

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

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 اسید اگزالیک 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.

هیپراگزالوری به حالتی گفته می‌شود که دفع اگزالات از طریق کلیه‌ها بیش از حد طبیعی می‌باشد. دو نوع هیپراگزالوری که از نظر کلینیکی متفاوتند 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

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 بافت‌های بدن (Oxalosis) مشاهده می‌گردد. حملات علائم معمولاً در دوران کودکی اتفاق می‌افتد. تشخیص از طریق آزمایش‌های ژنتیک مولکولی بر روی ژن GRHPR صورت می‌گیرد. در صورت مشکوک بودن آزمایش ژنتیکی، بیوپسی کبد و تعیین فعالیت آنزیم Glyoxylate reductase به تشخیص کمک می‌نماید. درمان تظاهرات بالینی از طریق کاهش اشباع اگزالات کلسیم ادرار با مصرف مایعات کافی در طول شبانه روز و استفاده از مهارکننده‌های عمل کریستالیزه شدن اگزالات کلسیم (اورتوفسفات، سیتراپتاسسیم و منیزیم)، دیالیز کلیه‌ها و نهایتاً تعویض کلیه صورت می‌گیرد. هیپراگزالوری اولیه نوع ۳ با شروع سنگ‌های کلیوی اگزالات کلسیم عودکننده در طفولیت و یا در دوران بلوغ تظاهر می‌نماید. این بیماری به علت موتاسیون در ژن AGXT ایجاد می‌گردد که کدکننده آنزیم L – alanine glyoxylate aminotrasferase می‌باشد.

□ هیپراگزالوری اولیه نوع ۳

این نوع هیپراگزالوری بر اثر مشاهدات سنگ‌های کلیوی در کودکان به تازگی گزارش شده است. علت این اختلال موتاسیون در ژن HOGA₁ می‌باشد. بیشتر این موارد در هنگامی که این کودکان مورد آزمایش‌های کلینیکی به غیر از هیپراگزالوری قرار می‌گیرند شناسایی می‌شوند. تکنیک Tandem mass spectrometry برای بررسی متابولیت‌های این اختلال گزارش شده است. 4 – hydroxyglutamate و متابولیت‌های وابسته به آن مورد بررسی قرار می‌گیرند. برای تأیید بیماری موتاسیون‌های ژن HOGA₁ هر دو ال گزارش می‌شود. لازم به تذکر است که با توجه به این نکته که موتاسیون‌های ایجاد شده در این ژن بتازگی مورد بررسی قرار گرفته‌اند هنوز بررسی‌های بیشتری را می‌طلبد تا بتوان با صراحت علائم بالینی این گونه بیماران را مرتبط با موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن HOGA₁ دانست. به هر حال فعالیت

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 می‌گردد و دارای سه نوع متفاوت می‌باشد 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 aminotrasferase را به عهده دارد ایجاد می‌گردد. کمبود فعالیت این آنزیم موجب مصرف نشدن گلی اگزالات و تبدیل آن به اسید اگزالیک می‌شود که موجب افزایش سطح اسید اگزالیک در کلیه‌ها و دیگر ارگان‌های بدن می‌گردد.

بیوپسی کلیه و مشاهده تجمع کریستال‌های اگزالات کلسیم که منجر به آسیب کلیه شده و مطالعات ژنتیکی وجود موتاسیون در ژن AGXT می‌تواند تأیید هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ باشد. بنابراین بایستی در بیمارانی که سنگ‌های اگزالات کلسیم عودکننده در کلیه‌ها دارند بررسی به طور کامل انجام گیرد. درمان زود هنگام با پیریدوکسین (Pyridoxine) باعث کاهش دفع ادراری اگزالات شده و می‌تواند پیشرفت بیماری را تا مرحله نهایی (End – stage renal disease) به تعویق اندازد. پس از این که کلیه‌ها به آخرین مرحله از بیماری رسید برای جلوگیری از تجمع سیستمیک اگزالات در بدن نیاز ضروری به دیالیز خواهد بود. تعویض کلیه‌ها 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 می‌گردد که از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود، هیپراگزالوری اولیه نوع ۱ را گلیکولیک اسید اوری هم می‌نامند.

□ هیپراگزالوری اولیه نوع ۲ به دلیل موتاسیون در ژن کدکننده آنزیم

Glyoxylate / reductase / hydroxy pyruvate reductase (GR / PR) ایجاد می‌گردد. کمبود فعالیت این آنزیم منجر به ایجاد سنگ‌های کلیوی اگزالاته عودکننده در پارانثیم کلیه‌ها،

گوارش به وجود بعضی کاتیون‌های فلزی بستگی دارد. به عنوان مثال بیماری‌هایی 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 اگزالیکی در دسترس نمی‌باشد در نتیجه اگزالات کلسیم کمتری تشکیل شده و بیشتر اسید اگزالیکی به شکل آزاد در روده می‌ماند که به علت محلول بودن جذب می‌گردد.

ب - مصرف بیش از حد موادی که در بدن به اسید اگزالیکی تبدیل می‌شوند. مهم‌ترین منبع تولید اسید اگزالیکی 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 اگزالیکی در بدن گردد.

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 اگزالیکی در بدن به هم خورده که به دو طریق ممکن است اتفاق افتد.

الف - مصرف بیش از حد موادی که دارای مقادیر بالایی اسید اگزالیکی هستند از جمله اسفناج، ریواس، مرکبات، چای، قهوه، کاکائو و کولاه‌ها. 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 اگزالیکی در لوله

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- Hopp 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

