

Pierwotne i wtórne hiperoksalurie

-krótkie wprowadzenie-

Prof. Dr Bernd Hoppe, Dziecięca Klinika Uniwersytecka w Kolonii

Określenie hiperoksaluria oznacza zwiększone wydalanie kwasu szczawiowego w moczu. Objaw ten jest jednym z głównych przyczyn nawracającej kamicy układu moczowego lub postępującej nefrokalcynozy (wapnicy nerek), oznaczającej odkładanie się kryształów szczawianowo-wapniowych w tkance nerkowej (Ryc. 1). Kwas szczawiowy jest końcowym produktem przemiany materii, tzn. nie jest zużywany w dalszych procesach biochemicznych organizmu i jest wydalany głównie przez nerki. W przypadku zwiększonego wydalania w moczu, dochodzić może do łączenia kwasu szczawiowego z wapniem i tworzenia małych kryształów, stanowiących podstawę dla powstawania kamieni nerkowych. Kamica nerkowa jest częstą chorobą wieku dorosłego, ocenia się, że ok. 5% ludzi przynajmniej raz w życiu przeżywa epizod kamiczy. Choroba ta występuje również u dzieci i młodzieży ale jest znacznie rzadsza w tej grupie wiekowej. Kamienie nerkowe zbudowane są najczęściej ze szczawianów wapnia. Istnieją dwie grupy przyczyn zwiększonego wydalania szczawianów w moczu określane mianem hiperoksalurii pierwotnych i wtórnych.

Pierwotna hiperoksaluria (PH) nie jest chorobą jednorodną i występuje w 2 głównych typach (I i II), dyskutowana jest również obecność innych postaci choroby. Pierwotne hiperoksalurie typu I i II są autosomalnie recesywnie dziedziczonymi się chorobami przemiany kwasu glioksyłowego. W chorobach tych w wyniku różnych defektów enzymatycznych dochodzi do nadprodukcji kwasu szczawiowego, który następnie w nadmiarze wydalany jest w moczu. W pierwotnej hiperoksalurii typu I (PH I) oprócz kwasu szczawiowego, w nadmiarze wydala się kwas glikolowy. Jej przyczyna jest obniżona lub całkowicie nieobecna aktywność, względnie nieprawidłowa lokalizacja wewnątrzkomórkowa specyficznego

wątrobowego, peroksysomalnego enzymu- aminotransferazy alaninoglikosylanowej (AGT). Gen dla tego enzymu- AGXT zlokalizowano na chromosomie 2q37.3. W hiperoksalurii typu II (PH II) oprócz kwasu szczawowego, w nadmiarze wydalana się kwas L- glicerynowy. Przyczyną jest zmniejszona aktywność enzymu- reduktazy glioksolanowej (enzym o aktywności dehydrogenazy kwasu D-glicerynowego i reduktazy hydroksypirogronianowej). Lokalizacja genu dla tego enzymu- GHPR na chromosomie 9p11.

Ekscesywna hiperoksaluria ($>1,0 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$, norma u dorosłych $<0,5$, u dzieci $<0,37 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$) prowadzi do nawracającej kamicy i/lub do postępującej nefrokalcynozy oraz do zwiększonego ryzyka uszkodzenia (niewydolności) nerek. Wskutek tego u wielu pacjentów z pierwotną hiperoksalurią dochodzi do konieczności rozpoczęcia dializoterapii. Niewydolność nerek jest odpowiedzialna za dramatyczny wzrost stężenia kwasu szczawowego w osoczu ($>30 \mu\text{mol}/\text{l}$) i wysycenia osocza szczawianem wapnia ($\beta_{\text{PCaOx}} >1$), ponieważ wydalanie z moczem produkowanego w nadmiarze kwasu szczawowego ulega obniżeniu. W takim stanie dochodzi do odkładania kryształów szczawianowo-wapniowych nie tylko w nerkach ale również prawie we wszystkich narządach, np. w kościach, szpiku kostnym czy siatkówce oka. To ogólnoustrojowe odkładanie szczawianów wapnia określa się mianem układowej szczawianicy. Wczesne postawienie rozpoznania choroby i odpowiednie leczenie zmniejsza ryzyko wystąpienia tego powikłania. Niestety diagnoza choroby jest często opóźniona, niekiedy o wiele lat od wystąpienia pierwszych jej objawów (Ryc. 2). Dlatego też wydalanie kwasu szczawowego w moczu powinno być badane już przy pierwszym epizodzie kamicy układu moczowego, podejrzeniu nefrokalcynozy w obrazie USG, jak również w trakcie diagnostyki krwinkomoczu. Przy podejrzeniu pierwotnej hiperoksalurii, dla potwierdzenia rozpoznania wykonywana jest biopsja wątroby, dla wykazania brakującej lub zmniejszonej aktywności enzymatycznej. Możliwa jest również diagnostyka genetyczna w oparciu o obecnie znane mutacje typowe dla PH

(c.33_34insC, c.508G>A i c.731T>C dla AGT, jak również c.103delG dla GHPR), co w 35-50% przypadków umożliwia ostateczne postawienie rozpoznania.

Pierwotna hiperoksaluria typu I jest bardzo heterogenną, tzn. różnie przebiegającą chorobą. Nawet rodzeństwo posiadające takie samo zaburzenie genetyczne (mutacje) typowe dla PH I (jednakowy genotyp), mogą mieć całkowicie różny przebieg tego schorzenia (różny fenotyp). Szczególnie dramatycznie przebiega niemowlęca postać choroby, w której już w pierwszych miesiącach życia może dochodzić do niewydolności nerek. Leczenie choroby obejmuje zwiększoną podaż płynów (>2 litrów/dobę), terapię witaminą B6 (PH I) dla zwiększenia aktywności enzymu AGT, jak również postępowanie zwiększające rozpuszczalność szczawianów wapnia w moczu (np. podawanie zasadowych cytrynianów). Ponieważ stwierdzono, że pacjenci z mutacją c.508G>A lepiej reagują na leczenie witaminą B6, trwają dalsze badania nad zależnością pomiędzy genotypem i odpowiedzią na określone leczenie. Dotychczas jednak, na podstawie własnych doświadczeń, nie udało się wykazać wpływu genotypu na określony przebieg choroby.

Ponieważ żadna forma dializy nie eliminuje odpowiednich ilości szczawianów z organizmu, powinno się możliwie wcześnie rozważyć wykonanie transplantacji narządowej. Postępowanie to pozwala przede wszystkim na zminimalizowanie niekorzystnych objawów związanych z powstaniem układowej szczawianicy. Im dłuższa jest dializoterapia przed transplantacją, tym gorszy jest dalszy przebieg choroby po tym zabiegu (np. niewydolność przeszczepu nerki wskutek wystąpienia w nim nefrokalcynozy). Naszym zdaniem najbardziej właściwym postępowaniem jest złożona transplantacja nerki i wątroby, a tzw. wyprzedzający przeszczep wątroby, tzn. przy jeszcze zachowanej funkcji nerek jest przedmiotem kontrowersji. Przeszczep części wątroby, bez usunięcia własnej, traktowany jako substytucja enzymatyczna, nie przynosi żadnego efektu, ponieważ własna chora wątroba jest w dalszym ciągu źródłem nadprodukcji kwasu szczawowego i jego ekscesywnego wydalania z

moczem. Także każda inna forma terapii enzymatycznej (np. przeszczep komerek wątrobowych) musi niestety wiązać się z usunięciem własnej tkanki wątrobowej. Powyższe problemy wskazują wyraźnie na konieczność opieki nad pacjentami z pierwotną hiperoksalurią przez specjalistyczne ośrodki nefrologii dziecięcej.

Wydalanie kwasu szczawowego we wtórnych hiperoksaluriach jest w porównaniu do postaci pierwotnych niższe, może jednak niekiedy osiągać wartości do ok. 1,0 mmol/1,73 m²/24h i prowadzić do nawracającej kamicy nerkowej i/lub postępującej nefrokalcynozy. Wtórna hiperoksaluria może być wywołana zarówno przez nadmierne wchłanianie kwasu szczawowego w jelitach (hiperoksaluria jelitowa) jak i przez nadmierne spożywanie pokarmów bogatoszczawianowych (hiperoksaluria pokarmowa). Pierwsza z tych postaci występuje w tzw. zespołach zaburzeń wchłaniania jelitowego, np. szczególnie często u pacjentów z mukowiscydozą lub z chorobą Crohna. W tych przypadkach nie wchłaniające się w jelitach tłuszcze wiążą się z wapniem, co upośledza wiązanie się tego ostatniego pierwiastka z kwasem szczawowym. Zwiększa to ilość wolnego kwasu szczawowego, który znacznie łatwiej wchłania się przez ścianę jelita. Także brak bakterii jelitowych rozkładających kwas szczawowy (np. *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium lactis*) spowodowany częstą antybiotykoterapią, może być powodem zwiększonego jelitowego wchłaniania kwasu szczawowego. Test absorpcyjny przy użyciu kwasu szczawowego znakowanego stabilnym izotopem węgla [¹³C₂] jest pomocny w ocenie zaburzeń wchłaniania kwasu szczawowego. Terapia pacjentów z wtórnymi postaciami hiperoksalurii polega na zaleceniach dietetycznych (dieta ubogoszczawianowa, bogatowapniowa), dużej podaży płynów, a także na podawaniu zasadowych cytrynianów dla zwiększenia rozpuszczalności szczawianów wapnia w moczu.

W przyszłości przewiduje się wdrożenie leczenia pacjentów z pierwotnymi jak i wtórnymi postaciami hiperoksalurii przy pomocy bakterii jelitowych rozkładających kwas szczawowy. Pierwsze badania u pacjentów z

pierwotną hiperoksalurią wykazały, że produkowany przez wątrobę kwas szczawiowy może być wydalany nie tylko przez nerki ale i przez przewód pokarmowy. Proces ten jest możliwy wskutek aktywnego transportu kwasu szczawiowego przez komórki jelita do jego światła. Tam ulega on rozkładowi przez bakterie do fumaranu i CO₂ i w takiej formie jest wydalany ze stolcem.

Dalsze informacje dostępne pod adresem www.kinderneurologie-koeln.de lub www.ohf.org

Rycina 1: ciężka wapnica nerek (z lewej) i ekscesywna kamica nerkowa (z prawej) u 2 pacjentów z hiperoksalurią typu I

Rycina 2: Odstęp czasowy pomiędzy pierwszymi objawami a postawieniem diagnozy (słupki żółte- wiek wystąpienia objawów, słupki czerwone- wiek diagnozy)