

Cistinúria em idade pediátrica – Casuística de seis casos clínicos e revisão da literatura

Pediatric Cystinuria – six cases casuistic and literature review

Autores

Ana Marques¹, Clara Gomes², A. Jorge Correia²

Instituição

¹ Interna de Pediatria. Serviço de Pediatria – Hospital de São Teotónio EPE

² Assistente Graduado de Pediatria. Unidade de Nefrologia Pediátrica – Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra EPE

Correspondência

Ana Marques
Quinta da Misericórdia, Lote B, 8-A, Cabanões; 3500-003 Viseu, Portugal.
E-mail: margaridam9@gmail.com

Data de Submissão: 8 de Abril de 2010 | Data de Aceitação: 17 de Maio de 2010

Resumo

Introdução: A cistinúria é uma doença rara, autosómica recessiva, em que se verifica uma excreção urinária aumentada de aminoácidos dibásicos, entre os quais cistina que condiciona litíase renal.

Objectivos: Caracterização de uma série de casos de cistinúria em idade pediátrica.

Material e Métodos: Análise retrospectiva da casuística de cistinúria de uma Consulta de Nefrologia Pediátrica.

Resultados: Foram avaliadas seis crianças com cistinúria. A idade média de diagnóstico foi aos 27 meses (cinco meses – seis anos) sendo em 50% dos casos antes dos 12 meses e cinco crianças (83%) eram do sexo feminino. Os casos clínicos são relatados e aspectos do quadro de apresentação, diagnóstico, tratamento e curso clínico são comentados.

Conclusão: O diagnóstico de cistinúria deve ser sempre evocado em crianças com litíase ou história familiar positiva. O tratamento precoce e contínuo é fundamental, para prevenir a formação e recidiva dos cálculos renais, podendo assim impedir a progressão para insuficiência renal crónica no futuro.

Palavras-chave: Cistinúria, Litíase, Crianças, Autosómica Recessiva.

Abstract

Introduction: Cystinuria is a rare autosomal recessive disorder, characterized by an increased urinary excretion of dibasic amino acids, including cystine, leading to nephrolithiasis.

Aims: To characterize the cases of cystinuria in children.

Methods: Retrospective analysis of all patients with cystinuria followed in a Pediatric Nephrology Consultation.

Results: Six cases of cystinuria were found corresponding to 6% of the overall patients with lithiasis. The average age of diagnosis was 27 months old (5 months - 6 years), of which 50% before 12 months and 83% were female. Clinical cases are reported and aspects of the presentation, diagnosis, treatment and clinical course are discussed.

Conclusion: Diagnosis of cystinuria should always be taken in consideration in children with stones or positive family history. The early and continuous treatment is essential to prevent the formation and recurrence of kidney stones, and may thus prevent the progression to chronic renal failure in the future.

Keywords: Cystinuria, Nephrolithiasis, Children, Autosomal recessive.

Introdução

A cistinúria é uma doença rara, autossómica recessiva, em que há excreção urinária aumentada de cistina, lisina, arginina e ornitina. Existe um défice no transporte intestinal e renal destes aminoácidos (AAs) dibásicos. Em indivíduos normais, mais de 99% dos AAs, incluindo a cistina, são filtrados pelo glomérulo e reabsorvidos na porção distal do túbulo proximal. Na cistinúria a excreção fraccionada de cistina pode aumentar até mais de 100% da carga filtrada, implicando alguma secreção tubular¹. A cistina, pouco solúvel, condiciona litíase renal, a manifestação mais comum da doença. O espectro clínico de apresentação é variável. A litíase pode ser um achado imagiológico acidental numa criança assintomática ou no decurso de investigação de infecção urinária, de hematuria ou dor abdominal (cólica renal).

A urolitíase é rara em crianças e na maioria dos casos são identificados factores precipitantes dos quais 40% são alterações metabólicas. A cistinúria é responsável por 6-10% dos casos de litíase em idade pediátrica, correspondendo a apenas 1-2% dos casos de litíase renal na idade adulta. É uma doença genética, tendo sido descritas várias mutações em dois genes: SLC3 (tipo I) e SLC7A9 (tipo não-I) que condicionam alteração na reabsorção urinária e intestinal dos AAs cistina, ornitina, lisina e arginina. O defeito de transporte intestinal não resulta em doença. O padrão de hereditariedade é complexo, com formas recessivas completas e incompletas. Estima-se uma prevalência mundial de 1:7.000, muito variável consoante a população, com aparente predomínio na raça caucasiana^{2,3}.

O diagnóstico laboratorial inclui o método qualitativo do nitroprussiato de sódio, utilizado vulgarmente como método de rastreio, devendo ser confirmado com a determinação quantitativa da cistina excretada, por cromatografia de AAs urinários, pela identificação dos cristais hexagonais de cistina no sedimento urinário ou análise de cálculo.

O tratamento conservador tem como objectivo o aumento da solubilidade da cistina na urina, através de reforço da hidratação e alcalinização da urina ou o recurso a fármacos quelantes em caso de insucesso das medidas anteriores. O tratamento urológico, mais ou menos invasivo, depende da dimensão, localização e complicações dos cálculos. A elevada recorrência da litíase (que pode ir até 60%) e o risco acompanhante de progressão para insuficiência renal crónica⁴ impõem uma vigilância apertada e cumprimento da terapêutica.

Objectivos

Caracterização de uma série de casos de cistinúria em idade pediátrica.

Material e Métodos

Análise retrospectiva de uma série de seis casos, com o diagnóstico de cistinúria, seguidos na consulta de nefrologia do Hospital Pediátrico de Coimbra. Nesta consulta são seguidas crianças e jovens referenciados de toda a região centro do País, com idade até aos 13 anos, inclusive.

Foram analisados vários factores entre os quais: idade de diagnóstico, idade actual, sexo, quadro de apresentação, métodos de diagnóstico, tratamentos, tempo de seguimento e curso clínico.

Resultados

A casuística compreendeu seis casos de cistinúria (tabela 1) com um tempo médio de seguimento em consulta de seis anos (1-15 anos). A idade média de diagnóstico foi aos 27 meses de idade (cinco meses - seis anos) e cinco crianças (83%) eram do sexo feminino. Foi identificada história familiar de litíase em duas crianças e numa delas foi documentada cistinúria por rastreio familiar. O diagnóstico foi confirmado em todos os casos por cromatografia de AAs urinários e em alguns casos complementada com análise bioquímica do cálculo. Não foi realizado o estudo genético.

Relato dos casos clínicos

Caso 1

Rapaz, 16 anos de idade. Com infecções urinárias desde os oito meses, foi diagnosticada nefrolitíase bilateral aos 10 meses de idade e identificada cistinúria através de cromatografia de AAs urinários. Foram instituídas medidas de hidratação e alcalinização da urina, com má adesão à terapêutica. Assistiu-se a uma rápida progressão da litíase, apresentando aos 14 meses de idade, cálculos renais coraliformes que exigiram nefrolitotomia bilateral. Sob terapêutica conservadora com hidratação, alcalinização da urina e captopril desde os três anos, não fez recidiva da litíase e na última avaliação apresentava uma função renal normal.

Caso 2

Menina, 12 anos de idade. Diagnosticada com cistinúria aos quatro meses de idade por cromatografia de AAs urinários, na sequência de investigação de má progressão ponderal. Aos oito meses foi identificada litíase renal unilateral, assintomática. Aos 10 meses eliminou um cálculo com 0,5 cm de diâmetro. Apesar de hidratação e alcalinização da urina assistiu-se a um agravamento da litíase, complicada de infecção urinária. Aos 33 meses foi retirado um cálculo vesical de 3 cm por cistotomia. Desde então é assintomática e sem recorrência da litíase, com sequelas de nefropatia cicatricial unilateral.

	Caso 1 16 A ♂	Caso 2 12 A ♀	Caso 3 11 A ♀	Caso 4 3 A ♀	Caso 5 3 A ♀	Caso 6 6 A ♀
Idade	10 M	4M	3A	2A	2A	6A
Diagnóstico						
História Familiar			Sim			
Apresentação	(8M) ITU repetição	(4M) Estudo MPP	(2A) ITU	(2A) Estudo ADPM	(2M) ITU repetição	Assintomática Rastreio Familiar
Litíase	(10 M) Renal Bil (14 M) Cálc. Coraliformes	(8 M) Renal Unil Esq (10 M) Emissão cálc.0,5 cm 2 Cálc. Renais Unil Esq Cálc. Vesical 1,3 cm (33 M) Cálc. Vesical 3 cm	(2 A 8 M) Cálc. Vesical 1,5cm	(32 M) Rins Normais Ø Litíase	(2 M) Renal Bil (5 M) Cálc. Coraliformes	(5 A 11M) Renal Bil Cálc. Milimétricos
Diagnóstico	Cromat. AAs(u) R. Nitroprussiato	Cromat. AAs(u)	Cromat. AAs(u) Cálculo Cistina	Cromat. AAs(u)	Cromat. AAs(u)	Cromat. AAs(u)
Tx médica	Hidratação Alcalinização(u) (3A) Captopril	Hidratação Alcalinização(u)	Hidratação Alcalinização(u)	Hidratação Alcalinização(u)	Hidratação Alcalinização(u) Profilaxia de IU	Hidratação Alcalinização(u)
Tx cirúrgica	(18M) Litotomia Bil	(33 M) Cistotomia	(40 M) Cistotomia	Ø	(2 A 11 M) Litotomia direita	Não
Recorrência Litíase	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Função renal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Nefropatia cicatricial		Sim	Sim		Sim	

Tabela 1) Casos cistinúria pediátrica (HPC) – dados clínicos

Legenda: A - Anos idade; M - Meses idade; ITU – Infecção tracto urinário; MPP – Má progressão ponderal; ADPM – Atraso desenvolvimento psicomotor; Renal Bil – Litíase renal bilateral; Renal Unil – Litíase renal unilateral; Cromat. AAs(u) – Cromatografia aminoácidos urinários

Caso 3

Menina, 11 anos de idade. Diagnosticada com litíase vesical aos três anos na sequência de pielonefrite, tendo sido removido um cálculo de 1,5 cm por cistotomia. A análise do cálculo que revelou cistina e a cromatografia de AAs urinários confirmou o diagnóstico de cistinúria. Sem recorrência da litíase, sob hidratação e alcalinização da urina. Ficou com sequela de nefropatia cicatricial unilateral. Tem história familiar de litíase renal: dois tios maternos, um dos quais submetido a nefrectomia, sem etiologia conhecida.

Caso 4

Menina, quatro anos de idade. Aos dois anos de idade na investigação de atraso global do desenvolvimento foi feita uma cromatografia de AAs urinários tendo sido diagnosticada cistinúria. Assintomática, sem litíase até à data, sob terapêutica conservadora com hidratação e alcalinização da urina.

Caso 5

Menina, três anos de idade. Pielonefrites de repetição desde os dois meses de idade. Aos cinco meses a ecografia renal mostrou uma litíase renal bilateral com cálculos coraliformes. Foi diagnosticada cistinúria

por cromatografia de AAs urinários. Apesar de hidratação e alcalinização da urina assistiu-se a uma rápida progressão da litíase, tendo sido realizada uma nefrolitotomia renal direita aos dois anos e 11 meses e tem planeada a realização de uma nefrolitotomia renal esquerda. Mantém-se sob profilaxia antibiótica de infecção urinária, apresentando sequela de nefropatia cicatricial unilateral.

Caso 6

Menina, seis anos de idade, assintomática, irmã do caso cinco. Diagnosticada com cistinúria aos cinco anos na sequência de rastreio familiar, por cromatografia de AAs urinários. Aos cinco anos e 11 meses foram detectados alguns cálculos milimétricos bilateralmente na ecografia renal. Iniciou uma terapêutica conservadora com hidratação e alcalinização da urina.

Discussão

A nossa casuística compreendeu seis casos de cistinúria. Os casos de cistinúria correspondem a 6% dos casos de litíase seguidos na nossa consulta, sendo que um caso de cistinúria não apresentava

litíase. Esta prevalência está de acordo com a literatura, em que a cistinúria representa 6-10% dos casos de litíase na infância, sendo apenas de 1% na idade adulta^{2,3,5}.

Na nossa amostra a manifestação de cistinúria foi precoce. A idade média de diagnóstico foi de 27 meses de idade (cinco meses – seis anos), com 50% dos casos diagnosticados antes dos 12 meses. Apesar de a primeira manifestação de cistinúria poder ocorrer em qualquer idade, havendo relatos de eliminação do primeiro cálculo desde os dois meses até à sexta década de vida³, geralmente as primeiras manifestações ocorrem na segunda e terceira décadas de vida, com um pico de incidência aos 22 anos. No entanto, 25% dos casos apresentaram-se na primeira década de vida e 30-40% na adolescência^{2,3,5}. Na nossa amostra, 83% dos casos eram do sexo feminino. A distribuição entre sexos é variável consoante as séries estudadas. No entanto, suspeita-se de um maior predomínio de litíase precoce e mais grave no sexo masculino⁶, o que não se verificou no nosso estudo.

Foi identificada história familiar de litíase em dois casos, um dos quais com o diagnóstico confirmado de cistinúria. A identificação dos cálculos de cistinúria como causa de litíase remonta a 1810⁷, tendo sido reconhecida como uma doença genética de padrão autossómico recessivo em 1966. Classicamente, os homocigotos excretam mais de 250 mg cistina/g creatinina com distinção de três subtipos distintos (I, II, III) de acordo com o fenótipo urinário⁸. Posteriormente, esta classificação foi criticada verificando-se sobreposição entre os vários tipos. Foram identificados dois genes responsáveis: o gene SLC3A1, no locus 2p16 (associado ao tipo I) e o gene SLC7A9 no locus 19q3 (associado aos tipos II e III), ambos com múltiplas mutações descritas. No tipo I, uma forma recessiva completa, os heterocigotos são silenciosos, enquanto no tipo não-I (II e III), uma forma recessiva incompleta, os heterocigotos apresentam níveis variáveis de cistina urinária, podendo alguns ser sintomáticos^{8,9,10}. Nem todos os doentes com cistinúria apresentam mutações nestes genes, pelo que outros genes estarão envolvidos.

Estima-se uma prevalência mundial de 1:7.000 com variação geográfica considerável: 1:1.887 na população hispânica do leste Mediterrâneo, 1:2.500 na população judaica/libanesa e 1:100.000 no Norte da Europa^{1,2,6}. Estes valores são subestimados, dada a possibilidade de penetração incompleta, com muitos casos assintomáticos que não são diagnosticados (um programa de rastreio neonatal no Quebec identificou cistinúria em 562:1.000.000 de crianças, um valor sete vezes superior ao diagnóstico clínico em adultos)¹¹.

Na nossa casuística todas as crianças eram de raça caucasiana, a raça predominante nesta patologia.

Metade dos casos era sintomática, com antecedentes de infeção urinária (a maioria de repetição) e foram diagnosticados a partir da constatação de litíase detectada na investigação de infeção urinária. Apenas um caso foi diagnosticado por rastreio familiar. Em dois casos tratou-se de um achado no decurso de estudo metabólico por má progressão ponderal e atraso do desenvolvimento psicomotor, onde se inclui o único caso sem litíase. As infeções urinárias de repetição são manifestações comuns nos casos de cistinúria, existindo também relatos de défice de crescimento e associação com atraso mental¹².

O diagnóstico foi realizado por análise bioquímica do cálculo num caso, tendo sido confirmado por cromatografia dos aminoácidos urinários em todos os casos. A análise microscópica do sedimento urinário é um teste de rastreio simples e disponível universalmente. A presença dos cristais hexagonais típicos de cistina é patognomónica. No entanto, verifica-se apenas em 25% das crianças com cistinúria¹³. O método colorimétrico com nitroprussiato de sódio é um teste simples de rastreio, qualitativo, com sensibilidade e especificidade de 72% e 95% respectivamente¹. Pode ter falsos positivos em algumas situações clínicas (S. Fanconi, homocistinúria, acetonúria, medicação com sulfamidas, ampicilina ou N-acetilcisteína). Detecta também algumas crianças heterocigotas até aos dois anos de vida (pela imaturidade do transporte tubular renal de cistina) sendo mais fidedigno após essa idade. A confirmação diagnóstica é feita por cromatografia dos AAs urinários em amostra de urina de 24h ou por espectrofotometria dos cálculos^{1,14}. A excreção urinária normal de cistina ronda os 30 mg/d, sendo geralmente superior a 300 mg/d nos homocigotos, com valores normais ou intermédios nos heterocigotos.

A imagiologia é sobretudo útil para orientação do tratamento e monitorização. Os cálculos de cistina são radiopacos. A ecografia sendo um exame inócuo e barato é o exame mais útil¹. A tomografia computadorizada (TC) helicoidal pode ser o método de escolha em caso de múltiplos cálculos, permitindo uma melhor definição.

O tratamento médico baseia-se na redução absoluta da quantidade de cistina excretada na urina e no aumento da sua solubilidade. A solubilidade da cistina aumenta com o aumento do pH. Concentrações urinárias de cistina superiores a 250 mg/L aumentam o risco de formação de cálculos, para um pH até 7. No entanto, a sua solubilidade pode ir até valores superiores a 500 mg/L para níveis de pH iguais ou superiores a 7,5¹⁵. A abordagem inicial inclui, assim, um reforço da ingestão hídrica e alcalinização da urina, preferindo-se suplementação oral com sais de potássio em detrimento dos sais de sódio, dado que a restrição salina reduz a quantidade

de cistina excretada na urina. Pelo mesmo motivo é também aconselhada restrição salina na dieta. Apesar da restrição de proteína animal na dieta estar associada a pH urinário mais elevado e diminuição da excreção de cistina, este tipo de restrição não se aplica à idade pediátrica^{1,14}.

Nos casos refractários às medidas profiláticas anteriormente descritas pode-se recorrer a fármacos quelantes como a D-penicilamina e α -mercaptopropionil-glicina, que se combinam com a cistina formando a cisteína a qual é mais solúvel. O uso destes fármacos é limitado, pela incidência de intolerância em 30-70% dos casos e efeitos adversos por vezes graves^{16,17}. O captopril também se liga à cistina formando um composto 200 vezes mais solúvel que a cistina. Além de exercer um efeito solúvel cerca de quatro vezes mais potente que os fármacos anteriores, os seus efeitos adversos são menores, sendo um fármaco de escolha sobretudo em doentes com hipertensão. No entanto, os resultados quanto à sua eficácia na cistinúria são controversos e variáveis^{18,19,20}. Doentes com cálculos infectados, sintomáticos ou obstrutivos requerem intervenção urológica. Apesar do tratamento médico agressivo são estimadas 0,14-0,32 intervenções anuais por doente^{21,22}. O tipo de intervenção, mais ou menos invasiva, depende da dimensão, localização e complicações dos cálculos: litotricia extra-corpórea com ondas de choque para cálculos inferiores a 1,5-2 cm, nefrolitotomia percutânea para cálculos superiores a 1,5-2 cm (ambos com melhores resultados em crianças), nefrolitotomia por via aberta em caso de litíase exuberante e complexa (mais eficaz e segura em crianças) e ureterolitotricia por via endoscópica para cálculos no uréter distal e médio. A recorrência dos cálculos obriga muitas vezes a repetidas intervenções, com morbilidade associada^{1,2,10}. Em todos os nossos casos foi instituída uma terapêutica profilática com hidratação e alcalinização. Verificou-se litíase em 83% dos casos, sendo bilateral em 40%. Na literatura estima-se o desenvolvimento de litíase ao longo da vida em mais de metade dos doentes com cistinúria, 75% dos casos em ambos os rins². A litíase exuberante precoce exigiu intervenção cirúrgica em 67% dos casos. Apesar da gravidade inicial, a evolução posterior foi boa, sem reaparecimento de cálculos e com recorrência de litíase em apenas 17% dos casos. Estão descritas taxas de recorrência até 60%, com o risco acompanhante de evolução para insuficiência renal crónica^{2,4}. A reduzida taxa de recorrência na amostra estudada pode dever-se à idade precoce e pouco tempo de evolução da doença. A recorrência precoce no caso 1 em que se verificou má adesão à terapêutica, reforça a importância da vigilância regular e cumprimento das medidas profiláticas conservadoras. Estas podem aumentar significativamente os intervalos livres de

litíase, chegando a diminuir em 78% a incidência de litíase e até 52% o número de intervenções urológicas^{2,22}, com redução da morbilidade que estas, per si, acarretam. O grande problema prende-se com a má adesão à terapêutica, particularmente em crianças e adolescentes²³.

Conclusão

O diagnóstico de cistinúria deve ser considerado em todas as crianças com litíase ou história familiar positiva e, sobretudo, em crianças pequenas com litíase exuberante. A confirmação do diagnóstico por cromatografia de AAs urinários é fácil. O estudo genético é complexo não estando ainda disponível para uso corrente. O tratamento precoce e contínuo é importante para prevenir a formação e recidiva dos cálculos renais, podendo assim retardar ou impedir a progressão para insuficiência renal crónica no futuro.

Bibliografia

1. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Seminars in Nephrology* 2008; 28(2): 181-191.
2. Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Review. Pediatr Nephrol* 2005; 20: 19-24.
3. Peres LA. Cistinúria – Relato de casos e Revisão de Literatura. *J Bras Nefrol* 2005; 27 (4): 220-225.
4. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-243.
5. Chandra SB, Jon JC. Cystinuria – Diagnosis and Management. *European Association of Urology – EBU Update Series* 2006; 4: 175-183.
6. Dello SL, 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: 2547-2553
7. Wollaston WH. On cystic oxide: a new species of urinary calculus. *Trans R Soc London* 1810; 100: 223.
8. Pras E, Arber N, Aksentjevich. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 1994; 6: 415-419.
9. Calonge MJ, Nadal M, Calvano S, et al. Assignment of the gene responsible for cystinuria (rBAT) and of markers d2s 119 and d2s 117-2p16 by fluorescence in situ hybridation. *Human Genet* 1995; 95: 633-636.
10. Kamran A, Prokar D, Mohammad SK. Cystine calculi: challenging group of stones - Review. *Postgrad Med J* 2006; 82: 799-801.
11. Scriver CR, Clow CL, Reade T, et al. Ontogeny modifies expression of cystinuria genes: implica-

- tions for counseling. *J Pediatr* 1985; 106: 411-416.
12. Peres LAB, Carvalho CA. Relato de caso: ocorrência de doença de Crohn em uma paciente com cistinúria e retardo mental. *J Bras Nefrol* 2001; 23: 221-223.
 13. Thomas JC, Demarco RT, Donohoe JM, et al. Pediatric ureteroscopic stone management. *J Urol*. 2005; 174: 1072-1074.
 14. Al-Hermi B, Al-Kameli A, Aal AA. Cystinuria in Children in Bahrain. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2002; 13: 171-175.
 15. Dent CE, Friedman M, Green H, et al. Treatment of cystinuria. *BMJ* 1965; 5432: 403-408.
 16. Halperin EC, Thier SO, Rosenberg LE. The use of D-penicillamine in cystinuria: efficacy and untoward reactions. *Yale J Med* 1981; 54: 439-446.
 17. Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. *J Urol* 1986; 136: 1003-1008.
 18. Perazella MA, Buller GK. Successful treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 504-507.
 19. Sloand JA, Izzo JL. Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1409-1412.
 20. Chow GK, Strem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996; 156: 1576-1578.
 21. Chow GK, Strem SB. Contemporary management of cystinuria. *J Endourol* 1999; 13: 647-651.
 22. Barbey F, Joly D, Rieu P, et al. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long term results. *J Urol* 2000; 163: 1419-1423.
 23. Pietrow PK, Auge BK, Weitzer AZ, et al. Durability of the medical management of cystinuria. *J Urol* 2003; 169: 68-70.