

Primární hyperoxalurie

MUDr. Dagmar Uvírová

Dětské oddělení KNTB, a.s., Zlín

Předkládáme kazuistiku 4,5leté dívky, která byla přijata na naše oddělení pro infekci močových cest. Překvapivý nález hyperechogenních papil na UZ ledvin vedl k rozšíření vyšetření a nakonec k diagnóze primární hyperoxalurie 1. typu.

Klíčová slova: primární hyperoxalurie, infekce močových cest, urolitiáza, konečné stadium ledvinového onemocnění.

Primary hyperoxaluria

We present a case study of a 4,5-year-old girl admitted to our department for urinary tract infection. Surprising ultrasonographic finding of renal hyperechogenicity lead to further examination and finally primary hyperoxaluria type 1 was diagnosed.

Key words: primary hyperoxaluria, urinary tract infection, urolithiasis, end-stage renal disease.

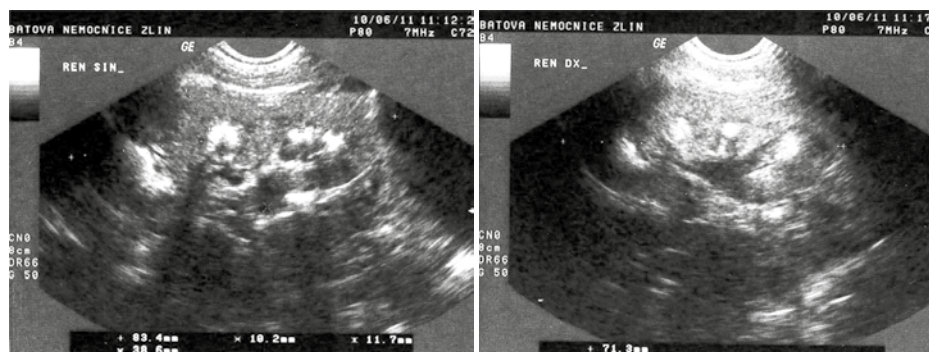
Úvod

Primární hyperoxalurie je vzácná recesivně dědičná porucha glyoxylátového metabolismu, vedoucí k nadprodukci oxalátu, jeho zvýšenému vylučování ledvinami, urolitiáze a nefrokalcinóze, následně k jeho ukládání do tkání a extrarenální manifestaci chorob.

Kazuistika

4,5letá dívka byla přijata na naše oddělení pro febrilie, bolesti hlavy. Do té doby byla zdravá, pouze hraničně prospívající, hmotnostně na 3. percentilu (viz tab. 1). Klinický nález byl při příjmu chudý, ameningeální, v laboratoři elevace CRP 119 mg/l, kreatinin 75 μ mol/l, leukocytóza 13,6; 10^9 jinak v normě. V moči byl diagnostikován pyurický nález, zahájen proto intravenózní antibiotická terapie Axetinem, kultivačně v moči byla prokázána *E. coli haemolytica* > 10^5 citlivá na podávaná ATB. Na ultrazvuku ledvin bylo popsáno zvětšení a edematózní prosáknutí parenchymu levé ledviny, překvapivě i hyperechogenita papil oboustranně (viz obr. 1). V kontrolní laboratoři byl pokles zánětlivých parametrů, kontrolní kultivace moče opakovaně sterilní, na UZ ledvin

Obr. 1. Hyperechogenní ledvinový parenchym a papily na UZ při první hospitalizaci

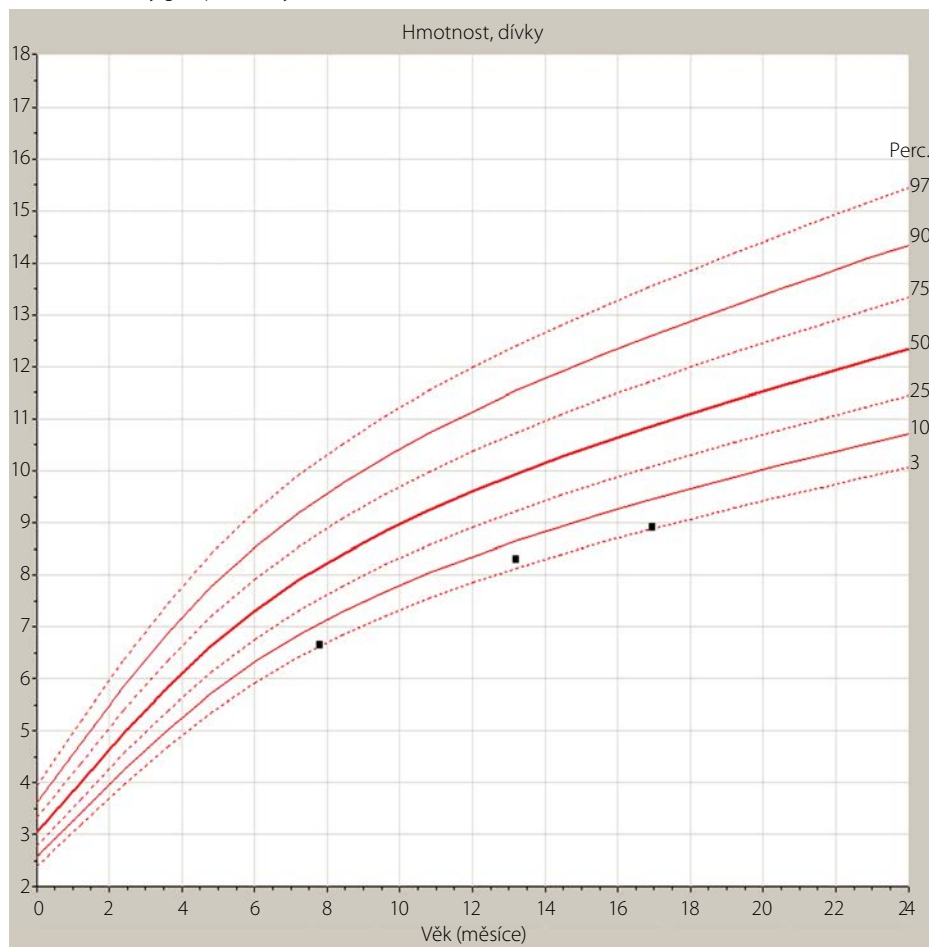


před propuštěním přetrvávaly hyperechogenní papily. Pro podezření na poruchu kalciového metabolismu byl odebrán jednorázový vzorek moče na screening urolitiázy, matka však žádala propuštění do ambulantní péče ještě před obdržení výsledků. Dívka tedy byla propuštěna s terapií Zinnat sir., doporučeny kontroly moče a klinického stavu obvodním lékařem, další došetření cestou nefrologické ambulance.

Po týdnu v domácí péči, kdy byla dívka unavená, subfebrilní, přichází k rehospitalizaci pro febrilie, bolesti břicha. V laboratoři opět elevace zánětlivých parametrů, CRP 157,4 mg/l. V moči pyurie, proto zahájena ATB léčba Gentamicinem. Kultivačně byla v moči prokázána *Klebsiella pne-*

umoniae, kmen s širokou produkcí betalaktamáz, citlivá na Gentamicin. V jednorázovém vzorku moče odebraném při předcházející hospitalizaci byla zjištěna výrazná hyperoxalurie 1,72 mmol/l, poměr oxalátu/kreatinin 0,782. Na UZ ledvin oboustranně hyperechogenní parenchym, redukován vpravo na 6 mm, vlevo na 7,6 mm, navíc známky levostranné pyelonefritidy a nově dilatace KPS vlevo (viz obr. 2). Pro podezření na urolitiázu jsme doplnili nativní rtg snímek břicha, kde byly popsány mnohočetné kalcifikace projíkáající se do stínů obou ledvin. Navíc vlevo podél SI skloubení se zobrazoval řetízkovitý stín, v.s. 3 urolity průměru 4–5 mm (viz obr. 3). Hladiny Ca, P, Mg v séru i parathormon byly v normě.

Tab. 1. Růstový graf pacientky



Vzhledem k podezření na hyperoxalurii jsme zahájili podávání pyridoxinu. V laboratoři však docházelo ke zhoršování parametrů ledvinných funkcí (viz tab. 2), bilance tekutin vyrovnaná, diuréza 3,7 ml/kg/h, glomerulární filtrace dle cystatinu C 0,62 ml/s/1,73 m², proto byla dívka po třech dnech hospitalizace přeložena k dalšímu došetření na vyšší pracoviště.

Zde bylo doplněno nativní CT ledvin s nálezem dřeňových kalcifikací charakteru nefroklacinózy, mírné levostranné dilatace KPS vlevo (viz obr. 4, 5). Rtg hrudníku bez kalcifikací, echokardiografie s normálním nálezem. Bylo pokračováno v ATB terapii, při které poklesly zánětlivé parametry. Vzhledem k tomu, že byla na našem pracovišti zahájena terapie Pyridoxinem, byl 24hod. sběr moče na litogenní soubor tímto ovlivněn, proto byla pacientka konzultována na zahraničním pracovišti (Mayo Clinic) a bylo schváleno genetické vyšetření jako rozhodující pro určení diagnózy. V průběhu druhého týdne hospitalizace byl opakovaně v moči nález drobných konkrementů, biochemicky oxalátová litiáza. V laboratoři přetrvával stacionární nález zhoršené glomerulární

filtrace, hyperazotémie, pokles oxalurie na 0,92 mmol/l.

Dívka byla propuštěna do domácí péče s terapií Pyridoxinem a Vitar sodou k alkalizaci moče, strava bez oxalátů. U pacientky byla geneticky potvrzena hyperoxalurie I. typu, hyperazotemie byla stacionární, CHRI II. stupně s postupnou progresí, od 10/2013 byla dialyzována a zařazena na waiting list k transplantaci. V lednu 2014 byla provedena úspěšná kombinovaná transplantace jater a ledviny ve FN Motol.

Diskuze

Primární hyperoxalurie (PH) je vzácná autosomálně recesivně dědičná porucha glyoxylátového metabolismu, vedoucí k nadprodukci oxalátu a jeho ukládání jako šťavelanu vápenatého do tkání, predispozičně ledvin (1, 2).

PH 1. typu je dána deficitem jaterní peroxysmální alanin-glyoxylát aminotransferázy, která konvertuje glyoxylát na glycin. To vede ke zvýšení poolu glyoxylátu a nadprodukci oxalátu. Gen kódující alanin-glyoxylát aminotransferázu je lokalizován na krátkém raménku 2. chromozomu, je známo asi 150 mutací (3),

Obr. 2. Dilatace dutého systému a redukce parenchymu levé ledviny při rehospitalizaci



Obr. 3. Prostý rtg snímek břicha s mnohočetnými kalcifikacemi



což vede ke třem různým variantám aktivity enzymu (4):

- absence imunoreaktivního proteinu a jeho katalytické aktivity,
- přítomnost imunoreaktivního proteinu a absence jeho katalytické aktivity,
- přítomnost imunoreaktivního proteinu a jeho aktivity, ale lokalizované v mitochondriích, ne peroxisomech – mistargeting.

Nadbytek oxalátu je vylučován ledvinami, exkrece přesahuje 1 mmol/1,73 m²/24hod. (norma < 0,5 mmol/1,73 m²/24 hod.), dochází k agregaci krystalů kalcium oxalátu, urolitiáze a nefroklacinóze. S pokračujícím poškozením ledvin klesá glomerulární filtrace, poklesne-li pod 30–40 ml/min/1,73 m², dochází k ukládání oxalátu do tkání (sítnice, myokard, kůže, kosti...), což vede k extrarenální manifestaci choroby (6).

Renální manifestace může mít několik podob (1, 7):

- infantilní oxalóza (26 %) – k projevům nefroklacinózy a poruše renálních funkcí dochází v prvních 6 měsících života dítěte
- opakovaná urolitiáza (30 %) – u dětí jsou symptomy spojeny s urolitiázou: hematurie, renální kolika, IMC, vzácně akutní renální selhání při oboustranné obstrukci

- náhodně zjištěná urolitiáza v dospělosti (30%)
- diagnóza po selhání štěpu po transplantaci ledviny (10%)
- diagnóza při screeningu v rodině (13%)

Projevy systémové oxalózy (1, 6) závisí na tkáni, v níž dochází k ukládání kalcium oxalátu:

- myokard – poruchy převodní činnosti, které mohou vést až k zástavě srdce
- cévy – porucha periferního prokrvení vedoucí ke gangrénám, často komplikuje vytvoření shuntu pro hemodialýzu
- klouby – synovitida, omezení hybnosti, bolest
- sítnice – ukládání depozit vede ke zhoršení visu
- hypotyreóza
- periferní neuropatie
- kůže – livedo reticularis, calcinosis cutis metastatica

K diagnóze tedy vede opakovaná kalciumoxalátová urolitiáza (1, 9), případně nefrokalcinóza, významná hyperoxalurie při absenci onemocnění GIT, nadměrného příjmu oxalátu či vitamínu C. V laboratoři potom hyperoxalurie $> 1 \text{ mmol/l}$, $1,73 \text{ m}^2/24 \text{ hod.}$, zvýšený poměr oxalát/kreatinin v moči, jehož fyziologické hodnoty se mění s věkem, a zvýšená exkrece glykolátu v moči (6). Na UZ ledvin je hyperechogenní parenchym, případně urolity, které je možno diagnostikovat i na prostém rtg snímku břicha. Definitivním potvrzením diagnózy je potom genetické vyšetření (4, 8).

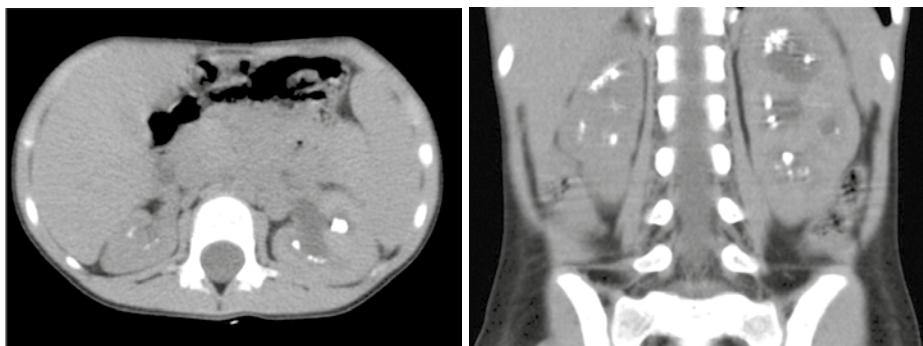
Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit jiné poruchy glyoxylátového metabolismu, zvýšený příjem oxalátů ve stravě (čokoláda, kakao, rebarbora, špenát, černý čaj, ořechy...), zvýšenou střevní absorpci při malabsorpci tuků (cystická fibróza, syndrom krátkého střeva). Raritně potom absenci *Oxalobacter formigenes*, bakterie, která ve střevě degraduje oxalát (10).

Úspěšnost léčby závisí na časné diagnóze, která umožňuje oddálit konečné stadium ledvinového onemocnění a extrarenální manifestaci (1, 9). Důležitý je zvýšený příjem tekutin ($> 3 \text{ l}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ hod.}$), který snižuje koncentraci kalcium oxalátu v primární moči a jeho ukládání do intersticia ledvin. Dále je třeba omezit potraviny s vysokým obsahem oxalátu (viz výše). Ve farmakoterapii mají přední místo vysoké dávky pyridoxinu (6). Pyridoxin je koenzymem alanin-glyoxylát

Tab. 2. Vývoj laboratorních výsledků během hospitalizací na našem pracovišti

Datum	4. 6.	10. 6.	17. 6.	21. 6.
urea mmol/l	6,3		12,7	13,7
kreatinin umol/l	75		152	185
kyselina močová umol/l	507		540	450
CRP mg/l	109	14,1	157	88

Obr. 4. Nativní CT břicha s mnohočetnými urolity (snímky poskytnuty s laskavostí MUDr. Lucie Horáčkové, Klinika dětské radiologie, FN Brno)



aminotransferázy, která konvertuje glyoxylát na glycin namísto oxalátu. Asi 30 % pacientů s PH1 reaguje na terapii pyridoxinem, tato léčba by tedy měla být zahájena u všech po dobu 3–6 měsíců. Počáteční dávka je 5 mg/kg/den, není-li adekvátní odpověď, potom je možno dávky zvyšovat až na 20 mg/kg/den. Terapie je ukončena, pokud není signifikantní pokles oxalurie. Infekce močových cest léčit dle citlivosti s ohledem na případnou nefrotoxicitu podávaných antibiotik a její možný podíl na progresi renální insuficience, dle možností pracoviště vhodná monitorace sérových hladin ATB. Alkalizace moče inhibuje precipitaci kalciumoxalátu, používá se kaliumchlorid (0,15 g/kg/den), magnesium (500 mg/m²/den). Urologická intervence je indikována při obstrukci kamenem, nejčastěji je provedena nefrostomie či zaveden stent. U naší pacientky nebylo vzhledem ke spontánnímu odchodu konkrementů a zlepšení UZ nálezu na vyšším pracovišti k urologické intervenci přistoupeno.

Konvenční hemodialýza nevede k dostatečné eliminaci oxalátu (max. 950–1 440 μmol/den, zatímco produkce oxalátu je 3 500–7 500 μmol/den). Intenzivní hemodialýza se provádí před transplantací ke snížení plasmatické hladiny oxalátu. Transplantace jater je jedinou kurativní metodou PH1 (11). Vzhledem k tomu, že pacienti mají většinou konečné stadium ledvinového onemocnění, preferuje se kombinovaná transplantace jater a ledvin. Druhou možností je transplantace jater, následovaná v druhé době transplantací ledvin.

Odstranění depozit kalcium oxalátu z tkání po úspěšné transplantaci může trvat i více než 2 roky.

Primární hyperoxalurie 2. typu má většinou mírnější průběh než PH1 (6). Je dána deficitem glyoxylát reduktázy/hydroxypyruvát reduktázy, která není přítomna pouze v játrech. Vede ke zvýšenému vylučování glyoxylátu a hydroxypyruvátu, tyto jsou konvertovány na oxalát a kyselinu L-glycerovou. Patognomické je zvýšené vylučování L-glycerátu močí, zatímco u PH1 je typické zvýšené vylučování glykolátu (12). V terapii se uplatňuje zvýšený příjem tekutin, alkalizace moče, pyridoxin je vzhledem k patogenezi bez efektu. Konečné stadium ledvinového onemocnění není u PH2 časté, pokud k němu pacient dospěje, je indikována transplantace ledvin.

Primární hyperoxalurie 3. typu je způsobena defektem zatím neobjasněného genu lokalizovaného na 10. chromozomu. Mohlo by se jednat o defekt 4-hydroxy-2-oxoglutarát aldolázy, která katalyzuje přeměnu oxalátu na hydroxyprolin (1, 3).

Závěr

Nález hyperechogenního parenchymu při UZ vyšetření ledvin u dětí je překvapivým, ne však zřídka nálezem, jenž vyžaduje došetření dalšími zobrazovacími metodami a je-li potvrzen, důkladné vyšetření etiologie. To u naší pacientky vedlo k vzácné diagnóze, kterou se, po 2,5 letech symptomatické terapie, podařilo vyřešit kauzálně kombinovanou transplantací jater a ledvin.

LITERATURA

1. Watts RW. Primary hyperoxaluria type I. QJM 1994; 87: 593.
2. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int 1999; 55: 2533.
3. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, et al. Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. J Inher Matyb Dis 1994; 17: 487.
4. Danpure CJ. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. Nephrol Dial transplant 1995; 10 Suppl 8: 24.
5. Seargeant LE, deGroot GW, Dilling LA, et al. Primary oxaluria type 2 (L-glycemic aciduria): a rare cause of nephrolithiasis in children. J Pediatr 1991; 118: 912.
6. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. Kidney Int 2009; 75: 1264.
7. Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmoud MA, et al. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues. J Pediatr 1999; 135: 746.
8. Coulter-Mackie MB, White CT, Hurley RM, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. GeneReviews. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=ph1> (Accessed on October 7 2012) [cit. 2015-10-21].
9. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1729.
10. Hoppe B, Groothoff JW, Hulton SA, et al. Efficacy and safety of Oxalobacter formigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 3609.
11. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. Am J Transplant 2010; 10: 2493.
12. Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. Am J Nephrol 2005; 25: 154.
13. Tesář V, Schück O, et al. Klinická nefrologie. Praha: Grada Publishing 2006: 364.