

# 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 kamicy. 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 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 wydalana się kwas glikolowy. Jej przyczyna jest obniżona lub całkowicie nieobecna aktywność, względnie nieprawidłowa lokalizacja wewnątrzkomórkowa specyficznego

wątrobowego, peroksosomalnego enzymu- aminotransferazy alaninogliksoylanowej (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 gliksolanowej (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 m<sup>2</sup>/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 [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>] 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 CO<sub>2</sub> i w takiej formie jest wydalany ze stolcem.

Dalsze informacje dostępne pod adresem [www.kinderneurologie-koeln.de](http://www.kinderneurologie-koeln.de) lub [www.ohf.org](http://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)

## DIAGNOSTYKA PRZY PODEJRZENIU PIERWOTNEJ LUB WTÓRNEJ HIPEROKSALURII

Wczesne postawienie rozpoznania pierwotnej hiperoksalurii jest koniecznym warunkiem rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Diagnostyka opiera się przede wszystkim na badaniach moczu i osocza.

### 1. Badania moczu i osocza

#### 1.1. Mocz

Laboratoryjna analiza pacjenta z podejrzeniem pierwotnej hiperoksalurii wymaga oznaczenia wydalania w moczu kwasu szczawiowego jak również kwasu glikolowego, względnie L-glicerynowego, dla wykluczenia hiperoksalurii typu II. Badania te można rutynowo wykonać przy pomocy chromatografii jonowej lub HPLC (wysoko wydajna chromatografia cieczowa). Kwas szczawiowy może być również oznaczony metodą enzymatyczną (oksydaza szczawianowa, Trinity-Kit®)..

Pierwszymi objawami laboratoryjnym wskazującymi na możliwość choroby stanowią zależne od wieku, podwyższone wskaźniki kwasu szczawiowego/kreatynina (Ox/krea) oznaczone w przypadkowej porcji moczu (tabela 1). Wskaźniki te są prawidłowo wysokie u wcześniaków, ale również u o czasie urodzonych noworodków (Ox/krea przy karmieniu sztucznym > Ox/krea przy karmieniu naturalnym). Dodatkowym koniecznym badaniem jest przynajmniej dwukrotna dobowo ocena wydalania także innych parametrów litogennych oraz inhibitorów krystalizacji. Pozwala ono również na ocenę względnego przesylenia moczu szczawianami wapnia (CaOx). Jeśli wydalanie kwasu szczawiowego i glikolowego w moczu przekracza  $0,5 \text{ mmol}/24\text{h}/1.73\text{m}^2 \text{ p.c.}$  ( $> 45 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ), to przy typowych objawach klinicznych, wynik ten pozwala już zwykle na wstępne postawienie rozpoznania.

U ok. 25 - 30 % pacjentów z PH I nie stwierdza się jednak podwyższonego wydalania kwasu glikolowego. *Wandzilak i wsp.* oraz *Latta i wsp.* polecają jako pewniejsze, dla oceny podwyższonego wydalania

kwasy glikolowego w moczu, oznaczanie molarnych wskaźników kreatyninowych tej substancji. *Marangella i wsp.* w celu sprecyzowania diagnozy, oznaczają dodatkowo stężenie kwasu glikolowego w osoczu. W przeciwieństwie do PH I, pacjenci z PH II mają oprócz hiperoksalurii, podwyższone wydalanie kwasu L- glicerynowego (prawidłowo < 5  $\mu\text{mol/l}$ ), przy prawidłowym wydalaniu kwasu glikolowego.

Wiek	n	kw.szczawiowy/	kw.glikolowy/kr
		krea	ea
		(mmol/mol)	(mmol/mol)
0 - 6 miesiąc	22	77 - 325	63 - 363
7 - 24 miesiąc	10	38 - 132	58 - 245
2 - 4.9 r.ż.	21	18 - 98	55 - 204
5 lat	25	22 - 70	58 - 229
9 lat	25	12 - 70	45 - 140
12 lat	29	16 - 53	46 - 160
14 lat	29	10 - 64	30 - 166
16 lat	27	13 - 39	22 - 125

**Tabela 1:** Molarne wskaźniki kreatyninowe (zakres) dla kwasu szczawiowego i glikolowego (wg *Leumann & Hoppe*, *Urolithiasis in childhood*. W: *Therapeutic Strategies in Children with Renal Disease*, Ed. W Proesmans. Baillière's Clinical Paediatrics (London), Vol 5, pp. 655-674)

### 1.2. Osocze

W osoczu powinien być wykonany pomiar stężenia kwasu szczawiowego ( $P_{\text{Ox}}$ ) i glikolowego ( $P_{\text{Gly}}$ ). Należy przy tym zwrócić uwagę na

prawidłowe przygotowanie próbek, w przeciwnym razie dochodzić może *in vitro* do szybkiej neogenezy kwasu szczawowego z kwasu askorbinowego. Pomiaru  $P_{Ox}$  można dokonać za pomocą chromatografii jonowej lub gazowej, a także metodą enzymatyczną.  $P_{Gly}$  jest oznaczany głównie metodą chromatografii jonowej. Prawidłowe stężenia  $P_{Ox}$  wynoszą wg danych literaturowych i w zależności od metody laboratoryjnej pomiędzy 1-3  $\mu\text{mol/l}$  oraz 2-6  $\mu\text{mol/l}$ . W PH I wartości  $P_{Ox}$  przekraczają 10 - 20  $\mu\text{mol/l}$ , nawet jeszcze przy skompensowanej funkcji nerek, przy czym szybko wzrastają w momencie rozpoczynającej się niewydolności nerek. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek mają osoczowe poziomy kwasu szczawowego > 60 - 110  $\mu\text{mol/l}$ , w zależności od czasu trwania leczenia nerkozastępczego.

### **1.3. Nasylenie osocza**

Określenie nasycenia osocza szczawianami wapnia ( $\beta_{CaOx}$ ) jest kolejnym ważnym parametrem kontrolnym u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Dzięki niemu można lepiej określić ryzyko odkładania się  $CaOx$  w narządach i tkankach u pacjentów z PH I. Obliczeń dokonuje się za pomocą zmodyfikowanego programu komputerowego ekwilibracji roztworu, a wartości > 1 uznane są za patologiczne. *Marangella i wsp.* badali przesycenie osocza u dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek z lub bez PH I, stwierdzając przy tym istotne różnice. Już przy wartościach klirensu kreatyniny < 35 ml/min./1,73m<sup>2</sup> stwierdzali u pacjentów z PH I podwyższone  $\beta_{CaOx}$ . U pacjentów z innymi chorobami podstawowymi takiego wzrostu nasycenia osocza należy oczekiwać dopiero przy obniżeniu klirensu kreatyniny < 8 ml/min./1,73m<sup>2</sup>. Również *Worcester i wsp.* stwierdzili wzrost  $\beta_{CaOx}$  tylko w schyłkowej niewydolności nerek tzn. przy poziomie kreatyniny w surowicy > 9 mg/dl (> 3mg/dl u pacjentów z PH I) i wartościach  $P_{Ox}$  > 40 - 50  $\mu\text{mol/l}$  u dorosłych pacjentów nie chorujących na PH I. Z tego powodu, w przeciwieństwie do pacjentów z PH I, chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek o innej etiologii wydają się mieć niższe ryzyko odkładania się szczawianów wapnia w tkankach i narządach. Nie wiadomo jednak



dokładnie dlaczego, mimo nieraz bardzo wysokich wartości  $P_{Ox}$ , chorzy tacy nie rozwijają układowej szczawianicy. *Marangella i wsp.* oraz *Hoppe i wsp.* stwierdzili, że wartości  $\beta_{CaOx}$  po hemodializie u pacjentów nie chorujących na PH I wynoszą  $< 1$ , co może być odpowiedzialne za mniejsze ryzyko odkładania się  $CaOx$  w tkankach. Potwierdzeniem są wyniki biopsji kości, które pokazują nadzwyczaj wysoką zawartość  $CaOx$  w tkance kostnej u pacjentów z PH I i schyłkową niewydolnością nerek-  $14,8-907 \mu\text{mol Ox/g}$  kości, podczas gdy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek o innej etiologii stwierdzono znacznie mniejsze wartości tego parametru-  $5,1 \pm 3,6 \mu\text{mol Ox/g}$  kości.

W schyłkowej niewydolności nerek, postawienie rozpoznania PH za pomocą analiz moczu lub oznaczania  $P_{Ox}$  jest utrudnione, ponieważ  $P_{Ox}$  u wszystkich takich pacjentów jest niespecyficznie podwyższone. Także w schyłkowej, ale jeszcze skompensowanej niewydolności nerek, klirens kwasu szczawowego jest znacznie obniżony, co przekłada się na zmniejszone wydalanie kwasu szczawowego w moczu i podwyższone wartości  $P_{Ox}$ . U pacjentów z PH I wzrost  $P_{Ox}$  jest jednak nadzwyczaj wysoki. Jak wspomniano,  $\beta_{CaOx}$  jest już podwyższone  $< 35 \text{ ml/min./1,73m}^2$  klirensu kreatyniny, co jest spowodowane szybkim wzrostem  $P_{Ox}$ . Dlatego też *Marangella i wsp.* polecają oznaczanie osoczowego stężenia kwasu glikolowego ( $P_{Gly}$ ) jako bardziej diagnostycznego parametru w tych przypadkach, ponieważ jest ono podwyższone tylko u pacjentów z PH I.

## **2. Biopsja wątroby**

Dla ostatecznego postawienia rozpoznania choroby, przed planowaną złożoną transplantacją wątroby i nerki należy wykonać biopsję wątroby, w celu oznaczenia aktywności AGT. Jest to konieczne, ponieważ podczas transplantacji zostaje usunięta własna, poza izolowanym defektem enzymatycznym typowym dla PH I, zdrowa wątroba. Należy

przy tym wspomnieć, że opisywani byli pacjenci, którzy prezentowali kliniczne i laboratoryjne objawy PH I, bez stwierdzenia defektu lub braku AGT. U takich pacjentów przeszczep wątroby nie przyniesie oczywiście żadnych korzyści.

Oznaczenie aktywności AGT można wykonać różnymi metodami. W każdym jednak przypadku, do wykonania badania jest potrzebne nie więcej niż 2 mg tkanki wątrobowej. Pozwala to także na pewne postawienie rozpoznania PH I u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Z powodu istnienia wielu enzymatycznych fenotypów pierwotnej hiperoksalurii, na podstawie samej aktywności AGT nie można odróżnić prawdziwych nosicieli choroby i samych chorych. Z tego powodu, przy aktywności AGT > 15 %, powinno się zbadać śródkomórkowe umiejscowienie tego enzymu (peroksosom/mitochondrium). Jest to również ważne z tego względu, że aktywność AGT może być zmniejszona w innych chorobach wątroby, m.in. w marskości tego narządu. Dla ostatecznego sprecyzowania rozpoznania można w końcu stwierdzić obecność białka AGT metodami immunologicznymi typu Western-Blot.

Biopsja wątroby jest również pomocna dla enzymatycznego zróżnicowania PH II i pokazuje w tym przypadku niedobór reduktazy glioksalanowej. Dodatkowo można przeprowadzić badanie genetyczne, w celu poszukiwania dotychczas poznanej w PH II mutacji genu na chromosomie 9p11 (103delG).

### **3. Analiza DNA w PH I**

Gen AGXT został już sklonowany i zsekwencjonowany a także zidentyfikowano ponad 50 jego mutacji. Dla tego genu opisano również wszystkie granice exon/intron. Stąd w DNA uzyskanym z np. leukocytów krwi obwodowej, za pomocą metody PCR, można postawić rozpoznanie znajdując jedną ze znanych mutacji. Jest to tym łatwiejsze, że poszukiwania można wyjściowo ograniczyć do trzech, najczęściej spotykanych mutacji (c.508A>C [früher G630A], 33\_34insC und 731T>C).

Nie wykrycie mutacji nie oznacza jednak wykluczenia rozpoznania PH I. Przypuszczalnie też wielu pacjentów jest złożonymi heterozygotami, co oznacza, że przy znajomości przyczynowych mutacji, tylko u ok. 5 - 10 % przypadków, możliwe jest różnicowanie pomiędzy chorymi a nosicielami.

#### **4. Diagnostyka prenatalna**

Diagnostyka prenatalna ma potencjalnie ogromne znaczenie, szczególnie w sytuacji istnienia w rodzinie przypadków noworodkowej, ciężkiej, postępującej postaci szczawianicy. *Leumann i wsp.* wykazali, że oznaczenie stężenia kwasu szczawowego lub glikolowego w płynie owodniowym nie jest diagnostycznym parametrem. Prawdopodobnie wynika to z wpływu matczynego AGT na metabolizm kwasu szczawowego u płodu.

Ponieważ aktywność AGT stwierdza się jedynie w hepatocytach, a nie np. w fibroblastach lub leukocytach, konieczna jest biopsja wątroby dla oceny aktywności enzymu u płodu. Takie badanie stwarza jednak ryzyko zarówno dla matki jak i dla płodu. Istotną aktywność AGT u płodu można wykazać dopiero od 14 tygodnia ciąży, obecność enzymu można jednak wykryć metodami immunoelektronicznymi już od 9 tygodnia ciąży. W dalszym przebiegu ciąży, mierzone wartości aktywności enzymu są wyraźnie niższe niż cytowane już wartości prawidłowe, prawdopodobnie dlatego, że peroksysomy płodowej wątroby są bardzo małe. Dotychczas kilkakrotnie oznaczano aktywność AGT po wykonaniu biopsji wątroby płodu, jednak takie postępowanie może prowadzić do wielu komplikacji (m.in. poronienia).

Biopsja wątroby płodu jest utrudniona przez problemy natury technicznej. Możliwa jest od 16 tygodnia ciąży dla uzyskania odpowiedniej ilości materiału do badania. Wcześniejsze rozpoznanie jest możliwe poprzez analizę DNA uzyskanego z biopsji kosmówki, jednakże tylko wtedy, gdy chorzy członkowie rodziny są albo homozygotami lub złożonymi heterozygotami dla dotychczas opisanych mutacji. Nawet przy zastosowaniu analizy mutacji pewna diagnostyka prenatalna jest możliwa jednak tylko u 10% pacjentów.

W ostatnim czasie najlepszą metodą diagnostyki prenatalnej wydaje się zastosowanie analizy sprzężeń PCR genu, przede wszystkim dlatego, że znajdowane są pomocne dla tej metody polimorfizmy i mikrosatelity.

Po postawieniu rozpoznania w okresie prenatalnym, podczas przeprowadzenia poradnictwa genetycznego dla rodziców, należy koniecznie przedstawić zagadnienie heterogenności fenotypu choroby. Nawet przy identycznym genotypie PH u rodzeństwa, przebieg kliniczny choroby może być krańcowo różny. W jednym z przypadków rozpoznano PH I na podstawie typowych parametrów moczu i wyniku biopsji wątroby. Obraz kliniczny obejmował nefrokalcynozę i przewlekłą niewydolność nerek. Siostra tego pacjenta, poza nieco zwiększonym wydalaniem kwasu szczawowego w moczu, nie prezentowała żadnych patologicznych objawów. Oboje jednak posiadali identyczny genotyp, byli homozygotami zarówno dla mutacji G<sub>630</sub>A (c.508A>C), jak również dla polimorfizmu C<sub>154</sub>T. Ze względu na takie sytuacje poradnictwo genetyczne rodziców może być utrudnione, ponieważ nie można przewidzieć przebiegu choroby w okresie postnatalnym. Powstaje również pytanie, czy w związku z tym diagnostyka prenatalna ma jakikolwiek sens.

Rozpoznanie przypadku PH I w rodzinie powinno prowadzić do przeprowadzenia analiz u wszystkich innych członków rodziny. Nie dotyczy to tylko rodzeństwa, ale także rodziców i dziadków. Czasami dochodzi bowiem do pionowego (pseudo- dominującego) dziedziczenia, z obecnością choroby również u rodziców. Postępowanie takie wiąże się z korzyściami wynikających z wczesnego postawienia rozpoznania, a mianowicie wdrożenia właściwego leczenia i spowolnienia postępu choroby.

## **LECZENIE PIERWOTNEJ HIPEROKSALURII (PH)**

### **1. Leczenie zachowawcze**

#### ***1.1. Postępowanie ogólne***

Pierwszym podstawowym zaleceniem jest codzienny dowóz płynów w ilości 2-3 litrów, co przez rozcieńczenie moczu zwiększa w nim rozpuszczalność szczawianów wapnia. Właśnie na ten prosty sposób należy zwracać szczególną uwagę, ponieważ jak wynika z doświadczenia, większość pacjentów nie jest przyzwyczajona do wypijania tak dużych ilości płynów. Nie zalecana jest przy tym specjalna dieta, należy jedynie unikać produktów o wysokiej zawartości kwasu szczawowego jak szpinak czy rabarbar (Tabela 1.).

**Tabela 1. Zawartość kwasu szczawowego w produktach spożywczych**

<b>Produkt spożywczy</b>	<b>Kw. szczawowy mg/100 g</b>	<b>Produkt spożywczy</b>	<b>Kw. szczawowy mg/100 g</b>
<b>Owoce:</b>		<b>Pieczywo:</b>	
Banany	0,7	Chleb razowy	0,9
Jabłka	1,5	Chleb pszenny	4,9-8,6
Pomarańcze	6,2		
Truskawki	15,8	Słodycze	
Agrest	19,3	Marmolada	4,5-10,8
		Proszek kakaowy	623
<b>Jarzyzny:</b>		<b>Napoje:</b>	
Szparagi (gotowane)	1,7	Kawa	1,0
Ziemniaki (gotowane)	14,5	Proszek kawowy	57-230
Fasola	43,7	Piwo	1,7
Buraki (gotowane)	96,8-121	Wino	3,1
Szpinak	356-780	Herbata	7,0-10,8

(gotowany)

Rabarbar

537

Liście herbaty

375-1450

Według *Hesse A, Bach D* (1982) *Harnsteine, Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik*. Thieme, Stuttgart. pp 213-216 i *Siener R i wsp.* (2003) Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*; 63(3):1037-43 (modyfikacja własna).

Nie należy stale przyjmować kwasu askorbinowego (witaminy C), ponieważ jest on istotnym prekursorem kwasu szczawowego. Korzystne jest ograniczenie spożycia soli kuchennej, bowiem może to zmniejszyć absorpcję jelitową kwasu szczawowego. Efekt ten można również uzyskać przez zwiększenie podaży wapnia, ponieważ łączy się on w jelitach w kompleksy z kwasem szczawowym, które są następnie wydalane z kałem. Z drugiej strony nadmierne spożycie wapnia może być niekorzystne. Istotą pierwotnej hiperoksalurii jest bowiem endogenna nadprodukcja kwasu szczawowego a nie jego nadmierne wchłanianie jelitowe.

Farmakologiczna terapia pierwotnej hiperoksalurii opiera się na wielu zasadach, które nieco różnią się w zależności od ośrodka leczącego.

### **1.2. Pirydoksyna (witamina B<sub>6</sub>)**

Aminotransferaza alanino-glioksyłanowa (AGT) jest katalizowana przez witaminę B<sub>6</sub>, dlatego też codzienne przyjmowanie pirydoksyny może prowadzić do zmniejszenia, a nawet całkowitej normalizacji wydalania kwasu szczawowego w moczu. Ponieważ nawet niewielka redukcja wydalania kwasu szczawowego powoduje znaczną poprawę, tzn. zmniejszenie względnego przesylenia moczu szczawianami wapnia, u każdego pacjenta powinno się podjąć próbę leczenia pirydoksyną- 5-20 mg/kg m.c./dobę. U niektórych pacjentów, nawet bardzo niewielkie dawki (20 mg) wystarczą dla osiągnięcia pożądanego efektu. Efekt terapeutyczny takiego leczenia powinien być udokumentowany poprzez wielokrotny pomiar dobowego wydalania kwasu szczawowego w moczu. Brak zmniejszenia jego wydalania po 6-12 miesiącach terapii, powinno

skłaniać, z powodu możliwych powikłań (neuropatia), do zmniejszenia dawek witaminy B<sub>6</sub> lub nawet jej odstawienia.

Obecnie trwa dyskusja na temat korelacji pomiędzy genotypem a fenotypem w odniesieniu do skuteczności terapii witaminą B<sub>6</sub>. Postuluje się, że tylko pacjenci z określonymi mutacjami odpowiadają na ten rodzaj terapii. Potrzebne są jednak dalsze badania, które potwierdzą tą hipotezę.

### **1.3. Terapia zasadowymi cytrynianami**

Celem terapii cytrynianami jest zmniejszenie przesylenia moczu szczawianami wapnia. Cytryniany tworzą bowiem z wapniem rozpuszczalne kompleksy, co zmniejsza precypitację szczawianów wapnia i przesylenie nimi moczu. Cytryniany są metabolizowane w wątrobie do dwuwęglanów, co powoduje stan metaboliczny, przy którym mniej cytrynianów jest reabsorbowanych przez cewki nerkowe i tym samym więcej jest wydalanych z moczem. Dodatkowo w wyższym pH łatwiej tworzą się kompleksy wapnia i cytrynianów, tak więc mniej jonów wapniowych może potencjalnie łączyć się z jonami szczawianowymi.

W jednym badaniu pilotażowym i w jednym badaniu długoterminowym *Leuman i wsp.* wykazali, że pod wpływem tej terapii, pacjenci z pierwotną hiperoksalurią zachowywali stabilną funkcję nerek, zmniejszeniu uległa liczba epizodów kamiczych i/lub wystąpiło zwolnienie progresji nefrokalcynozy.

Dawkowanie cytrynianów zasadowych, w postaci preparatów zawierających cytryniany sodowe lub potasowo-sodowe wynosi 0,1 - 0,15 g/kg m.c./dobę (0,3 - 0,5 mmol/kg m.c./dobę). U pacjentów, którzy długookresowo poddają się tej terapii, funkcja nerek pozostaje stabilna a nawet ulega poprawie. Odwrotnie, nie przestrzeganie zasad leczenia prowadzi do zwiększenia liczby epizodów kamiczych, w moczu stwierdza się nieproporcjonalnie małe wydalanie cytrynianów w stosunku do zaleconych dawek a mocz ma nieodpowiednie pH.

### **1.4. Inhibitory krystalizacji szczawianów wapnia**

Należą do nich ortofosforany, których działanie jest porównywalne do zasadowych cytrynianów, a także magnez. Obie substancje istotnie

hamują krystalizację szczawianów wapnia. Korzystny efekt magnezu na nasycenie moczu szczawianami wapnia został opisany u pacjentów z nawracającą kamicy układu moczowego. Istnieje niewiele długookresowych obserwacji pacjentów z pierwotną hiperoksalurią leczonych ortofosforanami. Tymczasem ich podawanie u pacjentów z hipofosfatemiczną krzywicą prowadzić może nawet do wtórnej hiperoksalurii. Może to być związane z wiązaniem przez nie jonów wapniowych w jelicie, co może zwiększyć ilość rozpuszczonego kwasu szczawowego i tym samym ułatwić jego absorpcję. Tabletki fosforanowe np. Phosphat Sandoz<sup>®</sup> zawierają również sole cytrynianowe i im właśnie można przypisać ewentualne korzyści takiej terapii.

### **1.5. Inhibitory wątrobowej syntezy kwasu szczawowego**

W ostatnich latach próbuje się znaleźć sposoby blokowania wątrobowej (nad)produkcji kwasu szczawowego. Wykorzystuje się zjawisko hamowania syntezy kwasu szczawowego przez cysteinę w izolowanych hepatocytach szczura. Proces ten zachodzi poprzez tworzenie związków cysteiny z kwasem glioksalowym, będących odpowiedzialnych za efekt końcowy. Prekursor cysteiny (L)-2-oxothiazolidyno-4-carboksylinian (OTZ) jest mniej toksyczny od samej cysteiny i jest do niej przekształcany w wątrobie i innych tkankach. Wykazano, że doustne podawanie OTZ istotnie zmniejsza wydalanie kwasu szczawowego w moczu. Niezbędne są jednak dalsze badania kliniczne dla wykazania skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii. Obecnie testowane dawki wynoszą 100 mg/kg w trzech dawkach podawanych co 8 godzin. Reasumując taki rodzaj leczenia budzi zrozumiałe nadzieje.

### **1.6. Bakterie rozkładające kwas szczawowy**

#### **1.6.1. *Oxalobacter formigenes***

*Oxalobacter formigenes* (*Oxf*) jest Gram (-), bezwzględnie beztlenową bakterią, która zwykle od 5 r.ż. zasiedla przewód pokarmowy u 70-80% społeczeństwa. Występuje ona nie tylko u ludzi ale również u przeżuwaczy, roślinożerców, jej obecność wykazano w odchodach ptasich i osadzie morskim. Stopień zasiedlenia przez tą bakterię u człowieka wynosi



od  $7,6 \times 10^6$  do  $2,3 \times 10^8$  jednostek tworzących kolonie/g stolca, co przekłada się na stopień rozkładu kwasu szczawowego w ilości 5-8 mmol/g/h. W przeciwieństwie do człowieka *Oxalobacter* posiada dwa enzymy degradujące szczawiany: dekarboksylazę szczawianylo-CoA i transferazę formylo-CoA. W następstwie rozkładu kwasu szczawowego w jelitach przez *Oxalobacter* powstaje CO<sub>2</sub> i formian, który podlega dalszemu metabolizmowi lub jest wydalany w stolcu. Spekuluje się na temat wysokiego przeznabłonkowego gradientu stężeń kwasu szczawowego w enterocytach i związanej z tym możliwością jelitowej eliminacji endogennie produkowanego kwasu szczawowego. Droga ta miałaby bardzo istotne znaczenie u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią. Jednakże pacjenci z pierwotną ale także wtórną hiperoksalurią np. w przebiegu mukowiscydozy lub choroby Crohna wykazują niewielki odsetek zasiedlenia jelitowego przez bakterie *Oxalobacter*.

#### **1.6.2. *Enterococcus faecalis***

Bakteria *Enterococcus faecalis* posiada prawdopodobnie trzy enzymy rozkładające kwas szczawowy i w porównaniu do bakterii *Oxalobacter* wykazuje *in vitro* wyraźniejsze działanie degradujące szczawiany. Dotychczas jednak nie przeprowadzono na ten temat szerszej zakrojonych badań i stąd brak jest większych doświadczeń z tą bakterią.

#### **1.6.3. *Bakterie kwasu mlekowego (Lactobacillus)***

Czy pałeczki *Lactobacillus* mają istotny wpływ na rozkład kwasu szczawowego pozostaje przedmiotem kontrowersji. Jednakże liczne badania wykazały zmniejszanie się wydalania kwasu szczawowego w moczu pod wpływem doustnych preparatów zawierających te bakterie.

#### **1.6.4. *Eubakterium lentum***

Jedna eksperymentalna praca z Japonii wykazała potencjalny wpływ bakterii *Eubakterium lentum* na rozkład kwasu szczawowego w systemie sztucznego jelita. Spekuluje się, że dodanie tej bakterii do produktów spożywczych mogłoby potencjalnie zmniejszyć w nich zawartość kwasu szczawowego.

### **1.6.5. Badania kliniczne z bakteriami rozkładającymi kwas szczawiowy**

Bakterie *Oxalobacter formigenes* były badane dotychczas głównie w eksperymentach na zwierzętach. U szczurów np. wykazano istotne zmniejszenie wydalania kwasu szczawiowego w moczu pod ich wpływem. Zwierzęta karmiono glikolem etylenowym, co powodowało zwiększanie wydalania szczawianów w moczu, co było porównywalne z sytuacją w pierwotnej hiperoksalurii. Część zwierząt otrzymywało dodatkowo do pożywienia bakterie *Oxalobacter*, co istotnie zmniejszało wydalanie szczawianów z moczem. Pierwsze badania u ludzi poddanych diecie bogatoszczawianowej pokazały również podobne wyniki, tzn. istotne zmniejszenie wydalania szczawianów w moczu po doustnym podaniu bakterii *Oxalobacter*.

U jakich więc pacjentów można by było zastosować leczenie przy pomocy bakterii *Oxalobacter formigenes*?. W pierwszej kolejności byliby to pacjenci z wtórną hiperoksalurią (żywieniową lub absorpcyjną). (Re-)kolonizacja przez bakterie *Oxalobacter* prowadziłaby do zwiększonej jelitowej degradacji kwasu szczawiowego, zmniejszenia jego wchłaniania jelitowego i w następstwie do redukcji jego wydalania z moczem. Czy można sobie wyobrazić podobnie korzystny efekt u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią?. Biorąc pod uwagę wyniki powyżej opisanego eksperymentu przeprowadzonego u szczurów karmionych glikolem etylenowym, na pytanie to można by było odpowiedzieć twierdząco. Teoretyczną podstawą efektu terapeutycznego w tym przypadku byłby wysoki przelnabłonkowy gradient stężenia kwasu szczawiowego w enterocytach i w konsekwencji jego zwiększone wydalanie do światła jelit. Rzeczywiście, pierwsze pilotażowe badanie kliniczne pokazało skuteczność bakterii *Oxalobacter formigenes* u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią, przy czym pacjenci z prawidłową funkcją nerek wykazywali wyraźne zmniejszenie wydalania kwasu szczawiowego w moczu, natomiast pacjenci

ze schyłkową niewydolnością nerek również znaczne zmniejszenie stężenia kwasu szczawiowego w osoczu.

Jak wyglądają efekty terapii przy pomocy preparatów zawierających bakterie *Lactobacillus* ?. W literaturze niewiele jest danych na ten temat. Badanie u dzieci z kamicą i hiperoksalurią wykazało zmniejszenie wydalania kwasu szczawiowego. W innym badaniu, obejmującym jedynie sześciu pacjentów z wtórną hiperoksalurią uzyskano podobny efekt podczas krótkotrwałego podawania tych bakterii. Podobnie jak w przypadku bakterii *Oxalobacter*, brak jest jednak dotychczas badań nad efektami terapii prowadzonej w dłuższym okresie czasu. Warto podkreślić przeciwwzapalny efekt terapii pałeczkami kwasu mlekowego, szczególnie korzystny u pacjentów z przewlekłymi zapalnymi chorobami jelit. Wychodząc z tego założenia rozpoczęliśmy właśnie takie badania u pacjentów z chorobą Crohna.

Bakteria *Enterococcus faecalis* ze swoimi trzema enzymami rozkładającymi kwas szczawiowy byłaby także dobrym kandydatem do leczenia wtórnych hiperoksalurii. Nie przeprowadzono jednak dotychczas na ten temat szerszych badań klinicznych.

## **2. Kamica moczowa**

Nawracające wydalanie kamieni moczowych stanowi jeden z głównych problemów w pierwotnej hiperoksalurii. Powodujący zastój złóg moczowodowy zmusza do przeprowadzenia możliwie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego. Operacyjne usuwanie złogów zaleca się również przy masywnej kamicy *in situ* i regularnych bolesnych epizodach wydalania kamieni, a także we wtórnie zakażonej kamicy. Konkrementy bezobjawowe, nie powodujące zastoju mogą być pozostawione do dalszej obserwacji.

Pozaustrojowa litotrypsja (ESWL) jest również u dzieci uznaną i ogólnie uważaną za „bezpieczną” metodą usuwania konkrementów z układu moczowego. *Goel i wsp.* stwierdzili co prawda u 6 z 50 pacjentów w wieku od 2 do 12 lat obecność krwiaków nerkowych bezpośrednio po przeprowadzonym zabiegu ESWL, jednakże zmiany te cofały się, a w 32

miesiącu obserwacji nie stwierdzano żadnych istotnych zaburzeń funkcji nerek. Mimo to konieczna jest ścisła kontrola funkcji nerek po zabiegu ESWL, ponieważ także u dzieci opisywane były spadki GFR ( $\sim 15\%$ ). W międzyczasie pojawiły się doniesienia, jak np. przeglądowy artykuł *Evan i wsp.* które przestrzegają przed bezkrytycznym stosowaniem litotrypsji ESWL.

W pierwotnej hiperoksalurii należy szczególnie unikać ESWL, ponieważ u pacjentów z nefrokalcynozą fale uderzeniowe mogą nieodwracalnie niszczyć miąższ nerki. Dotychczas opisane skutki ESWL u pacjentów z PH I obejmują zarówno sukcesy terapeutyczne jak i utratę nerki, postępowanie szczawianicy a także ostrą niewydolność nerek po obustronnie wykonanym zabiegu litotrypsji. *Marangella i wsp.* opisali u jednego pacjenta z PH II schyłkową niewydolność nerek po ESWL (duże, obustronne krwiaki z następową nefrektomią). Nie można jednak odpowiedzieć z całą pewnością, czy sama litotrypsja przyczynia się do ostrej niewydolności nerek, czy też dotychczas istniejąca przewlekła niewydolność nerek, także bez zabiegu ESWL przyjęłaby taki przebieg kliniczny. Mimo to powinno być zasadą, iż przy istnieniu masywnej nefrokalcynozy, nie tylko u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią, należy unikać usuwania złogów metodą ESWL.

### **3. Dializoterapia**

Żadna metoda terapii nerkozastępczej nie zapewnia wystarczającej eliminacji kwasu szczawowego, co jest powodem stałego wzrostu osoczowego stężenia kwasu szczawowego u pacjentów z pierwotną hiperoksalurią. Poza tym u tych pacjentów dochodzi do wzrostu przesylenia osocza szczawianami wapnia. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci klirens dializacyjny kwasu szczawowego podczas hemodializy z wartością  $\sim 115 \text{ ml/min./1,73m}^2 \text{ p.c.}$  jest wyższy niż podczas dializy otrzewnowej, przy której wynosi jedynie  $\sim 5\text{-}8 \text{ ml/min.}$  Dodatkowo *Watts i wsp.* stwierdzili przy tym, że klirens kwasu szczawowego w przypadku

dializy otrzewnowej u dorosłych jest o 50% niższy u dorosłych pacjentów niż u dzieci. Podobne obserwacje poczynili *Yamauchi i wsp.* Różnice te wynikają z większej powierzchni otrzewnej w stosunku do powierzchni ciała u dzieci.

Tygodniowa eliminacja kwasu szczawowego przy stosowaniu standardowych schematów jest podobna dla obu metod leczenia nerkozastępczego (HD dwuwęglanowa 3x5h i CADO, płyn 2,3 % Gluk., objętość wymiany 40 ml/kg m.c., 4 wymiany/24h). Wynosi ona 3400-3900  $\mu\text{mol}$  kwasu szczawowego/1,73m<sup>2</sup>/tydzień u pacjentów dializowanych nie chorujących na PH oraz 6000-9000  $\mu\text{mol}$  kwasu szczawowego/tydzień u pacjentów z PH I. Jest ona niestety znacznie niższa niż endogenna produkcja kwasu szczawowego w PH I. U pacjentów z PH eliminacja kwasu szczawowego wydaje się być skuteczniejsza. *Marangella i wsp.* wykazali, że średni stopień eliminacji podczas CAPD wynosi w przypadku dorosłych z PH II 1120  $\mu\text{mol}$  kwasu szczawowego/24 h (816  $\mu\text{mol}/24\text{h}$  dla kwasu L- glikolowego), w porównaniu do 312  $\mu\text{mol}$  kwasu szczawowego/24 h u pacjentów z PH I .

W przedoperacyjnym przygotowaniu pacjentów do złożonej transplantacji wątroby i nerki można zwiększyć częstość zabiegów hemodializ z 3 x po 5 h/tydzień do 5 x po 5 h/tydzień lub nawet więcej aby przed transplantacją usunąć jak najwięcej kwasu szczawowego. Do rozważenia pozostaje zastosowanie połączenia hemodializy z dializą otrzewnową. Własne doświadczenia wskazują jednak, że takie postępowanie w dalszym ciągu eliminuje zbyt małą ilość kwasu szczawowego, w sytuacji jego ogromnej kumulacji w przebiegu układowej szczawianicy i przewlekłej niewydolności nerek. Wydaje się, że to co można osiągnąć stosując powyższe kombinacje leczenia nerkozastępczego, to zapobieganie ogromnego wzrostu poziomu kwasu szczawowego w osoczu i utrzymywanie go na stałym, chociaż podwyższonym poziomie. Niestety nie jest jednak udowodnione, że zapobiega to niekorzystnym skutkom odkładania się szczawianów wapnia w tkankach. U jednej z naszych pacjentek leczonej złożonym schematem

nerkozastępczym (HD dwuwęglanowa 6 x 2 h + dodatkowo nocna 8 h ADO) uzyskaliśmy stabilnie wysoki poziom kwasu szczawowego w osoczu (60 - 75  $\mu\text{mol/l}$ ) przy wartościach przesycenia osocza szczawianami wapnia (2,08 - 2,96 wzgl. jednostek).

#### **4. Transplantacja**

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących wyboru sposobu postępowania transplantacyjnego, w tym również czasu jego przeprowadzenia. *Katz i wsp.* oraz *Scheinman* propagują wczesną transplantację nerki bez równoczesnej transplantacji wątroby. Wg ich doświadczeń, pacjenci nawet z niską aktywnością AGT, objęci odpowiednim leczeniem po takiej transplantacji dobrze rokują w długim okresie obserwacji. Argumentem takiego postępowania jest chęć uniknięcia możliwych komplikacji związanych z przeszczepem wątroby. Przeciwnie do tych doniesień są dane Europejskiego Rejestru Transplantacyjnego, wg których czas przeżycia izolowanego przeszczepu nerki jest stosunkowo krótki. Po 3 latach od przeszczepu funkcjonuje tylko 23% przeszczepów od dawców żywych i jedynie 17% narządów pobranych od zmarłych.

Przeciwnie postępowanie proponują *Cochat i wsp.* Polega ono na izolowanym przeszczepie wątroby u dzieci, których funkcja nerek nie jest jeszcze znacznie upośledzona. Autorzy polecają rozważenie takiego zabiegu (również kombinowanego z przeszczepem nerki) najpóźniej przy spadku GFR poniżej 40 ml/min./1,73m<sup>2</sup>, dla zapobieżenia następstw układowej szczawianicy. Z kolei *McDonald i wsp.* opisują u dorosłych postępowanie polegające na wykonaniu transplantacji wątroby i po zmniejszeniu depozytu kwasu szczawowego w organizmie przez zastosowanie agresywnej hemodializoterapii, następnej transplantacji nerki. W każdym razie wybór metody i czasu transplantacji powinien również uwzględniać różnorodny, zależny od pacjenta przebieg choroby podstawowej.

Obecnie w schyłkowej niewydolności nerek metodą z wyboru jest złożona transplantacja wątroby i nerki, szczególnie wtedy kiedy taki

zabieg może być wykonany jeszcze przed wystąpieniem układowej szczawianicy. Izolowany przeszczep nerki wiąże się bowiem z wysokim ryzykiem szybkiej niewydolności przeszczepu wskutek odkładania się szczawianów wapnia. Proces ten zachodzi mimo stosowania nadzwyczajnych przed- i poprzyszczepowych środków zaradczych (agresywna hemodializa, leczenie farmakologiczne- pirydoksyna, cytryniany). Istnieją jednak doniesienia, opisujące korzystny, kilkuletni efekt izolowanej transplantacji nerki u pojedynczych pacjentów z PH I i schyłkową niewydolnością nerek (*Allen i wsp.*). *Casale i wsp.* na podstawie również jednego przypadku klinicznego twierdzą, że nawet układowa szczawianica nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do izolowanej transplantacji nerki.

Jeżeli funkcja nerek nie jest jeszcze upośledzona i nie wystąpiły jeszcze skutki układowej szczawianicy należy rozważyć izolowaną transplantację wątroby. *Cochat i wsp.* opisali dwa przypadki, a *Nolkemper i wsp.* kolejne, u których z dobrym skutkiem zastosowano takie postępowanie. Korzyścią jest przy tym utrzymanie funkcji nerek własnych, ale przede wszystkim uniknięcie układowej szczawianicy, która przy dłuższym oczekiwaniu na odpowiednie narządy do przeszczepu, prowadzić może do poważnych następstw. *Kemper i wsp.* polecają również wyprzedzającą transplantację wątroby, jeszcze zanim dojdzie do znacznego spadku GFR. Ich własne obserwacje wskazują na korzystny efekt takiego postępowania tzn. spadek poziomu kwasu szczawowego w osoczu oraz przesycenia osocza szczawianami wapnia przy długookresowej, stabilnej funkcji nerek, bez konieczności przeszczepu nerki.

Obserwacje wskazują również (np. 8- letni bezproblemowy przebieg po złożonej transplantacji wątroby i nerki), że skutki układowej szczawianicy mogą być odwracalne. Dotyczy to całkowitego ustępowania złogów szczawianowo wapniowych w kościach i szpiku kostnym, normalizacji erytropoezy, a także poprawy gęstości kości. Pozostają jednak złogi szczawianów wapnia w siatkówce. Nawet nasilona

kardiomiopatia, spowodowana odkładaniem się szczawianów wapnia w mięśniu sercowym, nie powinna być przeciwwskazaniem do przeszczepu, ponieważ po jego udanym przeprowadzeniu stwierdza się poprawę funkcji serca, co jest wynikiem uwalniania szczawianów wapnia. Znane są również przypadki udanych ciąż po złożonej transplatacji wątroby i nerki.

Nie można jednak nie wspomnieć, że transplatacja wątroby może się wiązać z wieloma poważnymi problemami (np. przewlekła cholestaza). Niektóre komplikacje mogą być tak nasilone, że jakość życia może ulec pogorszeniu, nawet w porównaniu z okresem dializoterapii. Mogą one wystąpić zarówno po złożonej transplatacji, jak również po izolowanym przeszczepie nerki. Na przykład jeden z pacjentów zmarł 4 miesiące po udanej złożonej transplatacji z powodu innych przyczyn (krwawienie śródczaszkowe i oporne na leczenie drgawki). W tym przypadku funkcja wątroby i nerki po przeszczepie były zachowane, nie doszło do odkładania się szczawianów wapnia w nerce przeszczepionej a obraz szpiku kostnego był całkowicie prawidłowy.

W aspekcie możliwego, bardzo postępującego przebiegu pierwotnej hiperoksalurii, transplatacja powinna być możliwie wcześnie planowana, zanim skutki układowej szczawianicy staną się klinicznie jawne. Bardzo istotne jest postępowanie nefroprotekcyjne, służące jak najdłuższemu zachowaniu funkcji nerek, ponieważ nawet niewielka, resztkowa funkcja nerek własnych jest bardziej efektywna w eliminacji kwasu szczawowego niż leczenie nerkozastępcze. Z kolei zbyt duże nagromadzenie kwasu szczawowego w organizmie w przebiegu układowej szczawianicy ma oczywisty wpływ na sukces lub porażkę postępowania przeszczepowego.

Ostateczny wybór metody transplatacyjnej zależy ostatecznie od uznania ośrodka sprawującego opiekę. Zbyt długi czas oczekiwania na złożony przeszczep może skłaniać wielu pacjentów do wyboru izolowanej transplatacji nerki z następowym, agresywnym pooperacyjnym leczeniem zachowawczym. O ile później zajdzie taka konieczność, może w takich przypadkach, po uwzględnieniu heterogenności choroby, zostać wykonany przeszczep wątroby. Pacjenci wrażliwi na pirydoksynę, którzy



pod jej wpływem wykazują wyraźne zmniejszenie wydalanie kwasu szczawiowego z moczem, ale z innych powodów zostali poddani transplantacji (np. zbyt późne postawienie rozpoznania) byłiby optymalnymi kandydatami do izolowanego przeszczepu nerki. Dla wszystkich innych pacjentów najlepszym rozwiązaniem pozostaje złożony przeszczep wątroby i nerki.