

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## Primer hyperoxaluria. Tények és perspektívák

KAUCSÁR Tamás<sup>1</sup>, MIKES Bálint<sup>1</sup>, KELEN Kata<sup>1</sup>, JÁVORSZKY Eszter<sup>1</sup>, SZATMÁRI Ildikó<sup>1</sup>, DOBI Deján<sup>2</sup>, NYIKULY Kinga<sup>3</sup>, VÁRKONYI Ildikó<sup>1</sup>, MAKÁ Erika<sup>4</sup>, DEZSŐFI-GOTTL Antal<sup>1</sup>, MÁTTYUS István<sup>1</sup>, LÓDI Csaba<sup>1</sup>, TORY Kálmán<sup>1,5</sup>, SALLAY Péter<sup>1</sup>, SZABÓ J. Attila<sup>1</sup>, REUSZ György<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

<sup>2</sup>Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

<sup>3</sup>Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>4</sup>Szemészeti Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

<sup>5</sup>MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport

**ÖSSZEFOGLALÁS** – A primer hyperoxaluria ritka anyagcsere-betegség. A glioxilát anyagcserezavarára miatt nagy mennyiségű oxalát keletkezik, amely – mivel rosszul oldódik – a szövetekben oxalátkicsapódáshoz, oxalosishoz vezet. Az oxalosis elsőként a veséket érinti, enyhébb formában urolithiasishoz, súlyos esetekben nephrocalcinosishoz és progresszív vesefunkció-romláshoz, végül végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A betegség típusát genetikai vizsgálattal lehet pontosan azonosítani. Klinikai megjelenése nagyon változatos. Enyhébb esetekben az oxaláttermelés csökkentése és kicsapódásának gátlása jelenthet terápiás lehetőséget, súlyosabb esetben vesepótló kezelésre lehet szükség. A betegség kóroki terápiaját egyelőre a májátültetés jelenti. Az oxalát kialakulásában kulcsszerepet játszó enzim RNS-interferencia útján történő gátlásán alapuló biológiai terápia új perspektívát jelenthet a betegség komplex kezelésében.

**Kulcsszavak:** primer hyperoxaluria, oxalosis, csecsemőkorai dialízis, géncsendesítő terápia, kombinált máj-vese transzplantáció

### Primary hyperoxaluria. Facts and perspectives

Kaucsár T, Mikes B, Kelen K, Jávorszky E, Szatmári I, Dobi D, Nyikuly K, Várkonyi I, Maka E, Dezsőfi-Gottl A, Mátyus I, Lódi Cs, Tory K, Sallay P, Szabó J. A, Reusz Gy.

**Summary** – Primary hyperoxaluria is a rare metabolic disease. As a result of the glyoxylate metabolism disorder, large amounts of oxalate are formed, which due to poor solubility leads to oxalosis. Oxalosis first affects the kidneys and in milder forms lead to urolithiasis, nephrocalcinosis and in severe cases end-stage renal disease develops. The disease type can be accurately identified by genetic testing. Its clinical appearance is quite variable. In milder cases the aim is to reduce oxalate production and to inhibit its precipitation. In more severe cases, renal replacement therapy may be required. To date liver transplantation is the only curative intervention. Biological therapy based on the inhibition of the main enzyme involved in oxalate formation by RNA interference may offer new perspectives in the complex treatment of the disease.

**Keywords:** primary hyperoxaluria, oxalosis, infantile dialysis, gene silencing therapy, combined liver-kidney transplantation

### Bevezetés

A vesekövesség viszonylag gyakori megbetegedés, diagnosztikája és ellátása a mindennapi rutinellátás része. Kialakulásához a vizelet adott összetevőre (leggyakrabban kalcium-oxalát) kialakuló túltelítettség vezet. Ugyanakkor az esetek egy részében olyan anyagcsere-betegség állhat a háttérben, amely során az oxalátképződés excesszív, és a kalcium-oxalát-túltelítettség már a szövetekben is kialakulhat. Ez lassabb vagy gyorsabb ütemben vesefunkció-vesztéshez, illetve, amikor a veséken keresztül

történő oxalátürítés a funkcióromlás következtében elégtelené válik, az egész szervezetben oxalátlerakódáshoz és súlyos szövődményekhez vezethet. Ezen anyagcsere-betegségek leg-súlyosabb formái már kisdedkorban jelentkezhetnek, döntően nephrocalcinosisal járhatnak, és felismerésükkor akár már a végállapotú veseelégtelenség stádiumában lehet a beteg (1).

E ritka, örökletes megbetegedés, a hyperoxaluria patomechanizmusát, klinikai képét és terápiás lehetőségeit foglaljuk össze részben az irodalmi adatok és részben saját eseteink áttekintésével.

### Levelezési cím:

Prof. dr. Reusz György,  
Semmelweis Egyetem,  
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika;  
1083 Budapest, Bókay János u. 53–54.  
E-mail:  
[reusz.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu](mailto:reusz.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu)

**DOI:** <https://doi.org/10.33668/hn.26.030>

Hypertonia és Nephrologia  
2022;26(6):276-81.

## Primer hyperoxaluria típusai, epidemiológiája és patomechanizmusa

Az 1-es típusú primer hyperoxaluria a primer hyperoxaluria (PH) leggyakoribb (70-80%) formája, előfordulása Európában és Észak-Amerikában 1-3/egymillió. A háttérben a hepatocyták peroxisómájában található alanin-glioxilát-aminotranszferáz (AGT) enzim aktivitásának csökkenése vagy hiánya áll, amely a glioxilátot glicinné alakítja (1. ábra). A 2-es típusú primer hyperoxaluria a PH-esetek 10%-át teszi ki, lefolyása enyhébb, mint az 1-es típusnak. A betegséget ebben az esetben a glioxilát-reduktáz/hidroxi-piruvát-reduktáz (GRHPR) enzim aktivitásának csökkenése vagy hiánya okozza. A jellemzően a hepatocytákban megtalálható enzim hibája miatt a glioxilát nem bomlik le glikoláttá, ezért a glioxilát és a hidroxi-piruvát felhalmozódik a szervezetben és a laktát-dehidrogenáz enzim segítségével oxaláttá és L-gliceráttá bomlik. A 3-as típus PH-ban szenvedő betegek közel 5%-ában fordul elő, és klinikai tünetei jelentősen enyhébbek a többi hyperoxaluria-típusokban leírtakkal összehasonlítva. Háttérben a mitokondriális 4-hidroxi-2-oxoglutarát-aldoláz (HOGA) enzim hibája igazolható. Az enzim hibás működése esetén a 4-hidroxi-2-oxoglutarát nem bomlik piruváttá és glioxiláttá. Egyes elméletek szerint a felgyülemlett 4-hidroxi-2-oxoglutarát kikerül a citoszolba, ahol más aldolázok hatására tovább tud bomlani glioxiláttá, amelynek további degradációja oxaláttermeléshez vezet. Más elmélet szerint a felgyülemlett 4-hidroxi-2-oxoglutarát az oxalát anyagcseréjében részt vevő enzimek működését befolyásolhatja (2).

A betegségben a glioxilát alternatív anyagcsere-folyamataiból származó oxalátfelesleg elsősorban a vesén keresztül távozik a szervezetből és bőven meghaladja a  $0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$  alatti normális oxalátürítés határát. A fokozott oxalátürítés túltelíti a vizelet kalcium-oxalát-mennyiségét, így az kicsapódik és urolithiasishoz, illetve nephrocalcinosiszhoz vezet. A kalcium-oxalát a vese interstitiumában és tubularis rendszerében is lerakódhat.

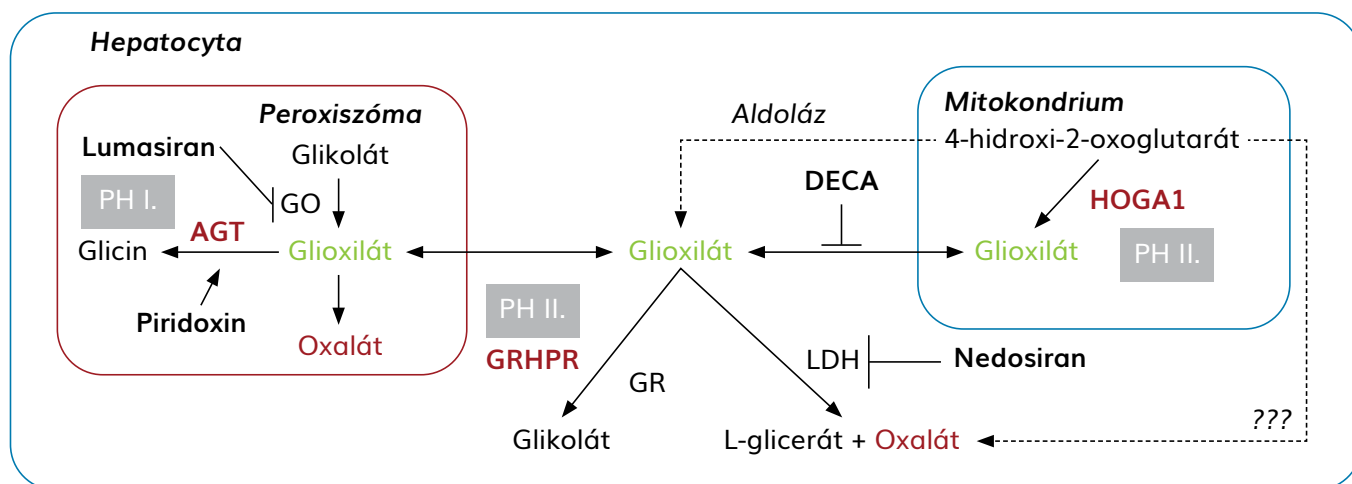
A nephrocalcinosis és kisebb mértékben a recidív urolithiasis a veseparenchyma gyulladásán keresztül fibroticus folyamatokat indít be, amely krónikus, majd végstádiumú vesebetegség kialakulásához vezethet (3). A glomerularis filtrációs ráta (GFR) ( $30\text{--}40 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$  alá történő) beszűkülésével csökken a kiválasztott oxalát mennyisége is, amely a plazma oxalátszintjének emelkedését eredményezi (4). Amennyiben az oxalát szintje meghaladja a  $30 \text{ } \mu\text{mol/l}$ -es koncentrációt, bekövetkezik az oxalosis, amely során a kalcium-oxalát más szövetekben is lerakódik: csontok, szívizom, érfal, retina, bőr, központi idegrendszer, továbbá a pajzsmirigy és a herék is érintettek lehetnek (5, 6).

## Diagnosztika

Klinikai gyanú merül fel az olyan betegeknél, akiknél vizsztatérően kalciumkövek fordulnak elő, normális kalcium- és húgysavürítés mellett, és a vizeletüledékben oxalátkristályok azonosíthatók. Továbbá hyperoxaluriára utalhatnak a kalcium-oxalát-monohidrát (vevelit) tartalmú kövek, GFR-csökkenéssel járó nephrocalcinosisis esetek, illetve ha a vizelettel történő jelentős oxalátürítést sem gastrointestinalis betegség, sem fokozott oxalát- vagy C-vitamin-bevitel nem magyarázza (7).

Hyperoxaluria klinikai gyanúja esetén anyagcsere-vizsgálat emelkedett ( $>1 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$ ) vizeletoxalát-ürítést igazolhat. Amíg a GFR  $40 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$  alá nem csökken, a plazmaoxalát-koncentráció a normáltartományon belül marad (7). Abban az esetben, ha csökkent a GFR, a vizelet oxalátszintje alacsonyabb lesz, ezért ilyenkor a plazmaoxalát- (és glikolát-) szint emelkedésének mérése segíti a diagnózis felállítását. Az eddigi tanulmányok szerint a plazmaoxalátszint és a GFR fordított korrelációt mutat (8). A magasabb vizeletglikolát-ürítés ( $>0,5 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$ ) a primer hyperoxaluria 1-es típusára jellemző, de nem patognomikus értékű (9). A vizeletben emelkedett L-glicerát-szint ( $>28 \text{ mmol/mol}$  kreatinin) 2-es típusú PH-ra utal (2). A magas vizelet-hidroxi-oxo-glutarát-szint a 3-as típusra jellemző (5).

1. ábra. A primer hyperoxaluria három típusában az érintett enzimek (pirossal) és anyagcsere-folyamatok, illetve a gyógyszeres kezelések célpontjai (kékkel)



AGT = alanin-glioxilát-aminotranszferáz; DECA = dekualínium-klorid; GO = glikolát-oxidáz;  
GRHPR = glioxilát-reduktáz/hidroxi-piruvát-reduktáz; GR = glioxilát-reduktáz; HOGA1 = 4-hidroxi-2-oxoglutarát aldoláz;  
LDH = laktát-dehidrogenáz; PH = primer hyperoxaluria

A diagnózist molekuláris genetikai vizsgálattal lehet alátámasztani. A célzott mutációelemzés az *AGXT*, *GRHPR* és *HOGA1* gén gyakori mutációinak szűrésére alkalmas (9).

Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos a PH elkülönítése a szekunder hyperoxaluria formáitól. A magas oxalátbevitel (például csokoládé, kakaó, spenót, rebarbara, fekete tea, diófélék,ogyoróvaj fogyasztása) a bélben található oxalátbontó baktériumok (*Oxalobacter formigenes*) hiánya, vékonybél-érintettség és cisztás fibrosis esetén szekunder hyperoxaluria alakulhat ki (5).

## Terápia

A betegség súlyosságától függően különböző terápiás lehetőségek állnak rendelkezésünkre. Enyhébb esetekben a kezelések célja az oxaláttermelés és a vizelet kalcium-oxalát-tartalmának csökkentése (nagy mennyiségű folyadékbevitel, ortofoszfát, kálium-citrát-citromsav, magnézium-oxid adása), amely mérsékeli az oxalát vesében történő lerakódását. Az 1-es típusú PH-ban szenvedő betegek 10-30%-ában (a p.Gly170Arg vagy p.Phe152Ile variánsokat hordozók egy részében) az AGT enzim piridoxin koenzimjének adása elősegíti, hogy a glioxilát a normális katabolizmus szerint inkább glicinné és ne oxaláttá bomoljon le (1. ábra). Az 1-es típusú PH terápiájában új lehetőséget nyitott az RNS-interferencián alapuló gyógyszerek bevezetése. A Lumasiran a glikolát-oxidáz enzim kifejeződését csendesíti (1. ábra), ezáltal csökken a glikolátból keletkező glioxilát mennyisége, amely az oxaláttermelés mérséklődéséhez vezet (10). A Nedosiran a májban található laktátdehidrogenáz-A (LDH) kifejeződését csökkenti, és I. fázisú klinikai vizsgálat szerint biztonságos terápiás lehetőség lehet minden típusú PH kezelésére (11). Amennyiben vesekövek már kialakultak és húgyúti obstrukciót okoznak, akkor urológiai kezelés válhat szükségessé (7).

Végstádiumú vesebetegség esetében vesepótló kezelés szükséges. Irodalmi adatok alapján a hemodialízis (HD) kezelés első szakaszában a leghatékonyabb az oxaláteltávolítás (12), a kezelést követően – részben a szövetekben lerakódott oxalát beáramlásának következtében – az oxalát szintje rövidesen (8-24 óra alatt) visszatér közel a kiindulási koncentráció szintjére (13). Ezért ahhoz, hogy az oxalát plazmakoncentrációját minél hosszabb ideig a túltelítettségi 30  $\mu\text{mol/l}$ -es koncentráció alatt tartsuk, intenzív dializálókezelésre van szükség. A fenntartó heti háromalkalmas HD-kezelés helyett naponta végzett HD-kezelésre lehet szükség. A nemzetközi gyakorlatban a HD-kezelést peritoneális dialízis (PD) kezeléssel kombinálják a még hatékonyabb oxaláteltávolítás érdekében, azonban súlyos esetekben a kombinált HD-PD kezelés sem elégséges a progresszív oxalátlerakódás megállításához. Az oxalát az összes szövetben, szervben kicsapódik. Jól vizsgálható ez a szemfenéken, a vesebiopsziás mintákban (amennyiben biopsziára kerül sor), illetve a legnagyobb oxalátraktár a csontokban keletkezik. Hosszú távon az uremia miatt kialakuló osteodystrophia együttesen a csontokban lerakódó oxaláttal súlyos deformitásokhoz, törésekhez vezet, ezzel is jelentősen rontva a betegek életminőségét és életkilátását. Az intenzív dialíziskezelés fontos része a vesetranszplantációra kerülő betegek ellátásának, ezzel is csökkentve az oxalát lerakódását a vesegraftban (14).

A PH kóroki gyógymódja a májátültetés, amely során a csökkent/hiányzó enzim pótlása megvalósulhat. Tekintettel a májátültetéssel járó szövődményekre, a preemptív májátültetés nem

vált általános gyakorlattá. A preemptív, 25-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> körüli GFR mellett végrehajtott májátültetés esetén a szöveti oxalátraktárok még nem alakultak ki, a vesefunkció ezen a szinten stabilizálódik, és nincs szükség vesepótló kezelésre, illetve veseátültetésre. A végstádiumú vesebetegség esetében a szövetekben már nagy mennyiségben rakódott le az oxalát. A májgraft oxaláttermelése „fiziológiás” (azaz már nincs patológiásan emelkedett oxaláttermelés), az oxalátraktárok kiürítésében azonban a máj nem játszik szerepet, azt a vesepótló kezelés vagy veseátültetés követően a vese kell kiürítse. Ez a kombinált máj- és veseátültetés, amely történhet egy ülésben, vagy úgy, hogy először a máj transzplantációjára kerül sor, majd az intenzív dialízis folytatódik, amíg a raktárok nem csökkennek. A transzplantáció után a szövetekből mobilizált oxalát vizelettel történő ürítése még akár két évig is fennmaradhat, ezért a transzplantáció után is fontos az oxalát kicsapódását csökkentő kezelések folytatása. Nem megfelelő előkészítés, illetve posztoperatív kezelés esetén a beültetett vese gyorsan a kicsapódó oxalát áldozatává válhat. Az izolált vesetranszplantáció csak az enyhébb vagy a gyógyszeres kezelésre jól reagáló formákban választandó lehetőség, mivel a továbbra is fennmaradó nagy mennyiségű oxalátürítésnek köszönhetően a vesegraft túlélése rosszabb a kombinált máj- és vesetranszplantációs esetekhez viszonyítva (5, 15, 16).

A fentebb ismertetett RNS-csökkentő terápia új perspektívát nyitott e súlyos betegség kezelésében. A korai, már csecsemőkorban veseelégtelenség stádiumában felismert esetekben azonban klinikailag még nem bizonyított a hatékonysága, azaz hogy megfelelő mértékben csökkenti az oxaláttermelést ahhoz, hogy a májátültetés e súlyos esetekben elkerülhető legyen.

## Esetbemutatás

Klinikánkon jelenleg két kisdedet kezelünk korai kezdetű primer hyperoxaluria miatt.

### Első beteg

Fiúbetegünk perinatalis anamnéziséből érdemi kiemelendő nincs, testvére egészséges.

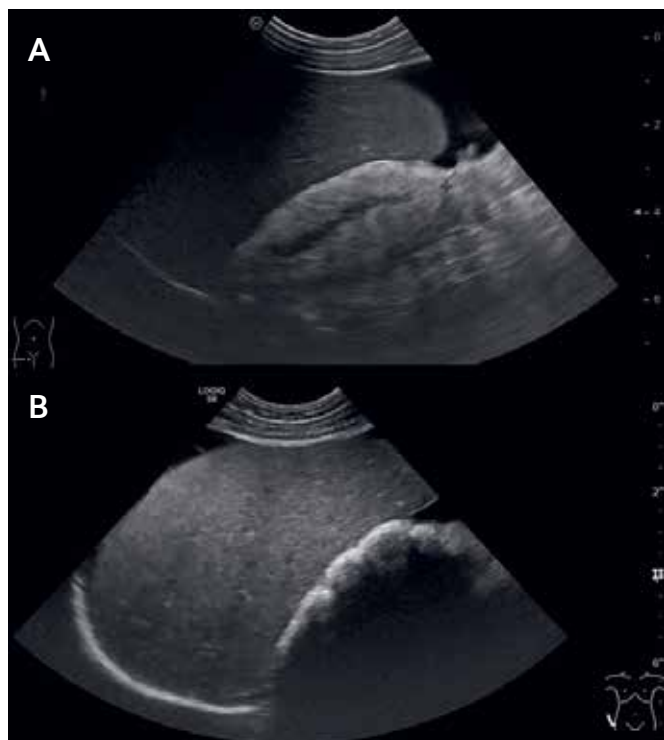
Kezdeti tünetek: Két hónapos korában clonusos convulsio miatt került kórházi ellátásba.

Diagnosztika: Panaszai hátterében elektrolitzavarhoz vezető veseelégtelenség igazolódott. Hasi ultrahangvizsgálaton kétoldali hiperreflektív vesék voltak láthatók (2. ábra), amely felvetette a hyperoxaluria lehetőségét.

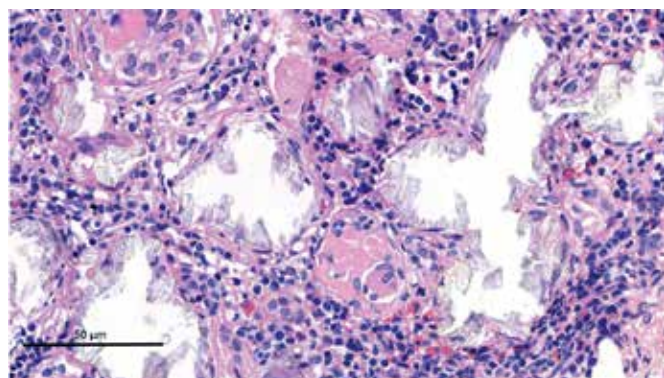
Laboratóriumi vizsgálat során a magas retenciós paraméterek mellett szérumban és vizeletben referenciaérték feletti oxalát- és glikolátszintet mértünk. Három hónapos életkorban a szemészeti vizsgálat érdemi eltérést nem talált. Hét hónapos életkorban vesebiopsziát végeztünk, amelynek szövettani vizsgálata hyperoxaluriára jellegzetes kép mellett diffúz-globális glomerulosclerosist, súlyos interstitialis fibrosist és tubulusatrophiát írt le (3. ábra).

A beavatkozással egy időben ismételt szemészeti vizsgálat történt, amely maculatájékon már durva pigmentáltságot igazolt (4. ábra). Genetikai vizsgálat az AGXT génben a c.653C>T, p.(Ser218Leu) kóroki variánst azonosította homozigóta formában, amely az ismert mutációk közül korai (és súlyos) lefolyáshoz társított.

**2. ábra.** Hasi ultrahangvizsgálaton négy hónapos korban hiperreflektív vesék láthatók (A), a kéreg-velő differencia megszűnésével, amelyeknek hat hónapos korban csak a felszíne látható (B), e mögött széles hangárnyék van, azaz a vesék elmeszesedtek. (Simmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Radiológiai Osztály)



**3. ábra.** Vesebiopsziás minta szövettani képe: a kéregállományi interstitiumot fibrosis és denz lymphoplasmocytar beszűrődés szélesíti ki. Elszórtan eosinophil granulocyta is megfigyelhető. A tubulusok háma nagyrészt lesodródott/attenuált, a lumenben (polarizációs fényben anizotropizmust mutató) oxalátkristályok. A glomerulusokban globális hegesedés tűnik szembe. (Simmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet)



Terápia: Tekintettel a végstádiumú veseelégtelenségére, felvétele után átmenetileg folyamatos vesepótló kezelése (CRRT) indult, illetve peritoneális dialízis (Tenckhoff)-katéter beültetését

**4. ábra.** Szemfenéki vizsgálattal (RetCam Shuttle) maculatáján ovális alakban pigmentáltság és szürkés lemez, illetve a középperiférián apró pontszerű pigmentzavar látható. (Simmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika)



követően folyamatos ambuláns peritoneális dialízis (CAPD) kezelése három hónapos korában kezdődött el. Szemikvantitatív mérések alapján a PD effluenssel eltávolított napi oxalátmennyiség csupán 8,5  $\mu\text{mol}$  volt. Ezért centrális vénás HD-kanülön keresztül a PD-kezelést kiegészítő, gyakori (heti ötször), rövidebb (két-három óra) reguláris dialíziskezelést kezdtük. Kvantitatív mérések alapján egy HD-kezelés során 80%-kal tudtuk csökkenteni a kezelés végére a szérumoxalátszintet (a kezdeti 85,7-130,9  $\mu\text{mol/l}$ -ről a végső 19,1-22,6  $\mu\text{mol/l}$ -re), amely viszont másnapra (a szöveti rezervoárból kiáramló oxalát következtében) újból a kiindulási értékre emelkedett vissza. Tekintettel a PD-kezelés alacsony szintű oxalát eltávolítására és recidív peritonitisekre, a PD-kezelést a betegünk két éves életkorában leállítottuk. Így csak reguláris HD-kezelésekben részesítjük, heti ötször. A vesepótló kezelés mellett krónikus vesebetegsége miatt eritropoetinstimuláló terápiában, vas-, kalcium- és D-vitamin-pótlásban részesül.

Bár az AGT enzim működését egyes esetekben serkentő piridoxinterápiát korán megkezdtek, a genetikai vizsgálat piridoxinra nem reagáló AGXT-mutációt írt le.

Az oxalosis szervi érintettségének követésére szemészeti vizsgálat progressziót írt le, ezért további terápiás lehetőséget az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) és az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) által 2020 végén engedélyezett Lumasiran terápiát indítottunk a betegünk közel másfél éves életkorában. Betegünk esetében egy hónappal a kezelés megkezdése után csak kismértékű szérumoxalátszint-csökkenést értünk el.

A kombinált máj-vese transzplantációs listára való helyezéséhez a vizsgálatokat 2021 októberében megindítottuk.

## Második beteg

Leánybetegünk perinatalis anamnézisében érdemi kiemelendő nincs, testvére egészséges.

Kezdeti tünetek: A hathetes kontroll hasi ultrahangvizsgálat során hiperreflektív vesék voltak láthatók.



Diagnosztika: A kóros ultrahanglelet miatt laboratóriumi vizsgálat történt, amely magas retenciós paramétereket (kreatinin, karbamid, kálium) mutatott, enyhe anaemiával és hyponatraemiával. Szérum- és vizeletoxalát-, illetve glikolátszintjei referenciaérték feletti voltak. Vesebiopszia történt, amely kristálynephropathiát írt le, krónikus interstitialis nephritissel, idegentest-típusú granulomatosus reakcióval és diffúz fibrosissal. Hét hónapos korában szemészeti vizsgálat maculatáján ovális alakban pigmentáltságot, a középperiférián apró csillogó elváltozásokat azonosított. Tizenegy hónapos korára 3-as fokú retinopathia alakult ki és következő szemészeti kontrollvizsgálatok továbbra is progresszió jeleit észlelték. Genetikai vizsgálat az AGXT génben a het.c.454T>A (p.Phe152Ile) és het.c.533G>A (p.Cys178Tyr) kóroki variánsokat írta le. Míg az előbbi mutáció piridoxinérzékenység lehetőségét felveti, addig az utóbbi variáns súlyos és korai lefolyással társult.

Terápia: A csecsemő három hónapos korára végstádiumú veseelégtelenség alakult ki, amely miatt CAPD-kezelése indult. Szemészeti vizsgálat az ő esetében is az oxalosis progresszióját írta le PD-kezelés mellett. Huszonegy hónapos korában centrális vénás HD-kanül-beültetés, illetve a Tenckhoff-katéter eltávolítása történt. Két-három órás HD-kezelését heti ötször végezzük. Krónikus veseelégtelenség miatt eritropoetinstimuláló terápiában, folsav-, A- és D-vitamin-, illetve vaspótlásban részesül.

Tekintettel a heterozigóta p.Phe152Ile AGXT-mutációra, piridoxinkezelése folyamatos.

A Lumasiran terápiát 15 hónapos korában indítottuk el. Egy hónappal a kezelést követően még nem láttunk áttörő csökkenést a szérumoxalátszintben.

Kombinált máj- és vesetranszplantáció irányában 2021 júniusában kivizsgálása megtörtént.

## Megbeszélés

Mindkét betegünk a PH súlyos, korai kezdetű változatában szenved. A krónikus vesebetegség hátterében mindkét esetben az ultrahangvizsgálat vetette fel először a primer hyperoxaluria lehetőségét. Bár az anyagcsere-vizsgálatoknak komoly szerepe volt a gyanú fenntartásához, a genetikai vizsgálatok alapján lehetett kimondani a pontos diagnózist.

A korán jelentkező végstádiumú vesebetegség miatt az oxalát kicsapódását gátló terápiás lehetőségekre már nem volt érdemben lehetőség. Bár mindkét esetben hamar elindult a PD-kezelés, az oxalátszint érdemi csökkentéséhez a HD-kezelés indítása is mindenképp szükséges volt (17). A HD-kezelés hatékonyságának növelésére a heti kezelések számának növelése (12), a véráramlás emelése, illetve a nagyobb átfolyású (high flux) dializátorok használata jelent megoldást és kevésbe a kezelés hosszának növelése (14). Annak ellenére, hogy irodalmi adatok alapján a konvencionális hemodialízis által kiválasztott napi oxalátmennyiség közel kétszer több, mint a peritoneális dialízis során (HD: 2,737  $\mu\text{mol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$ , illetve CAPD: 1,340  $\mu\text{mol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$ ) a naponta újonnan termelt oxalátmennyiség (~3500-7500  $\mu\text{mol}$ ) ezt a szintet is meghaladja (18). Ez magyarázhatja, hogy a két súlyos, korai kezdetű hyperoxaluriás betegünkben a kombinált PD- és HD-kezelés ellenére is a betegség progresszióját találtuk.

Az ILLUMINATE vizsgálat alapján a Lumasiran kezelés az enyhébb, végstádiumú veseelégtelenséggel nem járó PH-esetekben

körülbelül 40%-kal csökkentette az oxalátszintet (10). Végstádiumú veseelégtelen betegeinkben egy hónap Lumasiran kezelést követően érdemi változást a szérumoxalátszintekben még nem tapasztaltunk, szemészeti vizsgálat további progressziót írt le. Ennek hátterében az állhat, hogy a szövetekben lerakódott oxalát folyamatosan visszaoldódik a keringésbe, és bár a termelés Lumasiran mellett csökken és a dialíziskezelés is eltávolít oxalátot, a nagy rezervoár felszámolásához hosszabb idő szükséges.

Primer hyperoxaluriás csecsemők korai Lumasiran kezeléséről beszámoló esetbemutató cikk is a még megtartott vese-funkció mellett tapasztalt inkább javuló tendenciát a kezelést követően. Az 5. stádiumú krónikus vesebeteg (CKD 5) esetében, bár a vizeletoxalát-ürítés csökkenését tapasztalták, ez főként a csökkenő vesefunkcióval volt összefüggésbe hozható (19).

Tekintettel arra, hogy sem a dialíziskezelés, sem a Lumasiran kezelés érdemi javulást nem biztosít, kombinált máj- és vesetranszplantáció szükséges. Az OxalEurope regiszteradatai alapján 95 infantilis oxalosisban szenvedő betegből 42 beteg kombinált (máj-vese) transzplantáción, 23 beteg csak májtranszplantáción esett át, átlagosan 1,8 éves, illetve 1,3 éves korban. A túlélési görbék nem mutattak szignifikáns eltérést a két transzplantációs eljárás között (19%, illetve 13% hunyt el). A 2000 után született betegek túlélése szignifikánsan jobbnak bizonyult, ami valószínűleg a fejlettebb transzplantációs és dialízistechnikáknak, illetve az összességében jobb orvosi ellátásnak köszönhető (20). A májtranszplantációt illetően is az a tapasztalat, hogy bár az új máj oxaláttermelése normális, hónapok, évek telnek el, mire a szérumoxalátszint normalizálódik. Az elimináció folyamatát a veseátültetés gyorsíthatja, hiszen az új vese képes nagy mennyiségű oxalát ürítésére, ugyanakkor fennáll a veszélye annak, hogy az oxalát az átültetett vesében kicsapódik és azt tönkréteszi. Ezért átültetést követően különös gondot kell fordítani a vizelet mennyiségének növelésére, az oldékonyság fokozására, a terápiás részben leírtaknak megfelelően.

E súlyos és ritka betegség is rámutat arra, hogy nemzetközi összefogásra van szükség az adatok összegyűjtésére és kiértékelésére, mivel az egyedi centrumok tapasztalatai nem általánosíthatók. Az új, innovatív terápiák értékelése jelenleg is folyamatban van. Éppen a legsúlyosabb, csecsemőkorban már veseelégtelen betegek ellátásában nincs még egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy vajon elegendő-e a géncsen-desítés a friss oxalátteher olyan mértékű csökkentésére, hogy a májátültetés feleslegessé váljon, és ezáltal a betegeket csak veseátültetésben kell-e részesíteni, vagy pedig az oxaláttermelés olyan mértékű, hogy ezekben az esetekben csak a kombinált transzplantáció lehet az opció (21).

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika Radiológia Osztályának, illetve a Szemészeti Klinika és a Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézetnek, hogy az ultrahang-, a szemfenéki és a szövettani képeket rendelkezésünkre bocsátották.

## Irodalom

1. Kaucsár T, Tory K, Reusz G, Szabó AJ. Áttekintés a primer hyperoxaluriáról: pathomechanizmus, klinikum, diagnózis, kezelés. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2022;21(1):37-41.

2. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013;369(7):649-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1301564>
3. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75(12):1264-71. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.32>
4. Perinam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem* 2017;50(18):1014-9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017>
5. Naudet P. Primary hyperoxaluria. UpToDate (Internet). 2021 December 2021.
6. Murad S, Eisenberg Y. Endocrine Manifestations of Primary Hyperoxaluria. *Endocr Pract* 2017;23(12):1414-24. <https://doi.org/10.4158/EP-2017-0029>
7. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1729-36. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078>
8. Milliner DS, Cochat P, Hulton SA, et al. Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function-data from three placebo-controlled studies. *Pediatr Nephrol* 2021;36(7):1785-93. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04894-9>
9. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2559-70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070698>
10. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384(13):1216-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021712>
11. Ariceta G, Barrios K, Brown BD, Hoppe B, Roskamp R, Langman CB. Hepatic Lactate Dehydrogenase A: An RNA Interference Target for the Treatment of All Known Types of Primary Hyperoxaluria. *Kidney Int Rep* 2021;6(4):1088-98. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.029>
12. Yamauchi T, Quillard M, Takahashi S, et al. Oxalate removal by daily dialysis in a patient with primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(12):2407-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.12.2407>
13. Marangella M, Petrarulo M, Cosseddu D, et al. Oxalate balance studies in patients on hemodialysis for type I primary hyperoxaluria. *Am J Kidney Dis* 1992;19(6):546-53. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80833-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80833-X)
14. Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006;70(9):1642-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001806>
15. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10(11):2493-501. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03271.x>
16. Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Matsunami M, Kanazawa H, et al. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: a winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant* 2015;19(1):E1-6. <https://doi.org/10.1111/petr.12376>
17. Bunchman TE, Swartz RD. Oxalate removal in type I hyperoxaluria or acquired oxalosis using HD and equilibration PD. *Perit Dial Int* 1994;14(1):81-4. <https://doi.org/10.1177/089686089401400117>
18. Hoppe B, Graf D, Offner G, et al. Oxalate elimination via hemodialysis or peritoneal dialysis in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10(4):488-92. <https://doi.org/10.1007/s004670050145>
19. Meaux MN, Sellier-Leclerc AL, Acquaviva-Bourdain C, et al. The effect of lumasiran therapy for primary hyperoxaluria type 1 in small infants. *Pediatr Nephrol* 2022;37(4):907-11. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05393-1>
20. Deesker LJ, Garrelfs SF, Mandrile G, Oosterveld MJS, Cochat P, Deschênes G, et al. Improved Outcome of Infantile Oxalosis Over Time in Europe: Data From the OxalEurope Registry. *Kidney International Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.012>
21. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives. *Kidney Int Rep* 2020;5(12):2136-45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.022>

## REFERÁTUM

# A különböző vérnyomás-küszöbértékek globális hatása a „A május a vérnyomásmérés hónapja” program 4 021 690 résztvevőjének az adatai alapján

Janis M. Nolde, Thomas Beaney, Revathy Carnagarin, Aletta E. Schutte, Neil R. Poulter, Markus P. Schlaich. Global Impact of Different Blood Pressure Thresholds in 4 021 690 Participants of the May Measurement Month Initiative. *Hypertension* 2022;79(7):1497-505. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19144>

A ma érvényben lévő irányelvek a vérnyomás különböző értékeit jelölik meg a hypertonia küszöbértékének. Az egész világra kiterjedő „A május a vérnyomásmérés hónapja” program egy sajátos lehetőséget kínál arra, hogy fel lehessen mérni a magas vérnyomás küszöbértéke alacsonyabb szinten történő meghatározásának a hatását a hypertonia prevalenciájára, alapul véve egy nagy, a mindennapi körülményeket tükröző, páciensszintű adatbázist. A 2017 és 2019 között „A május a vérnyomásmérés hónapja” programok során 4 021 690 személynél végeztek standardizált körülmények között vérnyomásmérést 104 országban. Az öt perc nyugalom után háromszor mért vérnyomás második és harmadik értékének az átlagát elemezték azzal a céllal, hogy meghatározzák a magas vérnyomás háromféle módon definiált küszöbértékének a demográfiai és fenotipizálási hatását. A magas vérnyomás küszöbértékének a  $\geq 140/\geq 90$  Hgmm-ről  $\geq 130/\geq 80$  Hgmm-re történő csökkentése a hypertonia előfordulási gyakoriságának az életkor és a nem alapján standardizált mediánját 72,3%-kal növelné meg (interkvartilis tartomány 59,3%–91,3%) a programban részt vevő országokban. A  $\geq 140/\geq 90$  Hgmm-ről

$\geq 120/\geq 70$  Hgmm-re változtatás esetén a hypertonia előfordulási gyakoriságának a medián értéke 162,6%-kal (interkvartilis tartomány 132,8%–202,6%) növekedne. A magas vérnyomás gyakoriságának a növekedése a kis jövedelemű országokban lenne a legkifejezettebb (95,3% és 203,9%), és a nagy jövedelemű országokat érintené a legkevésbé (71,6%, illetve 167,1%). A közlemény eredményei alapján, a magas vérnyomás definíciójakor az alacsonyabb vérnyomás-küszöbértékek általános alkalmazásának irgalmatlan hatása lenne a hypertonia általános előfordulási gyakoriságára, ami egyenlőtlenül érintené az országokat, és alapvető mértékben befolyásolná a demográfiai és fenotipizálási mintázatot. Mindezt megfelelően tervezett vizsgálatokkal is igazolni kellene. Bár az alacsonyabb vérnyomáscélértékeknek a középpontba helyezése a korai beavatkozás lehetőségével kecsegtet, a lehetséges társadalmi-gazdasági következmények szinte legyőzhetetlen akadályokat jelentenének az egész világon a legtöbb egészségügyi rendszer számára.

Vályi Péter