a nostro parere, essere riservata ai casi dubbi, quando la prestazione clinica lascia dubbi ed i livelli di cistina urinaria non sono molto elevati. Nei soggetti eterozigoti del tipo B, la cistinuria è in genere inferiore a 1300 $\mu\text{mol/g}$ di creatinina e la lisinuria è inferiore a 4300 $\mu\text{mol/g}$ di creatinina, mentre nella maggior parte dei casi di mutazioni omozigoti, i livelli di questi due aminoacidi urinari sono superiori a queste soglie (16).

Difficoltà diagnostiche possono insorgere nelle seguenti situazioni:

- La cistina può precipitare nei campioni di urine. Davanti al sospetto di cistinuria, è dunque prudente ripetere i dosaggi più di una volta, soprattutto se i risultati sono equivoci. È inoltre importante che il laboratorio sia sensibilizzato ed esegua i dosaggi su campioni freschi. Alcalinizzare le urine può anche ridurre il rischio di precipitazione *in vitro* della cistina. I livelli urinari degli altri aminoacidi dibasici, che non hanno tendenza a precipitare, può aiutare a discernere i falsi negativi.
- Esistono soggetti omozigoti che hanno un'escrezione urinaria simile agli eterozigoti. In questi casi solo lo studio genetico può sciogliere il dubbio diagnostico.

Nei primi anni di vita, la cistina urinaria è meno elevata. È quindi necessario, in caso di calcolosi dubbia, continuare a monitorare i livelli di cistina urinaria nel tempo.

TERAPIA

Il trattamento della cistinuria si basa su diverse strategie, che insieme consentono di controllare la morbidità della malattia nella maggior parte dei casi. Dal punto di vista dietetico, l'eliminazione di alimenti ricchi di cistina non è utile, essendo la cistina un aminoacido non essenziale che può essere prodotto a partire da altre sostanze organiche, in particolare dalla metionina. Diete prive di metionina invece sono difficili da realizzare e difficilmente possono essere prescritte a lungo (24). Diete a basso contenuto di proteine riducono modicamente il livello di cistina (25) ma non modificano drasticamente il quadro clinico. È utile, invece, suggerire una dieta iposodica, poiché questa può ridurre significativamente l'escrezione della cistina (26, 27).

Come per ogni calcolosi l'idratazione è un presidio essenziale per ridurre la concentrazione urinaria di cistina ed il rischio di formazione di calcoli. Questo è particolarmente importante durante le ore notturne (28).

Dal punto di vista farmacologico, la prima tappa è spesso quella di alcalinizzare le urine per aumentare la solubilità della cistina. Questa raddoppia aumentando il pH delle urine da 7 a 7.5 (28). I pH urinari alcalini, ma inferiori a 7.5, sono probabilmente poco efficaci per modificare la solubilità della cistina (29). Un valore eccessivo deve però anche essere evitato per non correre il rischio di favorire la precipitazione di altri soluti.

Infine, è spesso necessario prescrivere farmaci chelanti della cistina che ne aumentano la solubilità. In passato, era stato proposto l'uso del captopril, ma studi successivi non hanno confermato un effetto benefico (23).

Nella nostra casistica, abbiamo prospettivamente analizzato l'efficacia del trattamento chelante (30).

Venti pazienti sono stati trattati con un protocollo che includeva l'alcalinizzazione delle urine con potassio citrato o sodio bicarbonato per mantenere il pH urinario al di sopra di 7 e la prescrizione di farmaci chelanti. Diciotto pazienti sono stati trattati con tiopronina e 2 con D-penicillamina. Ogni 4 mesi i livelli di cistina urinaria libera e legata al chelante sono stati misurati tramite HPLC per adattare la dose del farmaco in modo da mantenere livelli di cistina libera al di sotto di 200 $\mu\text{mol/mmol}$ di creatinina. Tutti i pazienti venivano invitati a bere almeno 1 litro di acqua per metro quadro di superficie corpo-

rea, anche se la misurazione dell'osmolarità urinaria nel corso delle visite di *follow-up* ha dimostrato una scarsa aderenza alla dieta idropinica nella maggior parte dei casi.

Al termine dello studio e dopo un *follow-up* medio di 42 mesi (*range* 12-86 mesi), due pazienti avevano interrotto il trattamento per allergia al farmaco o comparsa di proteinuria. Quest'ultima complicazione deve essere sempre ricercata tramite *stix* urinari settimanali in quanto chelanti della cistina possono rompere i legami sulfurici che mantengono l'integrità della barriera di filtrazione glomerulare e può avvenire per dosaggi anche modesti dei chelanti della cistina, anche se nella nostra esperienza, in rari casi, la proteinuria si è ridotta fino a scomparire sospendendo la terapia e reintroducendola a dosaggi molto minori dopo la remissione della proteinuria.

Negli altri pazienti che hanno completato lo studio, il numero di nuovi calcoli si è ridotto da 0.28 all'anno (3 anni precedenti allo studio) a 0.03 nuovi calcoli all'anno.

I calcoli preesistenti si sono inoltre ridotti o sono scomparsi in 6 pazienti su 11. In tre casi non si è osservato un apparente beneficio della terapia e in un caso la situazione è peggiorata.

Infine, il dosaggio necessario per ottenere il *target* desiderato di cistina libera nelle urine è risultato molto variabile. In particolare, i bambini più piccoli hanno necessitato di una dose maggiore. Il dosaggio medio efficace per la tiopronina è risultato pari a 25 mg/kg/die con un range variabile da 14 a 50 mg/kg/die (30).

In base a questi risultati, riteniamo che una gestione conservativa della cistinuria sia possibile. Il trattamento deve essere personalizzato. La dose di farmaci chelanti deve essere titolata sul livello di cistina libera se possibile, monitorando la possibile comparsa di proteinuria che in genere impone la sospensione del trattamento. La dose dei farmaci alcalinizzanti deve in teoria consentire di mantenere il pH urinario al di sopra di 7.5 e comunque sempre al di sopra di 7.0.

Qualora il trattamento medico non sia possibile, o in caso di calcoli ostruttivi, sono possibili approcci invasivi. La litotrissia extracorporea è considerata poco efficace (31), anche se può avere efficacia nei calcoli di piccole dimensioni (<1.5 cm). È stato proposto che la sua efficacia sia legata al tipo di calcoli di cistina: esisterebbero infatti due tipi di calcoli definiti "*smooth*" e "*rough*" (32) e solo questi ultimi sarebbero suscettibili di trattamento con la litotrissia extracorporea (33). È importante segnalare che il tipo di calcolo può essere studiato prima del trattamento con l'uso della TC spirale che potrebbe quindi predire l'efficacia del trattamento (33).

In tutti gli altri casi la tecnica di scelta dovrebbe

essere, per i calcoli renali, la litotrissia percutanea o in alternativa la litotrissia renale per via retrograda (RIRS = *retrograde intrarenal surgery*) e, per i calcoli ureterali, l'ureterosopia con litotrissia laser (31). Poco frequente è oggi il ricorso alla chirurgia a cielo aperto. È comunque importante segnalare l'elevata percentuale di recidive in tutti i casi trattati con metodiche invasive entro i 5 anni successivi al trattamento (31).

Nei casi in cui un trattamento chirurgico sia necessario, riteniamo che questo debba sempre essere effettuato dopo aver raggiunto un'efficace copertura medica per ridurre il rischio di recidiva rapida della calcolosi.

TEST DI VERIFICA

1) La cistinuria è caratterizzata da un:

- Difetto di trasporto della cistina e degli aminoacidi dibasici a livello del tubulo prossimale e dell'intestino
- Difetto di trasporto della cistina e degli aminoacidi dibasici solo a livello del tubulo prossimale
- Difetto di trasporto della cistina e degli aminoacidi dibasici a livello del tubulo prossimale e dell'intestino nel solo tipo A
- Difetto di trasporto della cistina e degli aminoacidi dibasici a livello del tubulo prossimale e della sola cistina a livello dell'intestino
- Aumentata produzione di cistina.

2) I calcoli renali sono prodotti in maggior quantità:

- Nei maschi
- Nelle femmine
- Nei pazienti affetti da cistinuria tipo A
- Nei pazienti affetti da cistinuria tipo B
- Tutti i pazienti affetti da cistinuria producono lo stesso numero di calcoli.

3) L'età media di insorgenza del primo calcolo:

- È più precoce nei maschi che nelle femmine
- È in genere superiore ai 40 anni
- È intorno ai 13 anni sia nei maschi che nelle femmine
- Dipende dal tipo di cistinuria
- È più precoce nelle femmine che nei maschi.

4) I calcoli precoci (nei primi tre anni di vita):

- Sono più frequenti nei maschi
- Sono più frequenti nelle femmine
- Non si verificano mai
- Hanno la stessa incidenza nei due sessi
- Si verificano solo nei pazienti affetti da cistinuria tipo B.

5) La diagnosi di tipo di cistinuria (A o B):

- a. È sempre possibile con la valutazione dell'aminoaciduria nel paziente
- b. È sempre possibile con la valutazione dell'aminoaciduria nel paziente e nei suoi genitori
- c. Può essere raggiunta solo con il riscontro dei tipici cristalli di cistina nelle urine
- d. Solo lo studio genetico è in grado di dare risposte certe nella grande maggioranza dei casi, ma non è il più delle volte necessario
- e. Non è mai possibile.

6) Soggetti portatori di cistinuria allo stato eterozigote:

- a. Non hanno mai calcoli
- b. Hanno calcoli in proporzione pari alla popolazione generale
- c. Hanno un aumento del numero di calcoli rispetto alla popolazione generale solo nel tipo B
- d. Hanno un aumento del numero di calcoli rispetto alla popolazione generale solo nel tipo A
- e. Presentano un numero di calcoli pari ai soggetti omozigoti.

7) Nella cistinuria, la terapia medica:

- a. Può essere efficace nel controllo dei calcoli nella grande maggioranza dei casi
- b. È totalmente prima di utilità
- c. È efficace solo in caso di soggetti affetti da cistinuria tipo A
- d. È efficace solo in caso di soggetti affetti da cistinuria tipo B
- e. È riservata esclusivamente ai soggetti eterozigoti.

8) La terapia medica richiede tra l'altro:

- a. Il mantenimento di un pH urinario al di sotto di 6.5
- b. Il raggiungimento di un pH urinario al di sopra di 7.5
- c. Il raggiungimento di un pH urinario al di sopra di 8.5
- d. Il mantenimento di un pH urinario neutro
- e. Il pH non influenza la formazione dei calcoli.

9) L'insufficienza renale cronica:

- a. È costante nei pazienti cistinurici anziani
- b. È un evento relativamente poco frequente
- c. Non si verifica mai nei pazienti con cistinuria
- d. Dipende dal tipo di cistinuria
- e. Si verifica nei soggetti non trattati.

10) Il dosaggio efficace dei farmaci chelanti della cistina:

- a. È molto variabile da soggetto a soggetto
- b. È più elevato nei bambini più piccoli
- c. Può essere titolato misurando i livelli di cistina libera
- d. Non dipende dal tipo di cistinuria
- e. Tutti le risposte sono corrette.

RIASSUNTO

La cistinuria è una malattia autosomica recessiva caratterizzata da un difetto di trasporto del tubulo renale prossimale che è incapace di riassorbire correttamente la cistina e gli aminoacidi dibasici e ne provoca un'elevata escrezione urinaria causando la formazione di calcoli renali ricidivanti e resistenti alla terapia. Esistono due tipi di cistinuria che possono essere classificati con certezza solo su base genetica. La malattia è significativamente più severa nei maschi che nelle femmine: è più frequente in questi l'esordio nei primi tre anni di vita e maggiore è il numero di calcoli prodotti. La funzione renale è generalmente preservata nei pazienti affetti anche dopo molti anni di malattia. Gli eterozigoti portatori di cistinuria tipo A non hanno generalmente sintomi, mentre quelli di tipo B sviluppano calcoli renali con frequenza circa tre volte superiore a quella della popolazione generale. Un protocollo di terapia medica che includa chelanti della cistina e alcalinizzanti è possibile ed efficace, impedisce la formazione di nuovi calcoli e riduce il numero e la dimensione di quelli preesistenti, ma richiede un monitoraggio attento del livello di cistina libera nelle urine e del pH urinario e una sorveglianza dei possibili effetti collaterali, con particolare riguardo alla insorgenza di proteinuria.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Palacín M, Goodyer P, Nunes V, Gasparini P. Cystinuria. In: "The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease", Eds. Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D; Ass. Eds. Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. 8th edition. McGraw-Hill. New York. Chapter 2001; 191, 4909-32.
- Bani Hani, I, Matani Y, Smadi I. The value of family screening for patients with cystine stone disease in northern Jordan. *Br J Urol* 1998; 81 (5): 663-5.
- Smith A, Yu JS, Brown DA. Childhood cystinuria in New South Wales. Results in children who were followed up after being detected by urinary screening in infancy. *Arch Dis Child* 1979; 54 (9): 676-81.
- Goodyer PR, Clow C, Reade T, Girardin C. Prospective analysis and classification of patients with cystinuria identified in a newborn screening program. *J Pediatr* 1993; 122 (4): 568-72.
- Goodyer P, Boutros M, Rozen R. The molecular basis of cystinuria: an update. *Exp Nephrol* 2000; 8 (3): 123-7.
- Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R, et al. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family. *Nature* 1998; 395 (6699): 288-91.
- Fernández E, Carrascal M, Rousaud F, et al. rBAT-b(0,+)-AT heterodimer is the main apical reabsorption system for cystine in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (3): F540-8.
- Palacín M, Bertran J, Zorzano A. Heteromeric amino acid transporters explain inherited aminoacidurias. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9 (5): 547-53.
- Palacín M, Estévez R, Zorzano A. Cystinuria calls for heteromultimeric amino acid transporters. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10 (4): 455-61.
- Gasparini P, Calonge MJ, Bisceglia L, et al. Molecular genetics of cystinuria: identification of four new mutations and seven polymorphisms, and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1995; 57 (4): 781-8.
- Bisceglia L, Calonge MJ, Dello Strologo L, et al. Molecular analysis of the cystinuria disease gene: identification of four new mutations, one large deletion, and one polymorphism. *Hum Genet* 1996; 98: 447-51.
- Calonge MJ, Volpini V, Bisceglia L, et al. Genetic heterogeneity in cystinuria: the SLC3A1 gene is linked to type I but not to type III cystinuria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92 (21): 9667-71.
- Pras E, Kreiss Y, Frishberg Y, Prosen L, Aksentijevich I, Kastner DL. Refined mapping of the CSNU3 gene to a 1.8-Mb region on chromosome 19q13.1 using historical recombinants in Libyan Jewish cystinuria patients. *Genomics* 1999; 60 (2): 248-50.
- Feliubadaló L, Font M, Purroy J, et al.; International Cystinuria Consortium. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999; 23: 52-7.
- Feliubadaló L, Bisceglia L, Font M, et al. Recombinant families locate the gene for non-type I cystinuria between markers C13 and D19S587 on chromosome 19q13.1. *Genomics* 1999; 60 (3): 362-5.
- Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (10): 2547-53.
- Rosenberg LE, Durant JL, Albrecht I. Genetic heterogeneity in cystinuria: evidence for allelism. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 284-96.
- Rosenberg LE. Cystinuria: genetic heterogeneity and allelism. *Science* 1966; 154: 1341-3.
- Rosenberg LE, Downing S, Durant JL, Segal S. Cystinuria: biochemical evidence for three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; 45 (3): 365-71.
- de Sanctis L, Bonetti G, Bruno M, et al. Cystinuria phenotyping by oral lysine and arginine loading. *Clin Nephrol* 2001; 56 (6): 467-74.
- Chow GK, Streem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996; 156 (5): 1576-8.
- Pietrow PK, Auge BK, Weizer AZ, et al. Durability of the medical management of cystinuria. *J Urol* 2003; 169: 68-70.
- Barbey F, Joly D, Rieu P, Méjean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000; 163: 1419-23.
- Singer A, Das S. Therapeutic dilemmas in management of cystine calculi. *Urology* 1991; 37: 322-6.
- Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984; 22 (6): 273-8.
- Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986; 315: 1120-3.
- Peces R, Sánchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Effects of variation in sodium intake on cystinuria. *Nephron* 1991; 57 (4): 421-3.
- Monnens LA, Noordam K, Trijbels F. Necessary practical treatment of cystinuria at night. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (12): 1148-9.
- Goodyer P, Saadi I, Ong P, Elkas G, Rozen R. Cystinuria subtype and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 56-61.
- Dello Strologo L, Laurenzi C, Legato A, Pastore A. Cystinuria in children and young adults: success of monitoring free-cystine urine levels. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (11): 1869-73. Epub 2007 Aug 11.
- Chow GK, Streem SB. Contemporary urological intervention for cystinuric patients: immediate and long-term impact and implications. *J Urol* 1998; 160: 341-5. Discussion 344-5.
- Bhatta KM, Prien EL, Dretler SP. Cystine calculi--rough and smooth: a new clinical distinction. *J Urol* 1989; 142: 937-40.
- Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, Paterson RF, McAteer JA, Williams JC Jr. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2007; 35: 319-24. Epub 2007 Oct 27.