

Piotr Skrzypczyk, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

Rzadkie postaci kamicy nerkowej

Rare forms of nephrolithiasis

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Skrzypczyk, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, tel.: +48 502 507 822, faks: +48 22 317 99 54,

e-mail: pskrzypczyk@wum.edu.pl

Streszczenie

Wrodzone wady metabolizmu, które mogą prowadzić do powstania złożeń w drogach moczowych, to: niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej, niedobór oksydazy ksantynowej, acyduria (kwasica) orotowa typu I oraz alkaptonuria. Wszystkie te choroby dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny. Niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej i niedobór oksydazy ksantynowej (wrodzona ksantynuria) to defekty metabolizmu puryn prowadzące do tworzenia złożeń, zbudowanych odpowiednio z 2,8-dihydroksyadeniny i ksantyny. W ksantynurii stwierdza się hipourikemię i hipourikozurię. W leczeniu stosuje się dietę niskopurynową, obfitą podaż płynów oraz allopurinol (w niedoborze fosforybozylotransferazy adeninowej) i alkalizację moczu (w ksantynurii). Acyduria orotowa typu I to wada metabolizmu pirymidyn objawiająca się niedoborem wzrostu, opóźnieniem rozwoju, anemią megaloblastyczną, niedoborem odporności, zaburzeniami przydatków skóry oraz nadmiernym wydalaniem z moczem kwasu orotowego. Kamica moczowa jest rzadką manifestacją choroby. Leczenie polega na podawaniu urydyny oraz preparatów krwiotwórczych. Alkaptonuria jest defektem metabolizmu tyrozyny, w którym dochodzi do odkładania homogentynianu w tkankach. Objawami są pigmentacja tkanki łącznej (ochronoza), zwyrodnienie stawów, zwapnienia w tętnicach wieńcowych, uszkodzenie zastawek serca, przebarwienia w twardówce oraz kamica moczowa. W leczeniu stosuje się nityzynon, witaminę C oraz ograniczenie w diecie tyrozyny i fenyloalaniny. Kamica melaminowa to efekt krystalizacji w drogach moczowych melaminy (cyjanuramidu), dodawanej w przeszłości nielegalnie w Chinach do mieszanek mlekozastępczych. Kamienie melaminowe ulegały spontanicznej ewakuacji z dróg moczowych, ale u części chorych doszło do nieodwracalnych zmian w nerkach. W drogach moczowych mogą krystalizować także niektóre leki (acyklowir, indynawir i atanawir, sulfadiazyna, triamteren, metotreksat, orlistat, cyprofloksacyna i ceftriaksion). Profilaktyka i leczenie tej postaci kamicy polega przede wszystkim na podażu dużej ilości płynów.

Słowa kluczowe: wrodzone wady metabolizmu, melamina, kamica lekowa, dzieci

Abstract

Inborn errors of metabolism that may lead to calculus formation within the urinary tract include: adenine phosphoribosyltransferase deficiency, xanthine oxidase deficiency, orotic aciduria (acidosis) type I and alkaptonuria. All of them are autosomal recessive diseases. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and xanthine oxidase deficiency (congenital xanthinuria) are defects of purine metabolism, which lead to the formation of calculi composed of 2,8-dihydroxyadenine and xanthine. Xanthinuria is accompanied by hypouricaemia and hypouricosuria. Treatment involves a low-purine diet, abundant fluid administration and allopurinol (in adenine phosphoribosyltransferase deficiency) and alkalinisation of urine (in xanthinuria). Orotic aciduria type I is a pyrimidine metabolism defect that manifests with failure to thrive, developmental delay, megaloblastic anaemia, immunodeficiency, skin appendage disorders and excessive excretion of orotic acid with urine. Nephrolithiasis is a rare manifestation of this disease. Treatment involves uridine and haematopoietic drugs. Alkaptonuria is a defect of tyrosine metabolism whereby homogentisate is deposited in tissues. It manifests with connective tissue pigmentation (ochronosis), osteoarthritis, calcifications in the coronary arteries, heart valve damage, pigmentation of the sclera and urolithiasis. Treatment involves nitisinone, vitamin C and dietary restriction of tyrosine and phenylalanine. Melamine urolithiasis is a consequence of crystallisation of melamine (cyanuramide), which was illegally added to infant formulas in China. Melamine stones were spontaneously evacuated from the urinary tract, but some patients developed irreversible renal changes. Moreover, certain drugs may also crystallise in the kidneys. These include aciclovir, indinavir, atazanavir, sulphadiazine, triamterene, methotrexate, orlistat, ciprofloxacin and ceftriaxone. Prevention and treatment of this form of nephrolithiasis mostly consist in the administration of a large quantity of fluids.

Keywords: inborn errors of metabolism, melamine, drug-induced urolithiasis, children

RZADKIE POSTACIE KAMICY ZWIĄZANE Z WRODZONYMI WADAMI METABOLIZMU

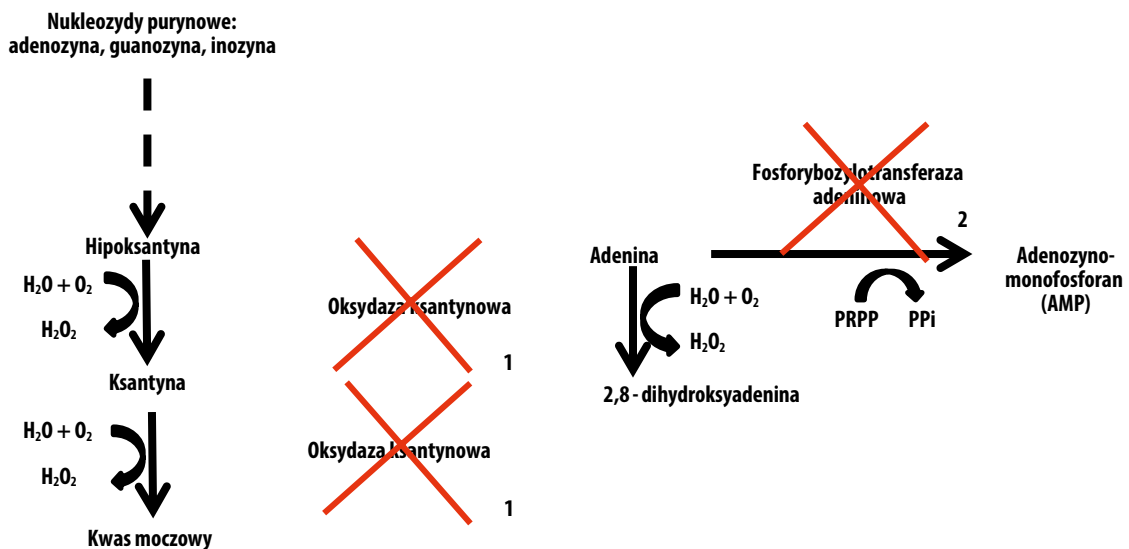
Istnieje kilka rzadkich wrodzonych wad metabolizmu (*inborn errors of metabolism, IEM*), które prowadzą do kamicy układu moczowego. W wadach tych dochodzi do kumulacji słabo rozpuszczalnego związku organicznego, który krystalizuje w drogach moczowych. Do IEM powodujących specyficzne rodzaje złożeń należą⁽¹⁾:

- niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej;
- niedobór oksydazy ksantynowej;
- acyduria (kwasica) orotowa typu I;
- alkaptonuria.

Niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej (*adenine phosphoribosyltransferase, APRT*) to dziedziczny autosomalnie recesywnie defekt metabolizmu puryn, który prowadzi do tworzenia złożeń zbudowanych z 2,8-dihydroksyadeniny⁽²⁾. W piśmiennictwie opisano około 300 osób z tą chorobą i wykryto ponad 30 mutacji genu *APRT* zlokalizowanego na chromosomie 16q24. Defekt prowadzi do akumulacji adeniny, która jest następnie metabolizowana przez oksydazę ksantynową do 2,8-dihydroksyadeniny⁽¹⁾. Choroba może przebiegać bezobjawowo przez wiele lat, ale może również się objawiać kamicą we wczesnym dzieciństwie. U małych dzieci defekt występuje czasem w postaci czerwono-brązowych plam na pieluszcze po oddaniu moczu. Wykrycie 2,8-dihydroksyadeniny (i odróżnienie jej od kwasu moczowego) jest możliwe za pomocą dokładnych badań, takich jak spektrofotometria podczerwieni, spektrometria masowa czy krystalografia rentgenowska⁽³⁾. Istnienie defektu potwierdza się przez ocenę aktywności enzymu *APRT* w erytrocytach⁽⁴⁾. W leczeniu stosuje się allopurinol, celem zahamowania tworzenia 2,8-dihydroksyadeniny. Ponadto stosuje się dietę niskopurynową oraz obfitą podaż płynów. W tej postaci kamicy nie ma wskazań

do alkalizacji moczu, ponieważ pH nie wpływa na rozpuszczalność 2,8-dihydroksyadeniny⁽³⁾. Opóźnienie rozpoznania może spowodować progresję do niewydolności nerek. **Niedobór oksydazy ksantynowej (inaczej wrodzona ksantynuria)** to także dziedziczny autosomalnie recesywnie defekt metabolizmu puryn. Dotychczas opisano około 150 przypadków tej choroby. Oksydaza ksantynowa katalizuje przekształcenie hipoksantyny do ksantyny, a ksantyny do kwasu moczowego na szlaku metabolizmu puryn⁽⁵⁾. Istnieją dwie postacie tego defektu: izolowana wrodzona ksantynuria (typ 1., z kamicą) oraz łączny niedobór oksydazy ksantynowej i oksydazy sulfitowej (typ 2., z dominującymi objawami neurologicznymi)⁽¹⁾. Gen *XDH* kodujący oksydazę ksantynową zlokalizowany jest na chromosomie 2p22; znane są tylko dwie patogenne mutacje typu *nonsense*. Brak enzymu (wrodzona ksantynuria) powoduje brak przekształcania ksantyny w kwas moczowy, czego efektami są hipourikemia (stężenie kwasu moczowego wynosi zwykle poniżej 1 mg/dl, tj. poniżej 59,5 μmol/l), hipourikozuria i nadmierne wydalanie ksantyny z moczem. Kamica ksantynowa występuje u jednej trzeciej chorych dotkniętych typem 1. wrodzonej ksantynurii, pozostali zaś są bezobjawowi⁽⁶⁾. W celu postawienia diagnozy konieczne jest zbadanie aktywności enzymu w bioptacie jelita lub wątroby⁽³⁾. Leczenie polega na wdrożeniu diety niskopurynowej, podaży dużej ilości płynów i alkalizacji moczu (co nieco zwiększa rozpuszczalność ksantyny)⁽³⁾. U części pacjentów akumulacja kryształów ksantyny w mięśniach prowadzi do objawów miopatii. Defekty metabolizmu puryn powodujące kamice nerkową przedstawiono na ryc. 1.

Acyduria orotowa typu I to dziedziczna autosomalnie recesywnie wrodzona wada metabolizmu pirymidyn. Wyróżnia się dwa typy acydurii orotowej: typu I – niedobór fosforybozylotransferazy orotowej oraz dekarboksylazy orotydylanowej (orotydylo-5-fosforanowej) oraz



Ryc. 1. Zaburzenia metabolizmu puryn prowadzące do kamicy ksantynowej (1) i 2,8-dihydroksyadeninowej (2)⁽¹⁾, w modyfikacji własnej.
PRPP – 5-fosforybozylo-1-pirofosforan, PPI – pirofosforan

typu II – niedobór jedynie dekarboksylazy orotydylanowej. Kamica występuje jedynie w typie I kwasicy. Zaburzenia spowodowane są przede wszystkim niedostateczną syntezą pirymidyn, zaburzoną równowagą stosunku puryny–pirymidyny oraz deficytem kwasów nukleinowych⁽¹⁾. Poza tym zachodzi kumulacja niewykorzystywanych produktów pośrednich, których właściwości toksyczne powodują uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Objawy rozpoczynają się we wczesnym dzieciństwie (zwykle w 3.–7. miesiącu) i obejmują: niedobór wzrostu, opóźnienie rozwoju, anemię megaloblastyczną, niedobór odporności, zaburzenia wzrastania włosów i paznokci oraz nadmierne wydalanie z moczem kwasu orotowego, metabolitu urydyny⁽³⁾. Kamica (złogi kwasu orotowego) jest rzadką manifestacją choroby. Leczenie acydurii orotowej polega na podawaniu urydyny, z której mogą powstawać pozostałe pirymidyny, a zarazem zostaje zahamowana synteza toksycznych związków pośrednich szlaku biosyntezy pirymidyn. Jednocześnie suplementuje się preparaty krwiotwórcze. Schemat zaburzeń metabolizmu prowadzących do kwasicy orotowej przedstawiono na ryc. 2.

Alkaptonuria jest dziedzicznym autosomalnie recesywnie wrodzonym defektem metabolizmu aminokwasu tyrozyny. Wada występuje z częstością 2–5 przypadków na 1 milion. Defekt spowodowany jest niedoborem 1,2-dioksygenazy homogentyzynianowej, katalizującej przemianę homogentyzynianu do maleiloacetoocetanu⁽¹⁾. W przypadku braku aktywności enzymu dochodzi do odkładania homogentyzynianu w tkankach, co powoduje uogólnioną pigmentację tkanki łącznej (ochronoza), zmiany zwyrodnieniowe stawów (artropatia ochronotyczna), zwapnienia w tętnicach wieńcowych, uszkodzenia zastawek serca (głównie aortalnej), przebarwienia w twardówce (objaw Oslera) oraz tworzenie złogów w drogach moczowych. Wydalany z moczem

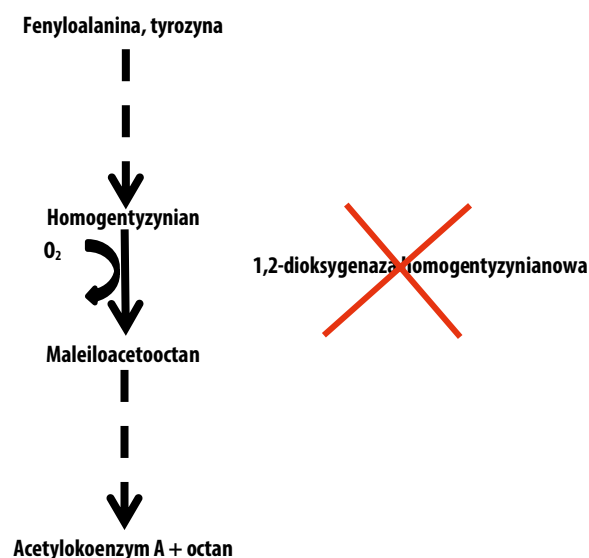


Ryc. 2. Zaburzenia metabolizmu pirymidyn prowadzące do kwasicy orotowej: 1 – kwasica orotowa typu I; 2 – kwasica orotowa typu II^(1, w modyfikacji własnej). PRPP – 5-fosforybozylo-1-pirofosforan, PPI – pirofosforan

homogentyzynian jest utleniany w obecności tlenu do brązowo-czarnego barwnika. Wada wiąże się najczęściej z kamicią w wieku dorosłym, ale w literaturze można znaleźć pojedyncze opisy kamicy nerkowej u dotkniętych defektem dzieci⁽⁷⁾. Wstępną diagnozę można postawić na podstawie obserwacji moczu poddanego działaniu zasad (wodorotlenek sodu lub potasu) – pojawia się ciemnobrązowe lub czarne zabarwienie próbki. Rozpoznanie potwierdza wykazanie obecności kwasu homogentyzynowego w moczu. Badania genetyczne polegają na poszukiwaniu określonych mutacji genu *HGD*. W leczeniu stosuje się duże dawki witaminy C oraz ograniczenie w diecie tyrozyny i fenyloalaniny. Uwzględnia się także nityzynon, którego regularne podawanie może zmniejszać stężenie homogentyzynianu o 95%⁽⁸⁾. Zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny prowadzące do alkaptonurii przedstawiono na ryc. 3.

KAMICA MELAMINOWA

Melamina (cyjanuramid, C₃H₆N₆) to syntetyczny, słabo rozpuszczalny w wodzie (około 6 g/l w temperaturze 37°C) związek, który w połączeniu z formaldehydem tworzy żywice melaminowo-formaldehadowe. Melamina stosowana jest w przemyśle (znajduje się m.in. w plastikowych naczyniach, farbach samochodowych, klejach). We wrześniu 2008 roku Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) poinformowały o prawie 300 tysiącach przypadków choroby nerek (kamica nerkowa, ostre uszkodzenie nerek) u małych dzieci w Chinach, wywołanej przez ekspozycję na melaminę zawartą w sproszkowanych mieszankach mlekozastępczych dla niemowląt. Mieszanki zawierające melaminę wykrywano także w innych krajach (Japonia, Tajwan, Nowa Zelandia, Korea Południowa).



Ryc. 3. Zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny prowadzące do alkaptonurii^(1, w modyfikacji własnej)

Przeprowadzone przez chiński rząd dochodzenie wykazało, że 22 różne firmy dodawały melaminę do mleka, celem zafałszowania ilości białka w nim zawartego (krzyżowa reakcja azotu melaminy z azotem białka)⁽⁹⁾. Analiza złogów wyizolowanych od dzieci wykrywała melaminę w równomolowych ilościach z kwasem moczowym – sugeruje się, że tworzy ona w moczu nierozpuszczalny kompleks z kwasem moczowym⁽¹⁰⁾. Kilkuletnia obserwacja pacjentów eksponowanych na melaminę w wieku niemowlęcym wskazuje, że kamienie ulegały spontanicznej ewakuacji z dróg moczowych, ale u części chorych może dochodzić do nieodwracalnych zmian w nerkach^(11–13).

KAMICA LEKOWA

Leki także mogą wpływać na ryzyko tworzenia złogów – najczęściej poprzez wpływ na wydalanie z moczem substancji kamicyrodnych lub inhibitorów tworzenia złogów (np. diuretyki tiazydowe, inhibitory anhidrazy węglanowej). Niektóre leki czy toksyny bywają również substratem do tworzenia składników złogów (np. witamina C i glikol etylenowy – szczawiany). Część leków może jednak krystalizować w drogach moczowych, stając się składnikiem złogu. Należą do nich: acyklowir, indynawir i atanawir, sulfadiazyna, triamteren, metotretksat, orlistat, cyprofloksacyna i ceftriakson^(14–17).

Możliwość krystalizacji leku zmniejsza się przy odpowiednim nawodnieniu pacjenta. O ryzyku tym należy jednak zawsze pamiętać w przypadku wystąpienia objawów kamicy lub stwierdzenia złogu w badaniach obrazowych u pacjentów eksponowanych na ww. leki⁽¹⁵⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Granner DK, Murray RK, Rodwell VW: Biochemia Harpera ilustrowana. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018.
2. Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I et al.: Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 473–480.
3. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J et al.: Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 415–424.
4. Di Pietro V, Perruzza I, Amorini AM et al.: Clinical, biochemical and molecular diagnosis of a compound homozygote for the 254 bp deletion-8 bp insertion of the *APRT* gene suffering from severe renal failure. *Clin Biochem* 2007; 40: 73–80.
5. Akinci N, Çakıl A, Öner A: Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis. *Turk J Urol* 2013; 39: 274–276.
6. Levartovsky D, Lagziel A, Sperling O et al.: *XDH* gene mutation is the underlying cause of classical xanthinuria: a second report. *Kidney Int* 2000; 57: 2215–2220.
7. Zibolen M, Srsnova K, Srsen S: Increased urolithiasis in patients with alkaptonuria in childhood. *Clin Genet* 2000; 58: 79–80.
8. Ranganath LR, Jarvis JC, Gallagher JA: Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). *J Clin Pathol* 2013; 66: 367–373.
9. Langman CB, Alon U, Ingelfinger J et al.: A position statement on kidney disease from powdered infant formula-based melamine exposure in Chinese infants. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1263–1266.
10. Skinner CG, Thomas JD, Osterloh JD: Melamine toxicity. *J Med Toxicol* 2010; 6: 50–55.
11. Dai Q, Jiang Y, Tu W et al.: One-year follow-up of patients with melamine-induced urolithiasis in Southwest China. *Int J Environ Health Res* 2012; 22: 450–457.
12. Zou CC, Chen XY, Zhao ZY et al.: Outcome of children with melamine-induced urolithiasis: results of a two-year follow-up. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 473–479.
13. Gao J, Wang F, Kuang X et al.: Assessment of chronic renal injury from melamine-associated pediatric urolithiasis: an eighteen-month prospective cohort study. *Ann Saudi Med* 2016; 36: 252–257.
14. Gagnon RF, Tsoukas CM, Watters AK: Light microscopy of indinavir urinary crystals. *Ann Intern Med* 1998; 128: 321.
15. Yarlagadda SG, Perazella MA: Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 147–158.
16. Lafaurie M, De Sousa B, Ponscarne D et al.: Clinical features and risk factors for atazanavir (ATV)-associated urolithiasis: a case-control study. *PLoS One* 2014; 9: e112836.
17. Zhang Y, Ning B, Zhu H et al.: Characterizing ceftriaxone-induced urolithiasis and its associated acute kidney injury: an animal study and Chinese clinical systematic review. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1061–1069.