

## t(U)-Cystin, utredning

## t(U)-Cystin, uppföljning

### Bakgrund

Cystinuri är en autosomalt recessiv sjukdom som medför ökad risk för njursten och sjukdomen ska framför allt misstänkas vid njurstenssjukdom hos barn och unga, anhopning av fall i en släkt samt vid upprepad stenbildning. Risk finns för påverkan på njurfunktionen vid upprepade njurstenar. Förekomsten av cystinuri varierar i olika populationer.

Cystein (Cys) är en polär hydrofil aminosyra som innehåller en svavelgrupp och denna svavelgrupp oxideras så att två cystein sammanbinds med en svavelbrygga till en dimer och benämns då cystin (Cys<sub>2</sub>). Cystin utsöndras i urinen och ska normalt reabsorberas i njurarnas proximala tubuli via en transportör som kodas från två olika gener: SLC7A9, belägen på kromosom 19 och SLC3A1, belägen på kromosom 2. Via samma transportör transporteras även aminosyrorna ornitin, lysin och arginin. Vid defekter i transportören ökar koncentrationerna av dessa aminosyror i urinen. Cystin är relativt olösligt vid fysiologiskt pH och tenderar därför vid höga koncentrationer i urinen att bilda cystinkristaller vilket ger en ökad risk för njursten.

Behandlingen består av att upprätthålla en riklig diures, alkalisera urinen samt i vissa fall läkemedelsbehandling med penicillamin eller tiopronin. Dessa läkemedel bildar disulfidbryggor med cystein och komplexet är mer lösligt i urin. Även dessa komplex kan kvantifieras vid analysen.

Remissbedömning utförs alltid och beställningen ändras vid misstänkt felaktig beställning. Om det inte framgår från analysbeställningen om patienten har en känd cystinuri eller inte, kommer tU-Cystin utredning att utföras första gången samt om det inte finns något tidigare prov tillgängligt i labdatasystemet för jämförelse. Vid upprepad provtagning besvaras tU-Cystin, uppföljning.

## Svar/Tolkning/Bedömning

### tU-Cystin, utredning

Vid utredning avseende cystinuri beställs analysen ”tU-Cystin, utredning”. Analysen omfattar då kvantifiering av de fyra aminosyror i urinen (cystin, ornitin, lysin och arginin) som inte kan reabsorberas. Det är rekommenderat att om möjligt göra en dygnssamling av urin, men om det inte går kan analysen utföras på ett stickprov. De fyra aminosyrorna besvaras per liter, per dygn (om dygnssamling utförts och uppmätt urinvolymer angivits på remissen) och per kreatininenhet. Dessutom görs en läkarbedömning.

### tU-Cystin, uppföljning

Vid uppföljning av patient med känd cystinuri beställs analysen ”tU-Cystin, uppföljning”. U-Cystin kvantifieras och en uträkning av tU-Cystin görs om en dygnssamling utförts.

Om det på remissen framgår att patienten pågående behandlas med tiopronin eller penicillamin, kvantifieras också blanddisulfiden U-Cystein-tiopronin respektive U-Cystein-penicillamin. Utsöndringen av respektive blanddisulfid per dygn beräknas om dygnssamling har utförts.

## Referensintervall

### tU-Cystin, utredning

En läkarbedömning utförs. Referensintervall finns för följande analyser.

| Referensintervall | 0-1 månad | 1 månad-6 år | > 6 år |
|-------------------|-----------|--------------|--------|
| U-Cystin/Krea     | 7-17      | 8-36         | 5-22   |
| U-Ornitin/Krea    | <24       | <14          | <12    |
| U-Lysin/Krea      | 51-210    | 44-190       | 23-100 |
| U-Arginin/Krea    | <31       | <8           | <7     |

### tU-Cystin, uppföljning

Ej tillämbart.

## Metodik/mätprincip

Urinen försätts med internstandard följt av proteinfällning med sulfosalicylsyra och därefter justeras pH med litiumhydroxid. Separation av cystin, ornitin, lysin, arginin samt eventuella komplex mellan cystein och läkemedel i supernatanten sker med jonbyteskromatografi på en Biochrom 30+ aminosyraanalysator. Ninhydrin bildar komplex med respektive aminosyra och detektion sker vid 570 nm. Identifiering av respektive analyt sker genom retentionstiderna. Koncentrationen beräknas automatiskt av integreringsprogrammet OpenLAB EZChrom.

## Interferenser/felkällor

Cystin är känsligt för medbrytning vid felaktig förvaring och provet ska därför förvaras kylt under samlingstiden och frysas så snart som möjligt. Läkemedel kan interferera i kromatogrammet.

## Mätområde

- Mätområdet är 5 - 2000 µmol/L.
- Vid koncentration >2000 µmol/L späds provet 1:10 och analyseras om och svar upp till 20000 µmol/L kan då lämnas ut.

## Kvantifieringsgräns

Nedre kvantifieringsgräns 5 µmol/L.

## Spårbarhet

- Aminosyrastandard fysiologisk, basiska (A6282, Sigma-Aldrich).
- Aminosyrastandard fysiologisk, sura och neutrala (A6407, Sigma-Aldrich).
- L-Glutamin (49419, Sigma-Aldrich).

## Mätosäkerhet

| Aminosyra       | Nivå låg (µmol/L) | CV (%) | Nivå hög (µmol/L) | CV (%) |
|-----------------|-------------------|--------|-------------------|--------|
| P/U/Csv-Omitin  | 117               | 4      | 291               | 4      |
| P/U/Csv-Lysin   | 181               | 4      | 342               | 4      |
| P/U/Csv-Arginin | 96                | 4      | 274               | 4      |

Nivå och mätosäkerhet ovan grundas på inkörningskontroller analyserade under perioden 240813-241031 (n = 20).

| Aminosyra/disulfid                  | Nivå (µmol/L) | CV (%) |
|-------------------------------------|---------------|--------|
| U-Cystin (i penicillaminkontrollen) | ~ 432         | 6      |
| U-Cystein-penicillamin              | ~ 1127        | 6      |
| U-Cystin (i tioproninkontrollen)    | ~ 882         | 6      |
| U-Cystein-tiopronin                 | ~ 1858        | 6      |

Nivå och mätosäkerhet ovan grundas på värden för internkontroller analyserade under 2025.

Eftersom beredning av kontrollerna sker med human serumpool från blodgivarplasma samt poolad urin kan nivåvariationer förekomma mellan olika kontroll-loter.

## Referenslitteratur

1. Servais, A. et al. Kidney International, 2021, 99, 48-58.
2. Saravakos P et al. Urology, 2014, 83:693-699 samt kommentar och svar på kommentar: Urology, 2014, 83: 961
3. Jeppsson J.O och Karlsson I.M, J. Chromatogr.1972; 72:93-103.
4. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin, 10:e upplagan, E. Theodorsson, M. Berggren Söderlund
5. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th ed. C.A. Burtis, E.R.Ashwood, D.E. Burns.
6. Njurmedicin, 4:de upplagan, M Aurell, O Samuelsson