

انواع هیپراگزالوری و درمان آن‌ها

● دکتر سید ضیاء الدین صمصام شریعت

دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی (Ph.D)، دانشکده داروسازی و علوم

دارویی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

samsam@pharm.mui.ac.ir

چکیده

هیپراگزالوری به حالتی گفته می‌شود که دفع اگزالات از طریق کلیه‌ها بیش از حد طبیعی می‌باشد. دو نوع هیپراگزالوری که از نظر کلینیکی متفاوت‌اند به نام‌های هیپراگزالوری اولیه و هیپراگزالوری ثانویه شرح داده شده‌اند. هیپراگزالوری اولیه یک اختلال ژنتیکی به واسطه کمبود فعالیت آنزیم ایجاد می‌گردد و حال آن که هیپراگزالوری ثانویه به لحاظ مصرف بیش از حد غذایی اگزالات و یا پیش‌سازهای اگزالات ایجاد می‌شود. هیپراگزالوری اولیه به سه دسته اصلی تقسیم شده است. نوع ۱ شکل متداول آن‌ها است که حدود ۸۰ درصد هیپراگزالوری اولیه را به خود اختصاص داده است. نقص ژنتیکی در هیپراگزالوری نوع ۱ به دلیل کمبود فعالیت آنزیم پراکسی زومی *L-alanine glyoxylate aminotransferase (AGT)* می‌باشد که نتیجه آن افزایش ذخیره گلی اگزالات در بدن است که به اگزالات تبدیل می‌گردد. عامل ایجاد نوع ۲ هیپراگزالوری کمبود فعالیت آنزیم

glyoxylate reductase/ hydroxy pyruvate reductase می‌باشد. از مشخصات نوع ۲ تشکیل سنگ‌های کلیوی، تشکیل سنگ‌های کلسیمی در کلیه و آخرین مرحله بیماری کلیوی می‌باشد. نوع ۳ با شروع تشکیل سنگ‌های اگزالات عود کننده در دوران کودکی و یا در زمان بلوغ مشخص می‌گردد و بیماران با سنگ‌های اگزالات کلسیم در کلیه‌ها و از بین رفتن اعمال کلیوی مواجه می‌شوند. برای درمان و جلوگیری از عود علائم مصرف مقدار زیاد

مایعات در تمام ساعات شبانه روز و استفاده از یک نوع مهار کننده عمل کریستالیزه شدن اگزالات کلسیم توصیه شده است.

واژگان کلیدی: دفع بیش از حد اگزالات از ادرار، سنگ‌های کلیوی، سنگ‌های اگزالات کلسیم

مقدمه

دفع ادراری اسید اگزالیك در حالت طبیعی حدود ۵۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت می‌باشد (۱). هرگاه میزان اسید اگزالیك در بدن افزایش یابد به مقدار بیشتری از طریق ادرار از بدن دفع می‌گردد که این حالت را هیپراگزالوری می‌نامند.

اسید اگزالیك در غلظت‌های طبیعی در خون و مایعات بدن محلول است ولی افزایش بیش از حد آن در حضور کلسیم به شکل اگزالات کلسیم در می‌آید که حلالیت آن به شدت کاهش می‌یابد و می‌تواند به صورت اگزالات کلسیم رسوب نماید. از آنجایی که اسید اگزالیك در تمام بافت‌های بدن تولید می‌گردد افزایش سطح آن در حضور یون‌های کلسیم کریستال‌های نا محلول اگزالات کلسیم را ایجاد می‌نماید که *Oxalosis* نامیده می‌شود. اولین علامت هیپراگزالوری اختلالات کلیوی به علت رسوب اگزالات کلسیم در کلیه‌ها می‌باشد که گاهی به تعویض کلیه‌ها منجر می‌گردد. از طرفی رسوب اگزالات کلسیم در کبد هم اتفاق می‌افتد که به علت از دست رفتن اعمال کبد نیاز به تعویض این عضو هم الزامات خواهد بود.



به طور کلی هیپراگزالوری به دو گروه اصلی تقسیم شده است. هیپراگزالوری اولیه و هیپراگزالوری ثانویه. هیپراگزالوری اولیه یک بیماری ژنتیکی و به علت نقص در فعالیت آنزیمها ایجاد می گردد و دارای سه نوع متفاوت می باشد که به شکل هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ هیپراگزالوری اولیه نوع ۲ و هیپراگزالوری اولیه نوع ۳ گزارش شده است. هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ به علت موتاسیون در ژن AGXT که ساخته شدن آنزیم

L – alanine glyoxylate aminotransferase را به عهده دارد ایجاد می گردد. کمبود فعالیت این آنزیم موجب مصرف نشدن گلی اگزالات و تبدیل آن به اسید اگزالیک می شود که موجب افزایش سطح اسید اگزالیک در کلیه ها و دیگر ارگان های بدن می گردد.

بیوپسی کلیه و مشاهده تجمع کریستال های اگزالات کلسیم که منجر به آسیب کلیه شده و مطالعات ژنتیکی و وجود موتاسیون در ژن AGXT می تواند تأیید هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ باشد. بنابراین بایستی در بیمارانی که سنگ های اگزالات کلسیم عود کننده در کلیه ها دارند بررسی به طور کامل انجام گیرد. درمان زود هنگام با پیریدوکسین (Pyridoxine) باعث کاهش دفع ادراری اگزالات شده و می تواند پیشرفت بیماری را تا مرحله نهایی (End – stage renal disease) به تعویق اندازد. پس از این که کلیه ها به آخرین مرحله از بیماری رسید برای جلوگیری از تجمع سیستمیک اگزالات در بدن نیاز ضروری به دیالیز خواهد بود. تعویض کلیه ها و کبد برای این بیماران نقش درمانی خواهد داشت. از آنجایی که در مسیر تبدیل گلی اگزالات به اسید اگزالیک مقادیری اسید گلیکولیک هم تولید می گردد که از طریق کلیه ها دفع می شود، هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ را گلیکولیک اسید اوری هم می نامند.

□ هیپراگزالوری اولیه نوع ۲ به دلیل موتاسیون در ژن کد کننده آنزیم

Glyoxylate / reductase / hydroxy pyruvate reductase (GR / PR) ایجاد می گردد. کمبود فعالیت این آنزیم منجر به ایجاد سنگ های کلیوی اگزالاته عود کننده در پارانشیم کلیه ها،

مجرای ادراری و مثانه و نهایتاً آخرین مرحله از بیماری کلیوی عارض خواهد شد. پس از این مراحل به طور معمول رسوب اگزالات کلسیم در بافت های بدن (Oxalosis) مشاهده می گردد. حملات علائم معمولاً در دوران کودکی اتفاق می افتد. تشخیص از طریق آزمایش های ژنتیک مولکولی بر روی ژن GRHPR صورت می گیرد. در صورت مشکوک بودن آزمایش ژنتیکی، بیوپسی کبد و تعیین فعالیت آنزیم Glyoxylate reductase به تشخیص کمک می نماید. درمان تظاهرات بالینی از طریق کاهش اشباع اگزالات کلسیم ادرار با مصرف مایعات کافی در طول شبانه روز و استفاده از مهار کننده های عمل کریستالیزه شدن اگزالات کلسیم (اورتوفسفات، سترات پتاسیم و منیزیم)، دیالیز کلیه ها و نهایتاً تعویض کلیه صورت می گیرد.

هیپراگزالوری اولیه نوع ۳ با شروع سنگ های کلیوی اگزالات کلسیم عود کننده در طفولیت و یا در دوران بلوغ تظاهر می نماید. این بیماری به علت موتاسیون در ژن AGXT ایجاد می گردد که کد کننده آنزیم L – alanine glyoxylate aminotransferase می باشد.

□ هیپراگزالوری اولیه نوع ۳

این نوع هیپراگزالوری بر اثر مشاهدات سنگ های کلیوی در کودکان به تازگی گزارش شده است. علت این اختلال موتاسیون در ژن HOGA₁ می باشد. بیشتر این موارد در هنگامی که این کودکان مورد آزمایش های کلینیکی به غیر از هیپراگزالوری قرار می گیرند شناسایی می شوند. تکنیک Tandem mass spectrometry برای بررسی متابولیت های این اختلال گزارش شده است. 4 – hydroxyglutamate و متابولیت های وابسته به آن مورد بررسی قرار می گیرند. برای تأیید بیماری موتاسیون های ژن HOGA₁ هر دو ال گزارش می شود. لازم به تذکر است که با توجه به این نکته که موتاسیون های ایجاد شده در این ژن بتازگی مورد بررسی قرار گرفته اند هنوز بررسی های بیشتری را می طلبد تا بتوان با صراحت علائم بالینی این گونه بیماران را مرتبط با موتاسیون های ایجاد شده در ژن HOGA₁ دانست. به هر حال فعالیت



محصول و یا محصولات وابسته به این ژن لازم است مورد بررسی قرار گیرند.

□ هیپراگزالوری ثانویه

هیپراگزالوری ثانویه به حالتی گفته می‌شود که بالانس میزان اسید اگزالیک در بدن به هم خورده که به دو طریق ممکن است اتفاق افتد.

الف- مصرف بیش از حد موادی که دارای مقادیر بالایی اسید اگزالیک هستند از جمله اسفناج، ریواس، مرکبات، چای، قهوه، کاکائو و کولاها. نکته قابل توجه این که در مواد غذایی، اگزالات به شکل اگزالات سدیم وجود دارد و آزمایش‌ها نشان داده که به طور متوسط حدود ۱۲ درصد از اگزالات غذایی در لوله گوارش جذب می‌گردد. اگر چه میزان جذب اسید اگزالیک در لوله

گوارش به وجود بعضی کاتیون‌های فلزی بستگی دارد. به عنوان مثال بیمارانی که دچار اختلال در جذب چربی‌ها هستند مقداری از کلسیم روده همراه با اسیدهای چرب دفع می‌گردد و لذا کلسیم کافی برای اتصال با اسید اگزالیک در دسترس نمی‌باشد در نتیجه اگزالات کلسیم کمتری تشکیل شده و بیشتر اسید اگزالیک به شکل آزاد در روده می‌ماند که به علت محلول بودن جذب می‌گردد.

ب- مصرف بیش از حد موادی که در بدن به اسید اگزالیک تبدیل می‌شوند. مهم‌ترین منبع تولید اسید اگزالیک در بدن ویتامین C (اسید آسکوربیک) می‌باشد. به هر حال اگر چه ویتامین C یک ویتامین محلول در آب می‌باشد ولی مصرف بیش از حد آن می‌تواند موجب افزایش اسید اگزالیک در بدن گردد.

References

- 1- Monico C G et al. Primary hyperoxaluria type 3 gene HOGA1 (formerly HDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2289 – 2295.
- 2- H0pp Ket al. Phenotype- genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26 (10): 2559 – 2570.
- 3 -Allard et al. Renal function can be impaired in children with primary hyperoxaluria type 3. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30:1807 – 1813.
- 4- Cochat P, Farque S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1. Strategy for organ transplantation. *Urr Opin Organ Traspl.* 2010; 15:590 – 593.
- 5- Asplin J R. Hyperoxaluric calcium Nephrolithiasis *Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America.* 2002; 31: 927 - 949

