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

اسید اگزالیک 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 اگزالیک 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 از الزامات خواهد بود.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-19]

بـــه طور کلـــی هیپراگزالوری به دو گروه اصلی تقســـیم شـــده اســـت. هیپراگزالوری اولیه و هیپراگزالـــوری ثانویه. هیپراگزالـــوری اولیه یک بیماری ژنتیکـــی و به علت نقص در فعالیت آنزیم‌ها ایجاد می‌گردد و دارای ســـه نوع متفاوت می‌باشد که به شکل هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ هیپراگزالوری اولیه نوع ۲ و هیپراگزالوری اولیه نوع ۳ گزارش شده است.

هیپراگزالـــوری اولیه نـــوع ۱ به علت موتاســـیون در ژن AGXT که ساخته شدن آنزیم

L – alanine glyoxylate aminotrasferase

را بـــه عهده دارد ایجاد می‌گـــردد. کمبود فعالیت این آنزیم موجب مصرف نشـــدن گلی اگزالات و تبدیل آن به اســـید اگزالیک می‌شود که موجب افزایش سطح اسید اگزالیک در کلیه‌ها و دیگر ارگان‌های بدن می‌گردد.

بیوپســـی کلیه و مشاهده تجمع کریســـتال‌های اگزالات کلســـیم که منجر به آسیب کلیه شـــده و مطالعات ژنتیکی و وجـــود موتاســـیون در ژن AGXT می‌توانـــد تأییـــد هیپراگزالـــوری اولیـــه نوع ۱ باشـــد. بنابراین بایســـتی در بیمارانی که ســـنگ‌های اگزالات کلســـیم عـــود کننده در کلیه‌ها دارند بررســـی به طور کامل انجام گیرد. درمان زود هنگام با پیریدوکســـین (Pyridoxine) باعث کاهش دفع ادراری اگزالات شده و می‌تواند پیشرفت بیماری را تا مرحله نهایی (End – stage renal disease) به تعویق اندازد. پـــس از این که کلیه‌ها به آخرین مرحله از بیماری رســـید برای جلوگیری از تجمع سیســـتمیک اگزالات در بدن نیاز ضـــروری به دیالیز خواهد بود. تعویـــض کلیه‌ها و کبد برای این بیماران نقش درمانی خواهد داشـــت. از آنجایی که در مســـیر تبدیل گلی اگزالات به اسید اگزالیک مقادیری اسید گلیکولیـــک هم تولیـــد می‌گردد که از طریـــق کلیه‌ها دفع می‌شود، هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ را گلیکولیک اسید اوری هم می‌نامند.

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

Glyoxylate / reductase / hydroxy pyruvate reductase (GR / PR)

ایجاد می‌گـــردد. کمبود فعالیت این آنزیـــم منجر به ایجاد ســـنگ‌های کلیوی اگزالاته عود کننده در پارانشیم کلیه‌ها، مجرای ادراری و مثانه و نهایتاً آخرین مرحله از بیماری کلیوی عارض خواهد شد. پس از این مراحل به طور معمول رسوب اگزالات کلســـیم در بافت‌های بدن (Oxalosis) مشاهده می‌گردد. حمـــلات علائم معمـــولاً در دوران کودکی اتفاق می‌افتد. تشخیص از طریق آزمایش‌های ژنتیک مولکولی بر روی ژن GRHPR صورت می‌گیرد. در صورت مشـــکوک بودن آزمایش ژنتیکی، بیوپسی کبد و تعیین فعالیت آنزیم Glyoxylate reductase به تشخیص کمک می‌نماید.

درمان تظاهرات بالینی از طریق کاهش اشـــباع اگزالات کلســـیم ادرار با مصرف مایعات کافی در طول شـــبانه روز و اســـتفاده از مهار کننده‌های عمل کریستالیزه شدن اگزالات کلســـیم (اورتوفسفات، سیترات پتاســـیم و منیزیم)، دیالیز کلیه‌ها و نهایتاً تعویض کلیه صورت می‌گیرد.

هیپراگزالوری اولیه نوع ۳ با شـــروع ســـنگ‌های کلیوی اگزالات کلســـیم عود کننـــده در طفولیت و یـــا در دوران بلـــوغ تظاهـــر می‌نماید. ایـــن بیماری به علت موتاســـیون در ژن AGXT ایجـــاد می‌گـــردد کـــه کد کننـــده آنزیم L – alanine glyoxylate aminotrasferase می‌باشد.

❑ هیپراگزالوری اولیه نوع ۳

این نـــوع هیپراگزالوری بر اثر مشـــاهدات ســـنگ‌های کلیوی در کودکان به تازگی گزارش شـــده است. علت این اختلال موتاســـیون در ژن $HOGA_1$ می‌باشـــد. بیشـــتر ایـــن موارد در هنگامی که این کـــودکان مورد آزمایش‌های کلینیکی به غیر از هیپراگزالوری قرار می‌گیرند شناســـایی می‌شـــوند. تکنیـــک Tandem mass spectrometry برای بررســـی متابولیت های این اختلال گزارش شده است. 4 – hydroxyglutamate و متابولیـــت های وابســـته به آن مورد بررســـی قـــرار می‌گیرند. بـــرای تأیید بیماری موتاســـیون‌های ژن $HOGA_1$ هر دو الل گزارش می‌شود. لازم به تذکر است که با توجه به این نکته که موتاسیون‌های ایجاد شـــده در این ژن بتازگی مورد بررســـی قرار گرفته‌اند هنوز بررسی‌های بیشـــتری را می‌طلبد تا بتوان با صراحت علائم بالینی این گونه بیماران را مرتبط با موتاســـیون های ایجاد شده در ژن $HOGA_1$ دانســـت. به هر حال فعالیت

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-19]

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

❑ هیپراگزالوری ثانویه

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

الـــف- مصرف بیش از حـــد موادی کـــه دارای مقادیر بالایی اســـید اگزالیک هســـتند از جمله اسفناج، ریواس، مرکبـــات، چای، قهوه، کاکائو و کولاهـــا. نکته قابل توجه این که در مواد غذایی، اگزالات به شـــکل اگزالات سدیم وجود دارد و آزمایش‌ها نشـــان داده که به طور متوســـط حدود ۱۲ درصد از اگزالات غذایی در لوله گوارش جذب می‌گردد. اگر چـــه میزان جذب اســـید اگزالیک در لوله گوارش به وجود بعضی کاتیون‌های فلزی بستگی دارد. به عنـــوان مثال بیمارانی که دچار اختلال در جذب چربی‌ها هســـتند مقـــداری از کلســـیم روده همراه با اســـیدهای چرب دفع می‌گردد و لذا کلســـیم کافی بـــرای اتصال با اسید اگزالیک در دســـترس نمی‌باشد در نتیجه اگزالات کلسیم کمتری تشکیل شـــده و بیشتر اسید اگزالیک به شـــکل آزاد در روده می‌مانـــد که به علـــت محلول بودن جذب می‌گردد.

ب – مصـــرف بیـــش از حد موادی که در بدن به اســـید اگزالیـــک تبدیل می‌شـــوند. مهم‌ترین منبع تولید اســـید اگزالیک در بدن ویتامین C (اســـید آسکوربیک) می‌باشد. بـــه 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. Trategy 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-12-19]