Hiperoksalurija u djece

Barić, Anastasija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:802329

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anastasija Barić

Hiperoksalurija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anastasija Barić

Hiperoksalurija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na zavodu za nefrologiju Klinike za pedijatriju medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu i KBC Rebro pod vodstvom prof.dr.sc. Danka Miloševića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Mentor rada: prof.dr.sc Danko Milošević

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AGT – alanin-glioksilat aminotransferaza

EKG - elektrokardiogram

ERT - enzyme replacement therapy

ESWL - extracorporeal shock wave lithotripsy

GFR - glomerular filtration rate

GRHPR - glioksilat reduktaza/hidroksipiruvat reduktaza

HOGA - 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaza

LDH – laktat dehidrogenaza

MIM - Mendelian Inheritance in Man

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

PH – primarna hiperoksalurija

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. METABOLIČKI UZROCI UROLITIJAZE.....1
4. METABOLIZAM OKSALATA.....4
5. HIPEROKSALURIJA.....6
6. PRIMARNA HIPEROKSALURIJA.....7
    - 6.1. Epidemiologija.....9
    - 6.2. Etiologija.....9
    - 6.3. Kliničke značajke.....13
    - 6.4. Dijagnostika.....17
    - 6.5. Terapija.....20
7. SEKUNDARNA HIPEROKSALURIJA.....23
    - 7.1. Enterička hiperoksalurija.....23
    - 7.2. Prehrambena hiperoksalurija.....26
8. IDIOPATSKA HIPEROKSALURIJA.....29
9. ZAHVALE.....32
10. LITERATURA.....33
11. ŽIVOTOPIS.....37

1. SAŽETAK

Hiperoksalurija u djece,

Anastasija Barić

Hiperoksalurija je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za rekurentnu urolitijazu i progresivnu nefrokalcinozu. Odgovorna je za 2-20% metaboličkih rizičnih faktora identificiranih u djece i adolescenata s urolitijazom. Ovaj rad je pregled mogućih uzroka za nalaz hiperoksalurije u djeteta s urolitijazom.

Tri su oblika hiperoksalurije: primarna, sekundarna i idiopatska. Umjerena idiopatska hiperoksalurija je najčešći oblik hiperoksalurije. Etiologija ove hiperoksalurije je nepoznata, ali varijabilno se pripisuje metaboličkim varijacijama koje rezultiraju prevelikim stvaranjem oksalata ili njegovom prevelikom crijevnom apsorpcijom. Primarne hiperoksalurije su autosomno recesivno nasljedne, prirođene greške metabolizma. Do danas su tri hereditarna enzimatska defekta povezana s primarnom hiperoksalurijom. Zbog veličine hiperoksalurije i njene prisutnosti od rođenja, primarne hiperoksalurije su karakterizirane posebno agresivnim stvaranjem kamenaca i zatajenjem bubrega. Sekundarna hiperoksalurija može se pojaviti kao rezultat prevelikog prehrambenog unosa ili otrovanja s prekursorima oksalata (prehrambena hiperoksalurija) ili kao rezultat crijevne hiperapsorpcije oksalata (enterička hiperoksalurija).

Terapija pacijenata s hiperoksalurijom trebala bi se usmjeriti na terapiju temeljnog uzroka hiperoksalurije. Klasična terapija pacijenata s hiperoksalurijom je slična terapiji drugih stanja s kalcij oksalatnim kamencima, što uključuje dobru hidraciju i primjenu inhibitora kristalizacije kalcijevog oksalata. Veoma je važno postaviti ranu dijagnozu pacijentima s primarnom hiperoksalurijom, prije nego što se razvije sistemna oksaloza. Za veliki dio takvih pacijenata terapija izbora je kombinirana transplantacija jetre i bubrega.

Ključne riječi: primarna hiperoksalurija, sekundarna hiperoksalurija, hiperoksalurija, urolitijaza, djeca

2. SUMMARY

Hyperoxaluria in children,

Anastasija Barić

Hyperoxaluria is one of the main risk factors for recurrent urolithiasis and progressive nephrocalcinosis. It accounts for 2-20% of metabolic factors identified in children and adolescents with urolithiasis. This paper is an overview of possible causes of finding hyperoxaluria in a child with urolithiasis.

There are three types of hyperoxaluria: primary, secondary and idiopathic. Mild idiopathic hyperoxaluria is the most common type of hyperoxaluria. The etiology of the hyperoxaluria is unknown, but has variably been ascribed to metabolic variations resulting in increased oxalate production or to enhanced gastrointestinal absorption. The primary hyperoxalurias are autosomal recessive inborn errors of metabolism. To date, three distinct hereditary enzymatic deficiencies have been linked to primary hyperoxaluria. Due to the degree of hyperoxaluria and it´s presence from birth, primary hyperoxaluria is characterized by particularly aggressive stone formation and renal failure. Secondary hyperoxaluria may occur as a result of excess dietary intake or poisoning with oxalate precursors (dietary hyperoxaluria) or may be the result of intestinal hyperabsorption of oxalate (enteric hyperoxaluria).

The therapy of hyperoxaluric patients should be directed by the underlying causes. The classic treatments for hyperoxaluric patients are similar to those of other calcium oxalate kidney stone diseases, such as good hydration and the use of calcium oxalate crystalization inhibitors. It is very important to make an early diagnosis for patients with primary hyperoxaluria, before devolepment of systemic oxalosis occurs. For a great number of them treatment of choice is combined liver and kidney transplantation.

Key words: primary hyperoxaluria, secondary hyperoxaluria, hyperoxaluria, urolithiasis, children

3. METABOLIČKI UZROCI UROLITIJAZE

Urolitijaza je bolest u kojoj se stvaraju kamenci u mokraćnom sustavu. U različitim dijelovima svijeta nalazimo različitu učestalost pojedinih tipova kamenaca pri čemu u razvijenim zemljama prevladavaju kamenci sastavljeni od kalcijevog oksalata, slijede kalcijev fosfat, mješavina kalcijevog fosfata i kalcijevog oksalata, struvitni, uratni te drugi kamenci. Struvitni kamenci su vezani uz urinarne infekcije bakterijama koje razgrađuju ureju, a to su najčešće Klebsiella i Proteus. Uratni kamenci se nalaze u pacijenata s gihtom, dehidracijom i prevelikim unosom purina. Sve su češći kamenci od kalcijevog oksalata i fosfata, a sve rjeđi su struvitni kamenci (Lopez, Hoppe 2010.).

Incidencija i prevalencija urinarnih kamenaca u djece su relativno niske, u odnosu na odraslu dob. Procijenjena učestalost je od 1 na 7600 do 1 na 1000 primitaka djece u bolnice (Miliner, Murphy 1993.). Milošević et al. su procijenili učestalost mokraćnih kamenaca u Hrvatskoj u djece na 6.5 oboljelih na 100 000 djece (Milošević et al., 2013). U toj studiji urolitijaza je bila odgovorna za 2.5 od 1000 primitaka djece u bolnice. Relativno je mala učestalost urolitijaze u dobi od 1 do 5 godina, s laganim rastom prema višim dobnim skupinama i najvećom zastupljenosti između 9. i 14. godine (vrh učestalosti je 12 godina). Učestalost kamenaca u djece se u zadnjem desetljeću povećava s popriličnom regionalnom varijabilnosti (Lopez, Hoppe 2010.). Spolna razlika u djece nije toliko izražena kao u odraslih te dječaci imaju tek blago veću prevalenciju od djevojčica. U razvijenim zemljama pa tako i u Hrvatskoj kamenci se nalaze uglavnom u gornjem djelu mokraćnog sustava, dok u zemljama u razvoju prevladavaju kamenci u donjem djelu. Milošević et al. su 2013. objavili da je 52.6% kamenaca u djece u Hrvatskoj prisutno u bubregu, 26.3% u ureteru i 6.6% u mokraćnom mjehuru (Milošević et al. 2013.).

Mokraćni kamenci nastaju kristalizacijom iz urina potencijalno netopljivih sastojaka. Osnovni preduvjet za započinjanje kristalizacije je prezasićenje mokraće nekim određenim sastojkom.

Potencijalno kalkulogeno djelovanje imati će i nepovoljan pH urina, mali volumen mokraće što vodi prezasićenju, staza mokraće, uroinfekcija, pomanjkanje prirodnih inhibitora kristalizacije.

Urolitijazu u dječjoj dobi možemo podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna nastaje zbog različitih metaboličkih poremećaja, a lokalizirana je najčešće u bubregu što se naziva nefrolitijazom. Među pacijentima s primarnom urolitijazom manju podgrupu čine pacijenti s jasnim metaboličkim poremećajem (npr. cistinurija ili primarna hiperoksalurija), a veću podgrupu čine pacijenti koji imaju lagano povišene vrijednosti kalcija ili oksalata u urinu, ili pak reducirane vrijednosti citrata u urinu. Unutar skupine primarne urolitijaze je i idiopatska urolitijaza, o kojoj se radi u najvećem broju slučajeva. Pod idiopatskom urolitijazom se vjerojatno skrivaju neotkriveni metabolički poremećaji. O sekundarnoj urolitijazi je riječ ako je ona posljedica opstrukcije sa zastojem mokraće i/ili uroinfekcije i/ili stranog tijela.

Urolitijaza u djece često je povezana s metaboličkim poremećajima koji dovode do rekurentnih mokraćnih kamenaca, što zahtjeva metaboličku obradu već pri prvoj epizodi. Metabolički rizični faktori se prema navodima različitih autora mogu identificirati u 20-50% djece s urolitijazom (Miliner, Murphy 1993.). Najčešći metabolički rizični faktori za urolitijazu su hiperkalciurija, hiperoksalurija, hiperurikozurija, cistinurija, hipocitraturija i ksantinurija. Po zadnjoj objavljenoj studiji u Hrvatskoj najčešći je rizični faktor hiperkalciurija (47.4%), a slijedi ga umjerena hiperoksalurija (18.4%). U ovoj studiji 73.7% djece s mokraćnim kamencima je imalo laboratorijski potvrđene metaboličke abnormalnosti u urinu (Milošević et al. 2013.).

Tablica.1. Metabolički uzroci urolitijaze te specifične bolesti i stanja koji ih uzrokuju.

Metabolički faktor	Idiopatski	Sekundarno	Bolesti bubrežnih tubula ili prirođene greške metabolizma
Hiperkalciurija	Poligenski	Preveliki unos soli Preveliki unos kalcija Preveliki unos vitamina D Ketogena prehrana Primjena diuretika Henleove petlje Imobilizacija Metabolička acidoza Deplecija fosfata Prematuritet Prevelika produkcija prostaglandin E2 u bubregu Hiperkalcijemija Hiperparatireoidizam Hipertireoidizam Hipotireoidizam Juvenilni reumatoidni artritis	Dentova bolest Williamsov sindrom Loweov sindrom Hereditarna hipofosfatemija Familijarna hipomagnezemija
Hiperoksalurija	Idiopatski ili umjereni oblik	Preveliki unos oksalata Enterička hiperoksalurija Parenteralna prehrana u prematurne djece Orlistat Etilen glikol Nedostatak bakterije Oxalobacter formigenes	Primarna hiperoksalurija tip I, II i III
Cistinurija	-	Tubularna nerazvijenost u novorođenčadi	Cistinurija
Hiperurikozurija	Idiopatski ili umjereni oblik Familijarna	Ketogena prehrana Visoke doze nadomjesne terapije enzimima pankreasa Dijabetes Sindrom lize tumora Mijeloproliferativne i limfoproliferativne bolesti Sulfinpirazon Fenilbutazon Salicilati SIADH	Lesch-Nyhanov sindrom Glikogenoze tip I, III, V, VII
Hipocitraturija	Idiopatki ili umjereni oblik	Metabolička acidoza Ketogena prehrana Hipokalijemija Bakteriurija	Distalna renalna tubularna acidoza
Ksantinurija	-	Terapija alopurinolom	Hereditarna ksantinurija

4. METABOLIZAM OKSALATA

Oksalat je jednostavna dikarboksilna kiselina. Na fiziološkom pH formira topljive u vodi soli s natrijem i kalijem, dok s kalcijem formira netopljiv produkt. Potječe iz dva izvora: endogena sinteza i unos hranom (Shah et al. 2007.). Ipak, još uvijek se raspravlja koliki udio oksalata je egzogen, a koliki endogen. Većina se slaže da veći dio oksalata endogeno nastaje, ali i metabolički izvori oksalata su često indirektno prehrambeni jer su nastali iz prekursora u prehrani. Procjenjuje se da oksalat egzogenog porijekla obuhvaća 5% do 50% ukupnog oksalata u tijelu, što ovisi o sastavu hrane, integritetu gastrointestinalnog sustava, renalnoj funkciji te endogenoj sintezi (Shah et al. 2007., Danpure 2011., Siener et al. 2013.).

Glavni izvor oksalata u hrani je biljna hrana, dok se tkiva životinja mogu smatrati praktički bezoksalatnim. Oksalat se nalazi u gotovo svim biljnim tkivima, listu, stabljici, gomolju i plodu. Prema analizama najviše oksalata sadrže špinat, rabarbara, repa, peršin, cikla, mrkva, grah, salata, kikiriki i kakao, kao i svi oblici pripravaka čaja. U tkivu biljaka može biti u obliku kalijevih soli (topljivi oksalat) te kao kalcijev oksalat ili u drugim vezanim oblicima (netopljivi oksalat). Većina oksalata raspoloživog za apsorpciju se gubi kuhanjem. Dnevni unos oksalata hranom u čovjeka je obično od 80 do 200 mg na dan, ali može premašiti 1000 mg ako se konzumira hrana bogata oksalatima (Siener et al. 2013.).

Neki prehrambeni prekursori oksalata poput glikolata se gotovo isključivo nalaze u biljnim izvorima, dok neki poput hidroksiprolina kojeg je puno u kolagenu, su gotovo isključivo iz animalnih izvora (Danpure 2011.).

Oksalat se apsorbira u cijelom gastrointestinalnom traktu, uključujući želudac. Kationi poput magnezija i kalcija stvaraju s oksalatom komplekse unutar lumena crijeva te limitiraju njegovu apsorpciju. Smatra se da se najbolje apsorbira slobodni anionski oblik oksalata. Crijevna apsorpcija jako varira u ljudi. U zdravih pojedinaca apsorpcija se kreće od 2-15% ovisno o konzumiranoj hrani (Holmes et al. 1995.). Studije su pokazale da se veliki dio oksalata

apsorbira u tankom crijevu. U kolonu ga degradiraju oksalat – razgrađujuće bakterije poput Oxalobacter formigenes (Alisson et al. 1985.).

Smatra se da je crijevna apsorpcija oksalata značajna za stvaranje oksalatnih kamenaca. Dokazano je da u pojedinaca s prehranom siromašnom kalcijem povišen rizik od stvaranja mokraćnih kamenaca. Dokazana je 34% povećana urinarna ekskrecija oksalata u pojedinaca koji su hranom dobivali 391 mg kalcija na dan, umjesto uobičajenih 1002 mg na dan. (Shah et al. 2007.). Liebman i Chai su dokazali da suplementacija kalcijem smanjuje apsorpciju oksalata za više od 50% (Liebman, Chai 1997.).

Metabolički ili endogeni oksalat je konačan produkt metabolizma glioksilata i askorbinske kiseline. Oksalat u tijelu čovjeka nema poznatih funkcija, a može biti štetan zbog svoje teške topljivosti kada je u obliku soli s kalcijem.

Oksalat endogeno nastaje kao krajni produkt raznih metaboličkih puteva koji su povezani s glukoneogenezom, glikolizom, ciklusom ureje, pentoza-fosfatnim putem, razgradnjom glioksilata i serina (Assimos et al. 1997.). Endogena sinteza oksalata se zbiva u jetri. Mnogi prekursori poput serina, hidroksiprolina, etilen-glikola i brojnih ugljikohidrata, mogu poslužiti za stvaranje oksalata putevima stvaranja glikolata i glioksilata. U to su uključeni enzimi glikolat oksidaza, koja glikolat oksidira u glioksilat te laktat dehidrogenaza koja glioksilat oksidira u oksalat. (Shah et al. 2007., Assimos et al. 1997.)

Još uvijek traje rasprava o tome koliko metabolizam askorbinske kiseline pridonosi opterećenju oksalatom. Askorbinska kiselina se u oksalat pretvara u jetri. Za pretpostaviti je da visok unos vitamina C dovodi do povišene ekskrecije oksalata u zdravih ljudi te u ljudi koji imaju mokraćne kamence.

Oksalat se slobodno filtrira kroz glomerularnu membranu. U proksimalnom tubulu se izmjenjuje s klorom i sumporom u transcelularnom transportu. U normalnim okolnostima dnevno endogeno proizvedeni oksalat i izvana uneseni oksalat je u potpunosti izlučen mokraćom. (Hoppe et al. 2004.). Manjim djelom se oksalat izlučuje stolicom, uglavnom vezan s kalcijem.

5. HIPEROKSALURIJA

Hiperoksalurija čini 2-20% metaboličkih faktora odgovornih za pojavu urolitijaze u djece i adolescenata (Miliner, Murphy 1993.). Vjerojatno je uloga hiperoksalurije i podcijenjena s obzirom na to da se oksalat smatra važnijim rizičnim čimbenikom od kalcija (Robertson, Peacock 1980.). Stoga su i blago povišene vrijednosti oksalata značajne.

Hiperoksalurija nastaje kada postoji endogena hiperprodukcija oksalata, hiperapsorpcija u crijevu, a govori se i o utjecaju prehrane. Hiperoksalurija je stanje koje se definira kao povišeno izlučivanje oksalata urinom. Različiti istraživači različito postavljaju kriterije za hiperoksaluriju. Normalnim se smatra izlučivanje oksalata do 0.11-0.46 mmol/1.73m²/24h. U djece je općenito prihvaćena gornja granica izlučivanja oksalata u urinu od 0.5 mmol/1.73 m²/24h. Alternativno se hiperoksalurija definira kroz izlučeni oksalat po izlučenom kreatininu u urinu. U djece se ova vrijednost mijenja s dobi pa se tako normalne vrijednosti omjera urinarnog oksalata i kreatinina kreću do druge godine života do 300 , od druge do pete godine do 130, od pete do petnaeste do 70 i do šesnaeste godine do 40 mmol/mol (Leumann et al. 1990.).

Hiperoksalurija može biti prirođena ili primarna, stečena ili sekundarna te kao poseban oblik se ističe idiopatska ili umjerena hiperoksalurija. Posebno se mora spomenuti i otrovanje etilen-glikolom te nekim biljkama kao uzrocima hiperoksalurije.

Tablica 2. Oblici hiperoksalurije

Hiperoksalurija	
Primarna	PH tip I
	PH tip II
	PH tip III
Sekundarna	Prehrambena
	Enterička
Umjerena ili idiopatska	

6. PRIMARNA HIPEROKSALURIJA

Primarne hiperoksalurije su grupa autosomno recesivno nasljednih bolesti koje su karakterizirane prevelikom endogenom produkcijom i izlučivanjem oksalata. Prvi puta bolest je prepoznao kao takvu Lepoutre 1925. godine. Obilježene su povećanim izlučivanjem oksalata što rezultira stvaranjem bubrežnih kamenaca i progresivnom nefrokalcinozom. Kao posljedica ozljede bubrežnog parenhima, opada glomerularna filtracija vodeći k bubrežnom zatajenju te kasnije k sistemskom odlaganju oksalata. Izlučivanje oksalata urinom je u pravilu iznad 0.7mmol/1.73m^2/24h (Cochat, Rumsby 2013.). Biološka i genetička podloga ove skupine bolesti tek su nedavno opisane, a neke spoznaje o mehanizmu nastanka i tijeku ovih bolesti tek će se opisati. Do danas, tri hereditarna enzimatska defekta su povezana s primarnom hiperoksalurijom. Tako su identificirana tri različita tipa bolesti – tip 1, tip 2 i tip 3. Također, ovi oblici primarne hiperoksalurije se donekle razlikuju i u kliničkoj prezentaciji bolesnika, tijeku bolesti, laboratorijskim nalazima te odgovoru na terapiju. Zajednički im je autosomno recesivan način nasljeđivanja.

Tip 1 primarne hiperoksalurije (PH 1, MIM 259900) je autosomno recesivno nasljedna bolest peroksisomskog metabolizma. Uzrokovana je nedostatkom ili defektom za jetru specifičnog enzima, alanin-glioksilat aminotransferaze (AGT). Pojedinci s ovom bolesti su pod rizikom od rekurente nefrolitijaze, nefrokalcinoze te zatajenja bubrega. Sinonim za ovu bolest je glikolična acidurija.

Tip 2 primarne hiperoksalurije (PH 2, MIM 260000) je bolest uzrokovana nedostatkom enzima glioksilat reduktaze/hidroksipiruvat reduktaze (GRHPR). Karakterizirana je rekurentnom nefrolitijazom i nefrokalcinozom. Sinonimi za ovu bolest su L-glicerična acidurija i deficijencija D-glicerat dehidrogenaze.

Tip 3 primarne hiperoksalurije (PH 3, MIM 613616) je bolest uzrokovana poremećajem u funkciji enzima 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaze (HOGA). Donedavno se ovaj tip nazivao ne PH1/PH 2 tip te kao takva bolest je prvi puta opisana 1996. godine (Van Acker et al. 1996.). Mutacije koje su odgovorne za ovu bolest u HOGA1 genu identificirao je 2010. godine Belostotsky (Belostotsky et al. 2010.).

Tablica 3. Tri tipa primarne hiperoksalurije te zahvaćeni enzimi

Primarna hiperoksalurija	**Zahvaćeni enzim**
Tip 1	Alanin-glioksilat aminotransferaza (AGT)
Tip 2	Glioksilat redukstaza – hidroksipiruvat reduktaza (GRHPR)
Tip 3	4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaza (HOGA)

6.1. Epidemiologija

Primarna hiperoksalurija je rijetka bolest. Tip 1 PH je najčešći oblik te je odgovoran za 80% do 90% svih bolesnika. Procijenjena prevalencija ove bolesti varira od jednog do deset oboljelih na milijun stanovnika, ovisno o promatranoj populaciji (Cochat, Rumsby 2013.). Procjenjuje se da se u Europi na 120 tisuća živorođenih rodi jedno dijete oboljelo od ove bolesti. Tip 1 PH je odgovoran za oko 1% bubrežnih zatajenja u dječjoj dobi u Europi (Leumann, Hoppe 2001.).

Povećana učestalost PH tip 1 je zabilježena u Tunisu, Kuvajtu, u Arapa i u Druze manjine u Izraelu te u Iranu što se može objasniti visokom učestalošću konsangviniteta u tim populacijama. Približno 10% zatajenja bubrega u dječjoj dobi na Kuvajtu i 13.5% u Tunisu je uzrokovano primarnom hiperoksalurijom tip 1 (Harambat et al. 2011.).

Podaci o učestalosti tip 2 PH su nepouzdani i općenito se smatra vrlo rijetkom. Procjenjuje se da je tip 3 primarne hiperoksalurije odgovoran za oko 5% slučajeva ove bolesti (Belostotsky et al. 2010.).

6.2. Etiologija

Primarne hiperoksalurije su prirođene greške metabolizma glioksilata i oksalata. Tip 1 PH je uzrokovan defektom u jetrenom peroksisomalnom enzimu alanin-glioksilat aminotransferazi. AGT katalizira konverziju glioksilata u glicin trasaminacijom u kojoj je alanin donor amino-skupine. AGT je piridoksin-fosfat ovisan enzim. Nedostatna funkcija AGT dovodi do difuzije glioksilata kroz membranu peroksisoma u citosol. Citosolna laktat dehidrogenaza pretvara suvišni glioksilat u oksalat. Dio suvišnog glioksilata citosolni enzim GRHPR pretvara u glikolat čija je povećana ekskrecija donekle karakteristična za ovu bolest. Kao rezultat značajno su povišene urinarne ekskrecije glikolata i oksalata u oboljelih pojedinaca. Kako se glioksilat

pretjerano pretvara u oksalat, suvišni oksalat s kalcijem tvori netopljive soli koje se akumuliraju u bubregu te drugim organima i tkivima (Danpure 2011.).

AGT katalizira i transaminaciju piruvata u alanin gdje je serin donor amino-skupine. Deficijencija te reakcije nema očitih kliničkih posljedica u PH tip 1.

Kako je klinička heterogenost karakteristična za ovu bolest, tako je i aktivnost enzima vrlo različita u pojedinih bolesnika. Oko polovice (50-70%) pacijenata nema enzimski aktivne ili imunoreaktivne AGT, dok druga polovica (30-50%) ima 2-48% katalitičke aktivnosti AGT (Harambat et al. 2011.). Izuzevši nedostatak AGT, peroksisomi oboljelih pojedinaca su posve normalni.

Bolest je monogenski nasljedna. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Uzrokovana je mutacijom gena koji kodira alanin-glioksilat aminotransferazu (AGXT) na dugom kraku drugog kromosoma (2q36-q37). Gen uključuje 11 egzona te kodira polipeptid od 392 aminokiseline. Dvije važne alelne varijacije su identificirane u europskoj i sjevernoameričkoj populaciji, nazvane *major* i *minor* varijanta. Prva je u populacijama prisutna u 80-85% stanovnika, druga u 15-20% (Danpure 2011.). Najvažnija za razvoj bolesti razlika između varijanti je prisutnost Pro11Leu supstitucije u minor varijante. Barem 178 različitih mutacija koje uzrokuju tip 1 PH je do sada opisano (Rumsby: Primary hyperoxaluria mutation database). Većina mutacija su privatne odnosno specifične za pojedinu obitelj. Najčešće do sada otkrivene mutacije jesu substitucije aminokiselina Gly170Arg i Ile244Thr koje su odgovorne za 30%, odnosno 9% oboljenja. Česta je i mala insercija koja uzrokuje pomak okvira čitanja (33-34 insC) odgovorna za 12% oboljenja (Danpure 2011.). Minor varijanta je puno češće prisutna u oboljelih od PH tip 1 (50%) nego u zdravoj populaciji. Valja naglasiti da se ovi podaci odnose na europsku i sjevernoameričku populaciju te stoga ne vrijede za svjetsku populaciju. Tako se pokazalo da je najčešća mutacija na Kanarskom otočju i u sjevernoj Africi Ile244Thr substitucija (Harambat et al. 2011.).

Zanimljivo je kako je većina polimorfizama u drugim genima neutralna, dok polimorfizam Pro11Leu u PH tip 1 itekako utječe na osobine AGT. On pojačava djelovanje drugih mutacija u genu, ali i sam ima efekt mutacije. On ometa dimerizaciju AGT te smanjuje njenu katalitičku aktivnost. Ako se eksprimira homozigotno on preusmjerava 5-10% AGT od peroksisoma prema mitohondrijima što se naziva *mistargeting*. Homozigoti za Gly170Arg nemaju gotovo nikakvih promjena u strukturi AGT. No mutacija sinergistički djeluje s Pro11Leu te inhibira dimerizaciju te uzrokuje *mistargeting*. Takvi pacijenti imaju 10-30% normalne katalitičke aktivnosti AGT, ali ona je u mitohondriju te stoga ne može djelovati na svoj supstrat koji je u peroksisomu i citosolu (Danpure 2011.).

Iako je veza između genotipa i enzimskog fenotipa u PH tip 1 često jasna, to se ne može reći za vezu između genotipa i kliničkog fenotipa. Pacijenti s identičnim mutacijama mogu imati posve različit tijek bolesti (Frishberg et al. 2005.). Postoji pozitivna korelacija između Gly170Arg mutacije i blažeg tijeka bolesti u usporedbi s drugim mutacijama. U retrospektivnoj kohortnoj studiji Harambat et al. su 2010. godine pronašli da pacijenti s Gly170Arg mutacijom AGXT gena imaju bolju prognozu i da je ta mutacija najčešća (Harambat et al. 2010.). Krajnji stadij bubrežnog zatajenja u bolesnika s ovom mutacijom nastupao je u prosjeku s 47 godina starosti, dok je u oboljelih s drugim mutacijama nastupao u prosjeku s 21 godinom. Ipak, to može biti uzrokovano time što ovi pacijenti dobro odgovaraju na terapiju piridoksinom. Pretpostavlja se da na klinički fenotip PH tip 1 utječu i okolišni čimbenici uz genetske, iako je ovo jasno monogenska bolest.

PH tip 2 je autosomno recesivno nasljedna bolest. Uzrokovana je mutacijom u genu za glioksilat reduktazu - hidroksipiruvat reduktazu (GRHPR) na kromosomu 9p13. Gen se sastoji od 9 egzona te kodira za polipeptid od 328 aminokiselina. GRHPR je uglavnom citosolni enzim, a manje količine enzima se nalaze u mitohondrijima. Iako je najviše eksprimiran u jetri, GRHPR je ubikvitaran enzim. Enzim katalizira redukciju glioksilata u glikolat koristeći NADPH ili NADH. U nedostatku enzima, glioksilat se pomoću LDH pretvara u oksalat. GRHPR katalizira i redukciju hidroksipiruvata u D-glicerat. Nedostatak ove reakcije nema patoloških posljedica, ali

je posljedično povećana sinteza L-glicerata koji nastaje redukcijom hidroksipiruvata pomoću LDH. Zbog toga je u ovih bolesnika povećana ekskrecija oksalata i L-glicerata (Danpure 2011., Harambat 2011.).

Opisano je 43 mutacije GRPHR gena (Rumsby: Primary hyperoxaluria mutation database). Relativno česte među njima su c.103delG i c.403_405+2delAAGT. Prva se gotovo isključivo pojavljuje u pripadnika bijele rase, a druga u azijskim populacijama (Creegen et al. 2003.).

Tip 3 PH je autosomno recesivno nasljedna bolest. Uzrokovana je mutacijom u HOGA1 genu (ranije DHSPL gen) koji je lociran na kromosomu 10q24.2. HOGA1 kodira mitohondrijski protein od 327 aminokiselina (Beck et al. 2013.). Enzim je eksprimiran u jetri i bubrezima, katalizira zadnji korak mitohondrijskog metabolizma hidroksiprolina, iz 4-hidroksi-2-oksoglutarata u glioksilat i piruvat. Nedavno je opisano 29 mutacija koje uzrokuju bolest u HOGA1 genu (Belostotsky et al. 2010., Beck et al. 2013., Rumsby: Primary hyperoxaluria mutation database). Zbog mutacija u genu za enzim dolazi do veće aktivnosti enzima 4-hidroksi-2-oksoglutarat aldolaze i povećane produkcije oksalata, čiji je prekursor glioksilat. Ipak mutacije koje aktiviraju enzim su neuobičajene za autosomno recesivno nasljednu bolest. S obzirom na to molekularni mehanizmi i patogeneza ovog tipa ostaju zasad nepoznati. Neke dokazane mutacije u nekih bolesnika inaktiviraju enzim (Beck et al. 2013.). Pretpostavlja se da se onda bez funkcionalnog enzima nakuplja 4-hidroksi-2-oksoglutarat u mitohondriju te on difundira u citosol gdje ga nespecifična piruvat aldolaza pretvara u glioksilat. Glioksilat koji je onda prisutan u citosolu ubrzo oksidira u oksalat pomoću laktat dehidrogenaze što uzrokuje hiperoksaluriju.

Kako je glavni put odstranjivanja oksalata iz tijela ekskrecija urinom, u sva tri tipa bolesti, depozicija teško topljive soli kalcijevog oksalata događa se kao urolitijaza u cijelom mokraćnom sustavu ili kao nafrokalcinoza s intersticijskim depozitima u bubregu.

6.3. Kliničke značajke

Zbog jako visoke koncentracije oksalata u urinu, urin postaje prezasićen za kalcijev oksalat što rezultira formiranjem kristala unutar tubularnog lumena. Zbog toga se svi tipovi bolesti manifestiraju teškom, rekurentnom urolitijazom i/ili nefrokalcinozom. Progresivna upala bubrežnog parenhima i intersticijska fibroza uzrokovane nefrokalcinozom i urolitijazom dovode do bubrežnog zatajenja. Najbolje su opisani simptomi i tijek bolesti u pacijenata s tip 1 PH.

Kod tip 1 PH su početak i tijek bolesti izrazito varijabilni, čak i u istoj obitelji u osoba s istim mutacijama. Inicijalni simptomi se pojavljuju u prosjeku s 4 do 7 godina u Europi i s 13 godina u Japanu. Ipak, početni simptomi se mogu pojaviti već nakon rođenja, ali i u šestom desetljeću (Miliner et al. 1998.). U literaturi se uobičajeno opisuju infantilni, juvenilni i adultni oblik bolesti te posebno se opisuje povratak bolesti u transplantiranom bubregu. Posebna kategorija su presimptomatski pojedinci s dokazanom bolesti zbog genetskog testiranja u obitelji.

U infantilnom obliku rano se razvija nefrokalcinoza i bubrežno zatajenje. U 19% oboljelih se dijagnoza postavi do šestog mjeseca života. Oni se prezentiraju s nefrokalcinozom u 91% slučajeva, nenapredovanjem u 22%, nefrolitijazom u 21%, urinarnom infekcijom u 21% i uremijom u 14% slučajeva. 50% takvih bolesnika pri postavljanju dijagnoze već imaju razvijen krajnji stadij bubrežnog zatajenja te 80% ga razvije do 3 godine (Cochat 1999.).

Oko 54% oboljelih se prezentira u kasnom djetinjstvu i adolescenciji. Najčešće se prezentiraju nefrolitijazom, a mogući su i hematurija, dizurija te urinarne infekcije (Watts 1998.,Miliner 2005.).

Ostali se otkriju u odrasloj dobi zbog rekurentnih urinarnih kamenaca. Često je njihova dijagnoza zakašnjela. Često imaju nešto niže vrijednosti oksalata u mokraći od onih tipičnih za primarnu hiperoksaluriju (Watts 1998.). Ponekad se prezentiraju akutnim bubrežnim zatajenjem koje je nastalo kao posljedica urinarnih kamenaca te obostrane opstrukcije bubrega ili uretera.

Prirodni tijek bolesti se sastoji od opadanja funkcije bubrega, što je uzrokovano progresivnom nefrolitijazom ili nefrokalcinozom te od eventualne sistemske oksaloze i sigurne smrti od

zatajenja bubrega ili komplikacija oksaloze. Nefrokalcinoza može biti medularna ili kortikalna. Na ultrazvučnom prikazu bubrežni parenhim je značajno hiperehogen s prisutnom akustičkom sjenom te slabom diferencijacijom između korteksa i medule (Sikora et al. 2009.). U prosjeku se krajnji stadij zatajenja bubrega razvije između 25 i 40 godina (Lieske et al. 2005.).

Kako dolazi do opadanja funkcije bubrega dolazi do razvoja sistemske oksaloze. Oksaloza nastaje kada je glomerularna filtracija ispod 25ml/min/1.73m2 te se izlučivanje oksalata značajno smanji. Razina oksalata u plazmi dolazi do kritične točke prezasićenosti od 30μmol/L. Dolazi do depozicije oksalata u svim organima i tkivima osim jetre. Najčešće su zahvaćeni bubrezi, retina, miokard i koštana srž.

Kost je najveće skladište suviška oksalata u tijelu. Količina oksalata u kostima zdravih ljudi je zanemariva. Depozicije oksalata u kosti se na rentgenskim snimkama tipično prepoznaju kao guste metafizealne pruge, cistične promjene, deformiteti, subperiostalne resorpcije, zamagljen trabekularni uzorak, difuzna demineralizacija. Najranije uočljive promjene su fine transverzalne linije povišene gustoće na mjestima rasta kosti (Sikora et al. 2009.). Na histološkom preparatu kosti oboljelih uočljivi su intraosealni tofi kalcijevog oksalata i granulomi koji zamjenjuju koštanu srž. Depozicije dovode do boli, eritropoetin-rezistentne anemije i spontanih fraktura. (Cochat et al. 2006.) To stanje se naziva oksalatnom osteopatijom. Oksalatna osteopatija u nekim slučajevima može dovesti do brže koštane maturacije te stoga do smanjenog finalnog rasta (Baccheta et al. 2010.). Promjene na kostima su djelom uvjetovane i renalnom osteodistrofijom, hiperparatireoidizmom i upalnim granulomatoznim odgovorom na kristale kalcijeva oksalata (Benhamou et al. 1987.) Za procjenu skladištenja oksalata u kosti mogu se koristiti mjerenje gustoće koštane mase ili biopsija kosti.

Zglobovi također mogu biti oštećeni sa sinovitisom, hondrokalcinozom i depozitima oksalata. Obično je prisutan simetrični poliartritis ili oligoartritis sa zahvaćanjem metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova (Reginato, Kurnik 1989.). Atritis se može pojaviti i u koljenu, laktu i prvom metatarzalnom zglobu.

Oksalat se odlaže u mediju arterija uzrokujući ishemiju i gangrene. Coltart i Hudson su 1971. godine prikazali slučaj djevojčice sa sistemnom oksalozom u koje su depozicije oksalata u provodni sustav srca izazvale fatalni srčani blok (Coltart, Hudson 1971.). Ipak u retrospektivnoj studiji iz 2010. godine koju su proveli Mookadam et al. prosječna dob kardijalnih manifestacija u oboljelih od tip 1 PH bila je 40 godina (Mookadam et al. 2010.). Najčešći simptomi su bili dispneja, bolovi u prsima, palpitacije i sinkopa. Kod pacijenata su nađeni povećana masa lijevog ventrikula, dijastolička disfunkcija, uvećanje lijevog atrija, povećana debljina stijenki srca te abnormalnosti ritma. Ovi nalazi se mogu objasniti depozitima kalcijevog oksalata u kardijalno tkivo (Mookadam et al. 2010.). Kardijalne manifestacije su korelirale s razinom oksalata u plazmi. Poseban oblik oksaloze je aterosklerotska oksaloza. Dolazi do odlaganja oksalata u aterosklerotske plakove u krvnim žilama i u odsutstvu bubrežnog zatajenja (Fishbein et al. 2008.). U sljedećoj tablici su navedene druge moguće manifestacije primarne hiperoksalurije i sistemne oksaloze.

\

Tablica 4. Simptomi i patološki nalazi u PH tip 1 i sistemnoj oksalozi

Tkivo	Simptomi i patološki nalazi
Bubreg i urinarni trakt	Urolitijaza
	Nefrokalcinoza
	Zatajenje bubrega
	Hematurija
	Pijelonefritis
	Hidronefroza
Kost	Bol u kostima
	Frakture
	Osteoskleroza
Oko	Retinopatija
	Optička neuropatija
Zubi, usta i povezane strukture	Resorpcija korijena zuba
	Mobilnost zuba
	Bol
Živci	Periferna neuropatija
Mozak i ovojnice	Depoziti u moždanom tkivu
Srce	Blokovi
	Miokarditis
	Kardioembolije
Duboka vaskulatura	Vazospazam
Periferna vaskulatura i koža	Livedo reticularis
	Periferne gangrene
	Calcinosis cutis metastatica
Koštana srž	Pancitopenija
	Hepatosplenomegalija
Hrskavica, ligamenti i sinovija	Artropatija
Drugo	Hipotireoidizam
	Kalcifikacije jetrenih krvnih žila

Bez terapije prognoza oboljelih od PH tip 1 je jako loša. Latta i Brodehl su promatrali 330 pacijenata s PH tip 1 te 50% njih razvilo je krajnji stadij bubrežne insuficijencije do 15. godine i 80% njih razvilo ga je do trećeg desetljeća (Latta, Brodehl 1990.).

Kod tip 2 PH bolest tipično nastupa u djetinjstvu, iako se dijagnoza često postavi u odrasloj dobi (Rumsby et al. 2001.). Prezentirajući simptomi obično su hematurija, renalne kolike, opstrukcija ili infekcija urinarnog trakta. Nefrokalcinoza je puno rjeđi nalaz nego u tip 1 PH. Bolest može progredirati do krajnjeg stadija bubrežnog zatajenja, ali to se događa rjeđe i kasnije s obzirom na tip 1 PH (Miliner et al. 2001.). U 50% oboljelih se zatajenje bubrega razvije do 25. godine (Leumann, Hoppe 2001.). Bolest se smatra blažom te ima bolju dugoročnu prognozu od tipa 1 PH. Oksaloza se ne pojavljuje u dječjoj dobi.

Kod tip 3 PH bolest obično nastupa u ranom djetinjstvu , uglavnom od osmog mjeseca do druge godine života. Glavne manifestacije su rekurentna urolitijaza i infekcije mokraćnog sustava. Medularna ili difuzna nefrokalcinoza nisu uobičajene u ovom obliku bolesti. Nije dosada opisano bubrežno zatajenje uzrokovano ovom bolešću (Hoppe 2012.). Smatra se da ovaj tip ima samolimitirajući tijek te da zbog toga nema puno bolesnika s dijagnozom tip 3 PH u odrasloj dobi (Beck et al 2013.). Nepoznato je zašto bolest ne napreduje nakon dječje dobi unatoč povišenim vrijednostima oksalata u urinu koje perzistiraju.

6.4. Dijagnostika

Klinička dijagnoza se u primarnih hiperoksalurija postavlja na temelju glavnih obilježja. Ta obilježja su prezentacija u djetinjstvu, rekurentna urolitijaza i/ ili nefrokalcinoza u kombinaciji s laboratorijski pronađenom masivno povišenom ekskrecijom oksalata u urinu u odsutnosti drugih uzroka.

Na primarnu hiperoksaluriju treba posumnjati u djeteta koje ima učestale recidive nefrolitijaze, kada se na ultrazvučnom nalazu bubrega nalaze multipli i bilateralni konkrementi, kada je

prisutna nefrokalcinoza, zatajenje bubrega s podacima o urolitijazi u anamnezi te kada se ekstrahirani kamenci sastoje od čistog kalcijevog oksalat monohidrata. I izgled kamenaca može upućivati na PH, jer su kamenci tipično bjelkasti ili blijedo žuti i imaju jasnu kristalnu strukturu, što se ne vidi u hiperoksalurijama drugih uzroka (Daudon et al. 2008.). Na PH treba posumnjati i u novorođenčeta ili dojenčeta koje ima zastoj u razvoju. PH je često povezana s metaboličkom acidozom i anemijom u nalazima krvi.

Vrlo je bitno ispitati obiteljsku anamnezu te napraviti obiteljsko stablo. To često ipak ne će biti od pomoći s obzirom na to da su ovo autosomno recesivni poremećaji.

Vrijednosti oksalata u urinu su jako varijabilne u svim tipovima PH. Ipak najveće vrijednosti se obično pronalaze u tip 1 PH, a najmanje u tip 3 PH. Uvijek treba posumnjati na primarnu hiperoksaluriju u djece s ekskrecijom oksalata većom od 1 mmol/1.73m2/24h. Vrijednosti oksalata mogu dosizati i 8 mmol/1.73m²/24h. Laboratorijske pretrage urina koji se koriste su omjer oksalata i kreatinina u slučajnom uzorku urina, koncentracija glikolične kiseline i L-glicerata. Treba biti oprezan jer zdrava novorođenčad i mala djeca mogu izlučivati 3 do 5 puta više oksalata od odraslih. U tip 1 PH 66 % bolesnika ima povišene vrijednosti glikolične kiseline u urinu (Miliner et al. 2005.). Vrijednosti glikolične kiseline u urinu indikativne za PH tip 1 su iznad 0.5 mmol/1.73m²/24h. U tipa 2 PH u većine oboljelih je prisutna povećana koncentracija L-glicerata u urinu, ali ipak prijavljene su neke iznimke (Rumsby et al. 2001.). Vrijednosti L-glicerata u urinu indikativne za PH tip 2 su iznad 5 µmol/1.73m²/24h. Zbog varijabilnosti nalaza među bolesnicima ove vrijednosti u urinu nam sugeriraju dijagnozu, ali je ne potvrđuju. K tome, u krajnim stadijima bubrežnog zatajenja izlučivanje oksalata, glikolične kiseline i L-glicerata se jako smanji. Prisutnost ili odsutnost hiperglikolične acidurije ili hiper-L-glicerične acidurije nema patoloških konsekvenci. Razine urinarnog kalcija su uobičajeno niske u tipu 1 i tipu 2 primarne hiperoksaluruje. U tipu 3 PH razine kalcija u urinu su varijabilne te mogu biti značajno povišene (Hoppe 2012., Beck et al. 2013.). U plazmi treba provjeriti koncentraciju oksalata tek kada je nastupio treći stadij bubrežnog zatajenja (GFR 30-45ml/min). Normalne vrijednosti oksalata u plazmi su od 0.5 do 7.5 µmol/l, ovisno o metodi. Obično je koncentracija oksalata u krvi oboljelih

od primarne hiperoksalurije 2 do 5 puta iznad normalnih vrijednosti. U pojedinaca s dobrom funkcijom bubrega, koncentracija oksalata u plazmi može biti tek neznatno povišena ili posve normalna. Povišenje koncentracije oksalata u plazmi dobro korelira s opadanjem glomerularne filtracije.

Za dijagnozu PH indikativni su nalazi kalcij oksalatnih kristala u bioptičkom materijalu bubrega ili kosti te nalaz kristalne retinopatije na pregledu fundusa.

Drugi korak nakon klinički postavljene sumnje na PH je obično bila provjera aktivnosti enzima čiju manjkavu aktivnost očekujemo. Za tu pretragu kod PH tip 1 potrebna je biopsija jetre te se pretraga obavlja u referentnim laboratorijima. Mjeri se enzimatska aktivnost i imunoreaktivnost AGT. 50-70% pacijenata nema katalitičke aktivnosti AGT, dok oko 30-50% ima određenu rezidualnu aktivnost AGT. Analiza aktivnosti GRHPR može se raditi iz bioptičkog materijala jetre, ali i iz leukocita periferne krvi. Zasada nema enzimatskog testa koji bi pomogao u dijagnostici tipa 3 PH, iako je opisana povećana razina HOGA u jetri bolesnika (Riedel et al. 2012.).

Druga opcija, danas opće prihvaćena je genetsko testiranje koje se može koristiti i u prenatalnoj dijagnostici. To se provodi uz pomoć PCR metode iz krvi oboljelih. Uglavnom se koristi sekvenciranje čitavog gena, egzon-specifično sekvenciranje ili detektiranje specifičnih delecija ili duplikacija. Razumno je prvo provesti testiranje na tip 1 PH s obzirom na to da je to najčešći oblik. Nedostatak genetskog testiranja je da se ne mogu otkriti neke mutacije, ponajviše one smještene u promotorskoj ili regulatornoj regiji ili se može raditi o da sada nepoznatoj, privatnoj mutaciji. U tim slučajevima biopsija jetre s analizom razine aktivnosti AGT i GPHPR je razumna pretraga. Prenatalna dijagnoza PH1 je prvi puta uspješno postavljena osamdesetih godina prošlog stoljeća pomoću analize aktivnosti AGT u bioptičkom materijalu jetre fetusa u drugom tromjesečju. Danas se prenatalna dijagnoza ovih bolesti temelji na analizi DNA u prvom tromjesečju iz bioptata korionskih resica ili stanica dobivenih amniocentezom. (Danpure 2011., Cochat 2013.).

Kada se postavi dijagnoza bolesti potrebno je procijeniti opterećenje oksalatom u bolesnika. Za tu potrebu treba napraviti rendgenogram kostura, oftalmološku evaluaciju, funkcionalne testove štitnjače, EKG, koncentraciju hemoglobina u krvi i fizikalni pregled za procjenu arterijske insuficijencije.

6.5. Terapija

Cilj u terapiji ovih bolesnika je smanjiti produkciju oksalata i povećati topljivost kalcijevog oksalata u urinu. Ako se dovoljno rano započne s terapijom dugoročni ishod pacijenata se može značajno poboljšati.

Kod svih tipova PH moraju se primjenjivati opće mjere za smanjenje hiperoksalurije te za smanjenje saturacije urina. Te mjere su povećan unos tekućine (više od 2.5 L/m2/dan), natrijev ili kalijev citrat (100-150 mg/kg na dan) ili ortofosfat (20-60 mg/kg na dan per os), smanjen unos vitamina C te suplementacija kalcijem (Leumann, Hoppe 2001.). Vrlo je bitno pratiti unos tekućine, te pri eventualnim pojačanim gubicima (proljev, povraćanje) potrebna je intravenska nadoknada tekućine. Mehanizam djelovanja ortofosfata se temelji na povećanju koncentracije pirofosfata koji inhibira kristalizaciju kalcijevog oksalata (Miliner et al. 1994.). Ne bi ga trebali koristiti pacijenti s renalnom insuficijencijom. Citratne soli se primjenjuju zato što inhibiraju nukleaciju i rast kalcij oksalatnih kamenaca. Magnezij je također inhibitor kristalizacije te se mogu primjenjivati soli poput magnezijevog oksida. Restrikcija u prehrambenom unosu kalcija se često preporučuje bolesnicima s urolitijazom stoga treba biti na oprezu jer pogoršava hiperoksaluriju. Naime, kalcijeve soli oksalata u crijevima se ne apsorbiraju, pa pri većem unosu kalcija smanjuje se apsorpcija oksalata.

Jedna trećina oboljelih od tip 1 PH uspješno reagira na terapiju farmakološkim dozama piridoksina (2.5-20 mg/kg/dan) (Miliner et al.1994., Toussant 1998.). Pokus odgovora na piridoksin bi se trebao provesti u svih bolesnika tako da se započne s primjenom 5 mg/kg

tjelesne mase na dan, a zatim se doza povećava mjesečno za 5 mg do 20 mg/kg na dan. Ako je redukcija urinarne ekskrecije oksalata prisutna te ako je veća od 30%, nastavlja se s nižom dozom (5-10 mg/kg na dan). Pozitivan odgovor na terapiju piridoksinom povezan je s Gly170Arg i Phe152Ile mutacijama koje su povezane s prisutnom rezidualnom aktivnosti enzima. Ako nema odgovora na terapiju unutar šest mjeseci, primjenu piridoksina valja obustaviti. Vrlo visoke doze piridoksina ne valja davati zbog rizika od periferne neuropatije. U tipovima 2 i 3 PH nije primijećen odgovor na terapiju piridoksinom.

U urološkoj terapiji kamenaca treba izbjegavati otvorene i perkutane zahvate jer dovode do daljnjeg ozljeđivanja bubrežnog parenhima i pogoršanja funkcije. Za neke pacijente može biti odgovarajuća terapija ekstrakorporalnom litotripsijom (ESWL), ali ona nije pogodna za pacijente s nefrokalcinozom. Preferirane metode su minimalno invazivne metode poput ureteroskopske laserske litotripsije s perkutanim odstranjenjem kamenca (Pais, Assimos 2005.).

U slučaju zatajenja bubrega, čekanje na transplantaciju mora biti što je moguće kraće jer nijedan oblik dijalize ne može pratiti ritam endogene produkcije oksalata. Ukoliko nije moguća transplantacija, dijaliza ne bi trebala trajati duže od šest mjeseci. Indikacije za dijalizu u PH su: čekanje na potvrdu dijagnoze, mala djeca s infantilnom oksalozom koja čekaju transplantaciju, priprema za transplantaciju bubrega, prije ili poslije transplantacije jetre, nakon kombinirane transplantacije jetre i bubrega, u zemljama u razvoju. Izolirana transplantacija bubrega je razumna samo u bolesnika s tipom 1 PH koji u potpunosti odgovaraju na terapiju piridoksinom te možda u onih starijih od 50 godina (Leumann, Hoppe 2001., Cochat, Rumsby 2013..) Ta metoda ne ispravlja bazičnu jetrenu enzimsku abnormalnost u ovoj bolesti te se bolest vraća unatoč transplantiranom bubregu.

U bolesnika s tip 2 PH transplantacija bubrega je razumna opcija kada dođe do zatajenja bubrega. S obzirom na to da je GPHPR ubikvitaran enzim, transplantacija jetre nije od velike koristi, a nakon transplantacije bubrega bolest će se vjerojatno vratiti. U bolesnika s tip 3 PH transplantacija se dosada nije pokazala potrebnom jer nije zabilježeno zatajenje bubrega u tom obliku bolesti.

Transplantacija jetre u PH tip 1 služi kao terapija zamjene enzima (ERT). Može je se promatrati i kao gensku terapiju, jer AGT u novoj jetri ima vrijeme poluraspada od 1 do 3 dana, a nova jetra donosi oboljelom potreban AGXT gen koji će nastaviti producirati normalnu AGT. Transplantirana jetra može osigurati tijelu potrebne količine AGT u ispravnoj stanici (hepatocit) i na ispravnoj subcelularnoj lokaciji (peroksisom). Metoda idealna za sve oboljele, osim možda djece s infantilnom sistemskom oksalozom, je kombinirana transplantacija bubrega i jetre. Potrebna je totalna hepatektomija primatelja prije transplantacije. Auksilijarna transplantacija ne dolazi u obzir jer bi jetra oboljelog nastavila proizvoditi ogromne količine oksalata. Prva uspješna kombinirana transplantacija u bolesnika s PH tip 1 bila je izvedena 1984. godine. U različitim studijama petogodišnje preživljenje transplantiranih organa bilo je oko 70%, a pacijenata oko 80%. Loši prognostički faktori nakon transplantacije su prisutnost sistemne oksaloze, rana dob (<5g), i više od 2 godine liječenja dijalizom u anamnezi. Dodatna hemodijaliza ili hemofiltracija nakon transplantacije potrebna je samo u slučaju neadekvatne funkcije transplantiranog bubrega (Hoppe, Leumann 2004.).

Preemptivna transplantacija samo jetre može se razmatrati u bolesnika s razmjerno dobrom funkcijom bubrega. Takav kirurški oblik liječenja se onda može smatrati terapijom supstitucije enzima (ERT). Mora se izvesti dok je bubrežna funkcija još primjerena (GFR>40ml/min). Ipak, mnogo je problema vezanih uz taj zahvat poput komplikacija operacije, nedostatka organa, odbacivanja transplantata, a uz to ne možemo sa sigurnošću tvrditi ne bi li možda pacijent bez zahvata živio sasvim zadovoljavajući barem neko vrijeme. (Leumann, Hoppe 2004.)

Razmatrane su i neke nove mogućnosti terapije PH. Primjena oksalat razgrađujuće bakterije Oxalobacter formigenes čini se razumnom terapijom iako su noviji klinički pokusi pokazali razočaravajuće rezultate. (Hoppe et al. 2011.) Na životinjskim modelima bolesti uspješno je izvedena repopulacija jetre zdravim hepatocitima (Jiang et al. 2008.). Razmatra se i genska terapija s transferom gena, ali nije još riješen problem induciranja adekvatne ekspresije.

7. SEKUNDARNA HIPEROKSALURIJA

Kao sekundarne hiperoksalurije se opisuju enterička i prehrambena hiperoksalurija. Oba stanja su relativno rijetki uzroci urolitijaze u djece i vezani su uz određena stanja i bolesti. Kao poseban oblik se ističe idiopatska hiperoksalurija koja ima kao što joj ime govori nepoznat uzrok. Ipak, pretpostavlja se da je povezana s prehranom, funkcijom gastrointestinalnog sustava ili nasljednim čimbenicima. Kao posebni oblici se ističu i otrovanje etilen glikolom, otrovanja nekim biljkama te nedostatak oksalat razgrađujuće bakterije Oxalobacter formigenes. Ova stanja možemo uvjetno za potrebe ovog pregleda svrstati u prehrambenu hiperoksaluriju.

7.1. Enterička hiperoksalurija

Enterička hiperoksalurija nastaje zbog hiperapsorpcije oksalata u crijevu. To se događa u različitim stanjima poput teških kroničnih crijevnih bolesti koje su obilježene malapsorpcijom masti. Obuhvaća oko 5% pacijenata s metabolički uzrokovanim kamencima mokraćnog sustava (Assimos et al. 1997.). Vrijednosti oksalata u urinu su tipično visoke, 0.8-1 mmol/1.73m² na dan. Takvi pacijenti uz hiperoksaluriju tipično imaju mali volumen urina i smanjenu ekskreciju kalcija, magnezija i citrata (Shah et al. 2007.). Enterička hiperoksalurija nastaje kod različitih funkcionalnih i anatomskih poremećaja tankog crijeva: pri resekciji ileuma, celijakiji, insuficijenciji pankreasa, bypass-operaciji tankog crijeva, upalnim bolestima crijeva.

Tablica 5. Bolesti i stanja koji uzrokuju enteričku hiperoksaluriju

Bolesti sa zahvaćanjem sluznice crijeva	Chronova bolest
	Ulcerozni kolitis
	Celijakija
Kirurške intervencije	Jejunoilealni bypass
	Resekcija ileuma
	Druge ekstenzivne resekcije tankog crijeva
Drugi uzroci malapsorpcije i steatoreje	Insuficijencija pankreasa
	Resekcija pankreasa
	Bilijarna opstrukcija
	Eksterna bilijarna drenaža
	Cistična fibroza
	Prerastanje bakterijama
	Sindrom slijepe vijuge

Veličina apsorpcije oksalata ovisi o crijevnom sadržaju kalcija, magnezija, masnih i žučnih kiselina. Blaža hiperoksalurija može nastati pri apsorptivnoj hiperkalciuriji te pri izrazito smanjenom unosu kalcija hranom zbog neravnoteže kalcija i oksalata u crijevu koja ostavlja više slobodnog oksalata raspoloživog za apsorpciju.

Pokazano je da se glikolat biljnog porijekla unesen hranom u crijevima pretvara u oksalat, koji se dalje može razgraditi samo ako je u crijevu prisutna bakterija Oxalobacter formigenes. Mikrobni metabolizam može sudjelovati u razgradnji oko 1000 μmola oksalata na dan. Stoga isključenje većih dijelova crijeva iz funkcije uslijed upale ili resekcije ima za posljedicu smanjenu mikrobnu razgradnju oksalata. Ujedno je i pojačan dotok oksalata u kolon gdje se on i u normalnim okolnostima bolje apsorbira nego u tankom crijevu. Više studija su pokazale točnost ove postavke. Kleinschmidt et al. su našli da je u 885 slučajeva upalnih bolesti crijeva incidencija urolitijaze iznosila 7.5%, naspram 3.8% u zdrave muške populacije (Kleinschmidt et

al. 1994.). Jejunojejunalno premoštenje (bypass) je povezan s hiperoksalurijom u oko 60 % pacijenata, a incidencija bubrežnih kamenaca iznosi između 6 i 27% (Sutton et al. 1994.). Barilla et al. su našli da pacijenti s oboljenjima tankog crijeva apsorbiraju 35% oralne doze oksalata u usporedbi s 9% u kontrolne skupine (Barilla et al. 1978.).

Neresorbirane masne i/ili žučne kiseline u bolesnika s insuficijencijom pankreasa, celijakijom ili cirozom jetre vežu kalcij i magnezij u lumenu crijeva, stvarajući sapune, čime se gube divalentni kationi koji bi mogli vezati oksalat, te on postaje slobodan i raspoloživ za apsorpciju. Pored toga neresorbirane žučne kiseline izravno povećavaju permeabilnost kolona za oksalate i smanjuju broj bakterija Oxalobacter formigenes u crijevu. Našlo se da je incidencija hiperoksalurije paralelna sa stupnjem steatoreje i da se ne javlja ako je ekskrecija masti stolicom manja od 15 grama dnevno (Milošević 1997.). Dodatni čimbenici koji pospješuju nastanak urolitijaze u bolesnika s enteričkom hiperoksalurijom su mali volumen mokraće (zbog proljeva), smanjena količina citrata u mokraći (zbog acidoze i gubitka bikarbonata, kalcija i magnezija stolicom), manje magnezija u mokraći (gubitak stolicom) i vjerojatno smanjeni fosfati i sulfati. Uz dodatno povišenje prezasićenja mokraće s uratnom kiselinom i niski pH urina, lako može doći do kristalizacije kalcijevog oksalata.

Prevalencija rekurentne kalcij oksalatne urolitijaze je i do pet puta veća u bolesnika s Crohnovom bolesti u odnosu na zdravu populaciju. Rizik u oboljelih se povećava s resekcijama crijeva koje su često potrebne u Crohnovoj bolesti. Zbog dugog tijeka bolesti, pa konsekutivno zbog dugo prisutne hiperoksalurije u ovih bolesnika se ponekad razvija nefrokalcinoza, kronični intersticijski nefritis te kronično bubrežno zatajenje. Stoga su ovi pacijenti u opasnosti od sistemske oksaloze koja je inače karakteristična za primarne hiperoksalurije (Hueppelshaeuser et al. 2012.). Ipak, ako je bolest ispravno liječena apsorpcija oksalata može biti normalizirana te se sve komplikacije mogu spriječiti (Hylander et al. 1978.). U pedijatrijskoj populaciji je enterička hiperoksalurija rjeđa i blaža, što se može povezati s kraćim trajanjem uzročnih bolesti te s rjeđe poduzetim resekcijama (Hueppelshaeuser et al. 2012.).

Osnovni terapijski pristup bolesnicima s enteričkom hiperoksalurijom trebao bi biti usmjeren na njihovu osnovnu bolest. Enterička hiperoksalurija se liječi restrikcijom masti u prehrani, smanjenom unosu oksalata, visokim unosom tekućine, upotrebom kolestiramina. Za većinu pacijenata preporučljiva je konzumacija kalcijevih soli uz obroke. Preporučena doza je 250 mg kalcijevog citrata, jednu do dvije tablete tri puta na dan.

U pacijenata koji imaju normalnu ili povišenu kalciuriju ili konkomitantnu hipomagnezemiju preporučljivo je dio ili cijelu dozu kalcijevog citrata zamijeniti magnezijevim oksidom ili magnezijevim glukonatom. Za korekciju hipocitraturije može se primjenjivati kalijev citrat. Za pacijente koji imaju brz prolazak kroz gastrointestinalni trakt preporučljiv je tekući oblik kalijevog citrata.

Postoje studije koje potvrđuju da je u ovom obliku hiperoksalurije korisna primjena probiotika s Oxalobacter formigenes (Hoppe et al. 2005.).

Kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem razumna terapija može biti transplantacija bubrega uz strogo daljnje pridržavanje načela za smanjenje hiperoksalurije (Rifkin 2007.).

7.2. Prehrambena hiperoksalurija

Ovaj oblik hiperoksalurije nastaje pri pretjeranom unosu oksalata hranom. Smatra se da je ovaj oblik hiperoksalurije rijedak (npr. otrovanje rabarbarom). Vrijednosti hiperoksalurije koja nastaje pri ovom tipu su uglavnom karakteristične za umjerenu hiperoksaluriju. Pokazano je da crijevna apsorpcija u zdravih osoba varira između 2% i 18% od ukupno unesene količine oksalata (Holmes et al. 1995.). Nešto viši postotak od 9 do 13% zamijećen je kada je oksalat u obliku natrijeve soli tj. u svom topljivom obliku. Najveći dio oksalata se izluči mokraćom između 1 i 8 sati nakon konzumacije, a preostali oksalat između 8 i 24 sata nakon uzimanja hrane bogate oksalatima. U praktične svrhe može se uzeti da se oksalat unesen putem hrane apsorbira i izluči unutar 24 sata u osoba s normalnom crijevnom funkcijom. Povišen unos

oksalata ili njegovih prekursora imati će dakle i u zdravih osoba za konačni učinak povećano izlučivanje oksalata urinom. Iako je uvriježeno mišljenje da egzogeni oksalat doprinosi do 20% ukupno izlučenom oksalatu, postoje studije koje nalaze da doprinosi i do 50%. (Holmes et al. 1995.).

Među prekursorima oksalata najvažnija je askorbinska kiselina. I do 50% endogene sinteze oksalata otpada na izravnu metaboličku konverziju askorbinske kiseline u oksalat. Stoga bi se moglo pretpostaviti da povećano uzimanje askorbinske kiseline može povećati količinu oksalata u mokraći. Ipak, unos megadoza od 5 do 10 grama na dan izaziva samo blagu hiperoksaluriju. Treba spomenuti mogućnost da u određenih pacijenata može postojati povišena pretvorba askorbata u oksalate, što bi znatno povećalo njihov rizik za kristalizaciju kalcijevog oksalata pri uzimanju većih količina vitamina C (Fituri et al. 1983., Traxer et al. 2000.).

I bizarni čimbenici iz hrane mogu predstavljati dodatan faktor rizika nastanka oksalatne urolitijaze. Postoji naime oksalurični učinak umjetnog zaslađivača ksilitola. Zamijećeno je da i glukoza i ksilitol povećavaju količinu kalcija, a ksilitol uz to i oksalata u urinu i to za oko 50% (Nguyen et al. 1993.).

Smanjenje unosa kalcija hranom može povećati apsorpciju oksalata u crijevu i time rizik nastanka kalcij oksalatne urolitijaze. Naime, oksalat unesen hranom teže se apsorbira ako je uzet zajedno s kalcijem. Stoga pri manjoj konzumaciji kalcija on se više apsorbira što ostavlja manje kalcija u lumenu crijeva sposobnog za vezivanje s oksalatima, koji se zatim pojačano apsorbiraju. Zato kad se u nekih bolesnika s urolitijazom i hiperoksalurijom liberalizira unos kalcija u hrani, dolazi do korekcije hiperoksalurije uz vrlo male promjene u izlučivanju kalcija mokraćom. Stoga se danas naglašava važnost uravnoteženog odnosa kalcija i oksalata u prehrani pacijenata s urolitijazom. To je posebno važno u ljetnim mjesecima kada su oksalati češće sadržani u sezonskoj hrani i kada je stvaranje vitamina D uslijed izlaganja Suncu povećano, a izlučivanje mokraće nerijetko smanjeno uslijed znojenja i slabijeg uzimanja tekućine, što povećava prezasićenost mokraće. Unos magnezija ima sličan učinak kao kalcij na apsorpciju oksalata.

Vrlo često pojavljivanje kalcij oksalatnih kamenaca u dječaka jugoistočne Azije, posebno sjevernog Tajlanda, uzrokovano je praksom zamjene majčinog mlijeka s pripravcima od riže (Oryza glutinosa) koja je bogata hidroksiprolinom, metaboličkim prekursorom oksalata (djevojčice se hrane mlijekom). Takva hrana smanjuje unos tekućine u djeteta, a time i volumen mokraće, povećava oksalate i smanjuje količinu fosfata u mokraći. Niska koncentracija fosfata pospješuje kristalizaciju kalcijevog oksalata i njegovu agregaciju. Kasnije se djeca hrane pretežito lisnatim povrćem s visokim sadržajem oksalata što također djeluje litogeno (Milošević 1997.).

Terapija prehrambene hiperoksalurije ima svoju osnovicu u smanjenom unosu oksalata. Daljnje mjere su povećan unos tekućine i suplementacija kalcijem.

Zabilježeno je i otrovanje oksalatom. Simptomi uključuju znakove lokalne iritacije i sistemske znakove. Opisani simptomi su bili osjećaj žarenja u ustima, ždrijelu i jednjaku, poteškoće s gutanjem, proljev, bradikardija, srčane aritmije, zatajenje srca i renalno zatajenje. U iznimnim slučajevima mogu nastupiti konvulzije i nesvjestica. Teška otrovanja su bila uzrokovana ingestijom sobne biljke Dieffenbachiae. Terapija akutnog otrovanja sastoji se od gastrične lavaže s otopinom kalcija i od stimulacije diureze s brzom hidracijom.

Iako ne spada u prehrambene hiperoksalurije valja spomenuti otrovanje etilen glikolom kao uzrok nastanku hiperoksalurije. Ovaj uobičajeni sastojak antifrizne tekućine često je odgovoran za slučajna i namjerna otrovanja. Sam kao takav nije toksičan, ali se metabolizira u jetri do glikolične kiseline, glioksilata i konačno do oksalata. Pri dovoljnim konzumiranim dozama može stoga izazvati tešku acidozu, hiperoksaluriju, akutno renalno zatajenje, hipokalcemiju i eventualno smrt (Stapenhorst et al. 2008.). Akutno jako povišene koncentracije oksalata u plazmi uzrokuju odlaganje kristala kalcijevog oksalata u različita tkiva, uključujući srce, mozak, pluća i posebice bubreg (Miliner 2005.).

Ovo otrovanje je potrebno što prije prepoznati te poduzeti sve moguće terapijske mjere. Potrebna je agresivna suportivna njega, upotreba specifičnih inhibitora alkoholne

dehidrogenaze poput etanola ili fomepizola te u nekih pacijenata hemodijaliza (Stapenhorst et al. 2008.).

8. IDIOPATSKA HIPEROKSALURIJA

Izlučivanje oksalata mokraćom u vrijednostima između 0.4 mmola i 0.6 mmola na 1.73 m^2 na dan naziva se umjerenom, idiopatskom ili *mild* hiperoksalurijom (Gill, Rose 1986.). Nalazi se u 15% do čak 50% pacijenata s idiopatskom urolitijazom te je najčešći tip hiperoksalurije (Rose 1988., Sutton 1994.). Pacijenti često imaju druge metaboličke abnormalnosti na koje također treba obratiti pozornost. Najčešći od njih je hiperkalciurija koja također predstavlja rizični čimbenik za urolitijazu.

Uzrok umjerene hiperoksalurije nije razjašnjen. Najčešće se pripisuje metaboličkim varijacijama kod pojedinaca koje uzrokuju preveliku produkciju oksalata ili hiperapsorpciju oksalata u gastrointestinalnom traktu. Kao mogući uzroci navode se primarna abnormalnost metabolizma oksalata blažeg oblika, nedostatak piridoksina (vitamin B6), defekt transporta oksalata u crijevu i/ili bubrežnim tubulima, smanjenje unosa kalcija hranom. Bolesnike s umjerenom hiperoksalurijom, čak i u odrasloj dobi treba pažljivo razmotriti ne radi li se o blažem obliku primarne hiperoksalurije, pogotovo tipu 3 primarne hiperoksalurije.

Nedostatak piridoksina dovodi do povećanog stvaranja oksalata. Razlog tomu je što je piridoksin kofaktor transaminacije glioksalata u glicin, pa kod njegovog pomanjkanja dolazi do nagomilavanja glioksalata koji je supstrat za sintezu oksalata. Uočeno je da u pacijenata s blagom metaboličkom hiperoksalurijom postoji oštećenje pretvaranja piridoksina u piridoksal -5-fosfat (Gill, Rose 1986.). Stoga farmakološke doze piridoksina mogu smanjiti, pa čak i normalizirati izlučivanje oksalata urinom u takvih bolesnika. Međutim, primjena piridoksina nije nađena korisnom u općoj populaciji bolesnika s idiopatskim bubrežnim kamencima.

Neka istraživanja upućuju na to da bi defekt membranskog transporta oksalata mogao biti odgovoran za umjerenu hiperoksaluriju. Baggio et al. su 1986. zamijetili defektnu izmjenu oksalata u eritrocitima pacijenata s idiopatskom urolitijazom u odnosu na zdrave ispitanike (Baggio et al. 1986.). Sugerirano je da bi mogao postojati nasljedni, autosomno dominantni defekt transporta oksalata. Takav bi defekt transporta oksalata uzrokovao povišenu apsorpciju oksalata u crijevu i/ili povišenu sekreciju i/ili smanjenu reapsorpciju oksalata u bubrežnim tubulima.

Moguće je da u nekih pojedinaca nedostatak bakterije Oxalobacter formigenes u crijevima mogao biti ključan za razvoj hiperoksalurije. Oxalobacter formigenes je crijevna, fakultativno anaerobna bakterija koja prirodno prerađuje oksalat (Alisson et al. 1985.). Vjerojatno zbog dugotrajne antibiotske terapije može nestati is gastrointestinalnog trakta te je onda moguća povećana apsorpcija oksalata. Oxalobacter formigenes je relativno otporna na peniciline, ali je osjetljiva na makrolide, fluorokinolone i tetracikline. Pacijentima koji imaju urinarne kamence te im je nestala prirodno prisutna Oxalobacter formigenes nađeno je i do 40% povećanje izlučivanja oksalata u odnosu na pacijente koji imaju normalnu intestinalnu floru. Bakterija obično kolonizira gastrointestinalni trakt čovjeka do treće godine života. Prisutna je u 70-80% odrasle populacije. Jednom izgubljena kolonizacija, teško se može obnoviti.

Dijetne modifikacije bi se prvo trebale razmotriti u terapiji. Pacijenti bi trebali izbjegavati hranu bogatu oksalatom. Vrlo je važan normalan unos kalcija, nikako smanjen jer to dovodi do povećanja hiperoksalurije. U onih koji ne žele ili ne mogu konzumirati mliječne proizvode treba se primjenjivati suplementacija kalcijem. U pacijenata s lošim odgovorom na dijetne mjere može se primjenjivati terapija piridoksinom. Iz nepoznatih razloga terapija piridoksinom je učinkovitija u žena nego u muškaraca.

Uporaba probiotika s Oxalobacter formigenes je pokazala razočaravajuće rezultate u kontroliranim kliničkim pokusima (Goldfarb et al. 2007., Siener et al 2013.).

9. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem svom mentoru, profesoru Danku Miloševiću na susretljivosti, pomoći i podršci koju mi je pružio.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, mami Galini i tati Željku, koja su mi uvijek bili najveća potpora. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene.

Posebnu zahvalu upućujem svom Mladenu koji je uvijek uz mene, ima razumijevanja za moje probleme i kada su puno manji od njegovih.

10. LITERATURA

1. Alisson MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG (1985) Oxalobacter formigenes gen.nov.sp.nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. Arch Microbiol. 141(1): 1-7
2. Assimos DG, Goodman HO, Holmes RP (1997) Hyperoxaluria: advances in medical therapy. Contemp Urol.9: 47-60
3. Bacchetta J, Fargue S, Boutroy S, Basmaison O, Vilayphiou N, Plotton I, Guebre-Egziabher F, Dohin B, Kohler R, Cochat P. (2010) Bone metabolism in oxalosis: a single-center study using new imaging techniques and biomarkers. Pediatr Nephrol. 25(6):1081-9.
4. Baggio B, Gambaro G, Marchini F, Cicerello E, Tenconi R, Clementi M, Borsatti A. (1986) An inheritable anomaly of red-cell oxalate transport in "primary" calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. N Engl J Med. 314(10):599-604.
5. Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CY (1978) Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Effect of calcium and magnesium. Am J Med. 64(4):579-85.
6. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, Sikora P, Mache C, Pohl M, Stahl M, Toenshoff B, Pape L, Fehrenbach H, Jacob DE, Grohe B, Wolf MT, Nürnberg G, Yigit G, Salido EC, Hoppe B. (2013) Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. Eur J Hum Genet. 21(2):162-72.
7. Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, Milliner DS, Becker-Cohen R, Rinat C, Monico CG, Feinstein (2010) Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am J Hum Genet. 87(3):392-9.
8. Benhamou CL, Bardin T, Tourlière D, Voisin L, Audran M, Edouard C, Lafage MH, Sebert JL, de Vernejoul MC, Wendling D, et al. (1991) Bone involvement in primary oxalosis. Study of 20 cases. Rev Rhum Mal Osteoartic.58(11):763-9.
9. Cochat P (1999) Primary hyperoxaluria type 1. Kidney int. 55: 2533-47
10. Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland MO. (2006) Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! Pediatr Nephrol. 21(8):1075-81
11. Cochat P, Rumsby G (2013) Primary hyperoxaluria. N Engl J Med 369(22): 2163
12. Coltart DJ, Hudson RE. (1971.) Primary oxalosis of the heart: a cause of heart block.Br Heart J.33(2):315-9.
13. Creegen DP, Williams EL, Hulton S, Rumsby G. (2003) Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2. Hum Mutat. 22(6):497.
14. Danpure CJ (2011) Oxalate Metabolism and the primary hyperoxalurias. U: Nagaraja Rao P, Preminger GM, Kavanagh JP: Urinary Tract stone disease. London;Springer 195-206
15. Daudon M, jungers P, Bazin D (2008) Peculiar morphology of stones in primary hyperoxaluria. N Engl J Med. 359:100-2
16. Fishbein GA, Micheletti RG, Currier JS, Singer E, Fishbein MC (2008) Atherosclerotic oxalosis in coronary arteries. Cardiovasc Pathol. 17(2):117-23.
17. Fituri N, Allawi N, Bentley M, Costello J. (1983) Urinary and plasma oxalate during ingestion of pure ascorbic acid: a re-evaluation. Eur Urol. 9(5):312-5.
18. Frishberg Y, Rinat C, Shalata A, Khatib I, Feinstein S, Becker-Cohen R, Weismann I, Wanders RJ, Rumsby G, Roels F, Mandel H. (2005) Intra-familial clinical heterogeneity: absence of genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1 in Israel. Am J Nephrol. 25(3):269-75.
19. Gill HS, Rose GA. (1986) Mild metabolic hyperoxaluria and its response to pyridoxine.Urol Int. 41(5):393-6.

20. Goldfarb DS, Modersitzki F, Asplin JR. (2007) Clin J Am Soc Nephrol. A randomized, controlled trial of lactic acid bacteria for idiopathic hyperoxaluria. 2(4):745-9.
21. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux MF, Janssen F, Liutkus A, Mourani C, Macher MA, Abramowicz D, Legendre C, Durrbach A, Tsimaratos M, Nivet H, Girardin E, Schott AM, Rolland MO, Cochat P. (2010) Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. Kidney Int. 77(5):443-9.
22. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P (2011) Primary hyperoxaluria. International Journal of Nephrology. doi: 10.4061/2011/864580
23. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG (1995) Dietary oxalate and its intestinal absorption. Scanning Microsc. 9(4):1109-18;
24. Hoppe B, Leumann E. (2004) Diagnostic and therapeutic strategies in hyperoxaluria: a plea for early intervention. Nephrol Dial Transplant. 19(1):39-42.
25. Hoppe B, von Unruh G, Laube N, Hesse A, Sidhu H. (2005) Oxalate degrading bacteria: new treatment option for patients with primary and secondary hyperoxaluria? Urol Res.33(5):372-5.
26. Hoppe B, Groothoff JW, Hulton SA, Cochat P, Niaudet P, Kemper MJ, Deschênes G, Unwin R, Milliner D. (2011) Efficacy and safety of Oxalobacter formigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. Nephrol Dial Transplant. 26(11):3609-15.
27. Hoppe B. (2012) An update on primary hyperoxaluria. Nat Rev Nephrol. 8(8):467-75.
28. Hueppelshaeuser R, von Unruh GE, Habbig S, Beck BB, Buderus S, Hesse A, Hoppe (2012) Enteric hyperoxaluria, reccurent urolithiasis and systemic oxalosis in patients with Crohns disease. Pediatr Nephrol 27: 1103-1109
29. Hylander E, Jarnum S, Jensen HJ, Thale M. (1978): Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal resection, colectomy, and steatorrhoea in chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol.13(5):577-88.
30. Jiang J, Salido EC, Guha C, Wang X, Moitra R, Liu L, Roy-Chowdhury J, Roy-Chowdhury N. (2008) Correction of hyperoxaluria by liver repopulation with hepatocytes in a mouse model of primary hyperoxaluria type-1. Transplantation. 85(9):1253-60
31. Kleischmidt K, Flohr P, Mahlman A, Hautmann R (1994) is calcium oxalate urolithiasis in children and young adults caused by lack of intestinal oxalate degrading bacteria. J Urol. 151: 425A
32. Latta K, Brodehl J. (1990) Primary hyperoxaluria type I. Eur J Pediatr.149(8):518-22.
33. Leumann EP, Dietl A, Matasovic A. (1990) Urinary oxalate and glycolate excretion in healthy infants and children. Pediatr Nephrol. 4(5):493-7.
34. Leumann E, Hoppe B (2001) The primary hyperoxalurias. J Am Soc Nephrol. 12: 1986-93
35. Liebman M, Chai W (1997) Effect of dietary calcium on urinary oxalate exretion after oxalate load. Am Clin Nutr. 65(5): 1435-1459
36. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Sleyek JM, Rohlinger AL, Olson JB, Miliner DS (2005) International registry for primary hyperoxaluria. Am J Nephrol. 25: 2533-2547
37. Lopez M, Hoppe B (2010) History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. Pediatr Nephrol 25:49-59
38. Miliner DS, Murphy ME (1993) Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clinic Proc. 68: 241-248
39. Miliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ (1994) Primary hyperoxaluria: results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine. New Engl J Med. 331: 1553-1558
40. Miliner DS, Wilson DM, Smith LH (1998) Clinical expression and long-term outcomes of primary hyperoxaluria types 1 and 2. J Nephrol Suppl 1: 56-59
41. Miliner DS, Wilson DM, Smith LH (2001) Phenotype expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types 1 and 2. Kidney Int. 59: 31-33

42. Miliner DS (2005) The primary hyperoxalurias. An algorithm for diagnosis. Am J Nephrol. 25: 154-60
43. Milošević D. (1997) Idiopatska urolitijaza u djece: studija promotivih i inhibitornih faktora u mokrači za nastanak kamenaca. Doktorska disertacija, Zagreb 1997.
44. Milošević D., Batinić D., Turudić D., Batinić D., Topalović-Grković M., Gradiški I.P. (2013) Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. Eur J Pediatr DOI 10.1007/s00431-013-2165-6
45. Mookadam F., Smith T., Jiamsripong P., Moustafa S; Monico C.G., Lieske J.C., Milliner D.S. (2010) Cardiac Abnormalities in Primary Hyperoxaluria. Circ J. 74: 2403 – 2409
46. Nguyen N, Dumoulin G, Henriet MT, Berthelay S, Regnard J (1993) Carbohydrate metabolism and urinary exretion of calcium and oxalate after ingestion of polyol sweeteners. J Clin endourol Metab. 77: 388-392
47. Pais VM Jr, Assimos DG. (2005) Pitfalls in the management of patients with primary hyperoxaluria: a urologist's perspective. Urol Res. 33(5):390-3..
48. Reginato AJ, Kurnik B (1989) Calcium oxalate and other crystals associated with kidney diseases and arthritis. Semin arthritis Rheum.;18: 198-224
49. Riedel TJ, Knight J, Murray MS, Milliner DS, Holmes RP, Lowther WT (2012) 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition. Biochim Biophys Acta. 1822(10):1544-52.
50. Rifkin SI (2007) Transplantation for renal failure secondary to enteric hyperoxaluria: a case report. J Med Case Rep.1:31.
51. Robertson WG, Peacock M. (1980) The cause of idiopathic calcium stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria? Nephron.26(3):105-10.
52. Rose GA (1988) Oxalate metabolism in relation to urinary stone. Berlin: Springer-Verlag
53. Rumsby G, Sharma A, Cregeen D, Solomon L (2001) Primary hyperoxaluria type 2 without L-glyceriaciduria: is the disease under-diagnosed? Nephrol Dial Transplant. 66: 959-63
54. Rumsby G. Primary hyperoxaluria mutation database (http://www.uclh.nhs.uk/OURSERVICES/SERVICEA-Z/PATH/PATHBIOMED/CBIO/Pages/Phmdatabase.aspx)
55. Shah O, Holmes RP, Assimos DG (2007) Management of patients with hyperoxaluria. U: Stoller ML, Meng MV: Urinary stone disease, Totowa: Humana Press, 103-119
56. Siener R, Bade DJ, Hesse A, Hoppe B (2013) Dietary hyperoxaluria is not reduced by treatment with lactic acid bacteria. Journal of Translational Medicine 11:306
57. Sikora P[1], Beck B, Zajaczkowska M, Hoppe B. (2009) Plasma oxalate level in pediatric calcium stone formers with or without secondary hyperoxaluria. Urol Res. 37(2):101-5.
58. Stapenhorst L, Hesse A, Hoppe B. (2008) Hyperoxaluria after ethylene glycol poisoning. Pediatr Nephrol. 23(12):2277-9.
59. Sutton RAL, Walker VR (1994) Enteric and mild hyperoxaluria. MinerelectrolyteMetab; 20:352-360
60. Toussant C(1998) Pyridoxine-responsive Primary hyperoxaluria type 1: treatment. J Nephrol; 135: 746-750
61. Traxer O, Huert B, Pah CYC, Pearle MS (2000) Stone forming risk of ascorbic acid. JEndourol; 14:A9
62. Van Acker KJ, Eyskens FJ, Espeel MF, Wanders RJ, Dekker C, Kerckaert IO, Roels F.(1996) Hyperoxaluria with hyperglycoluria not due to alanine:glyoxylate aminotransferase defect: a novel type of primary hyperoxaluria. Kidney Int.;50(5):1747-52.
63. Watts RW (1998) The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. J Nephrol;11 Supll1:4-7

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. travnja 1989. u Noriljsku, u Rusiji, a od 1999. godine živim u Zagrebu. Završila sam osnovno školovanje u OŠ Ljubljanica u Zagrebu 2003. Nakon toga sam upisala 7. Opću gimnaziju u Zagrebu te je s odličnim uspjehom završila 2008. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja bila sam član Hrvatskog debatnog društva te sam sudjelovala na debatnim natjecanjima.

Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2008. godine. Kao najbolja studentica 2. godine, dobila sam Dekanovu nagradu 2010. godine. Bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju tijekom akademske godine 2010./2011. te na Katedri za kliničku propedeutiku akademske godine 2011./2012.

Aktivno se služim engleskim i ruskim jezikom te poznajem osnove njemačkog jezika.