

PRIMAARNE HÜPEROKSALUURIA

OMIM #604285; #613597; #604296 ORPHA: 416, 93598, 93599, 93600

Esinemissagedus: tüüp I kõige sagedasem vorm, ca 1:120 000 elussünni kohta Euroopas.

Sissejuhatus

Primaarne hüperoksaluuria (PH) on geneetiline ainevahetushäire, mida peamiselt iseloomustab korduvalt tekkivad urotrakti kivid (neeru- ja põiekivid). Haigus võib süveneda neerupuudulikkuseni.

Hüperoksaluuria e oksaloos tähendab aminohappe glütsiini ainevahetushäiret, mille tagajärjel kuhjub oksalaat, mis seostudes kaltsiumiga moodustab kaltsiumoksaadi kristalle. Kristallid ladestuvad eelkõige neerudesse, kuid neerufunktsiooni langedes ka teistesse organsüsteemidesse. Ladestunud kristallide ümber tekib põletikuline reaktsioon, mis põhjustab vastavalt ladestuse asukohale erinevate organsüsteemide häireid.

Tekkepõhjused

Primaarsel hüperoksaluurial on kolm alavormi – PH tüüp I, II ja III, mis on põhjustatud vastavalt *AGXT*, *GRHPR* ja

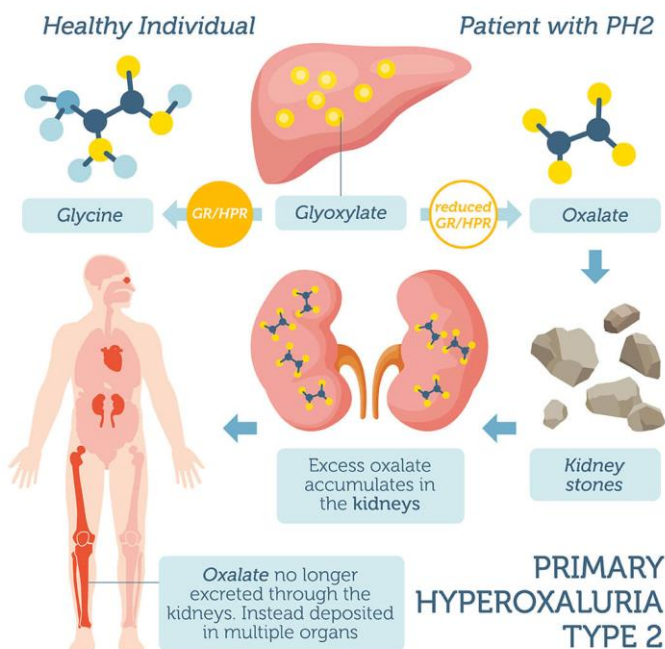
HOGA1 geenis tekkinud muutuste tõttu. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

AGXT, *GRHPR* ja *HOGA1* geenid toodavad vastavalt samanimelist ensüümi (valku). Kõik kolm nimetatud valku mängivad rolli oksalaadi produktsiooni reguleerimises. Geenimuutuste korral ei toodeta piisavalt vastavaid ensüüme ja oksalaat hakkab organismis kuhjuma.

Oksalaat on normaalse ainevahetuse käigus tekkiv lõpp-produkt, mis eritatakse neerude kaudu. Nimetatud geenimutatsioonide tagajärjel tekib organismis aga liigselt oksalaati, mida neerud ei suuda eritada. Liigne oksalaat kuhjub neerukoos ja moodustab kaltsiumiga kaltsiumoksaadi kristalle, mis ladestuvad ja ravimata juhtudel põhjustavad neerukahjustust. Neerukahjustuse järel hakkab oksalaat ladestuma ka teistes organites. Ladestunud kristallide ümber tekib põletikuline reaktsioon, mis põhjustab vastavalt ladestuse asukohale antud organsüsteemi funktsioonihäiret.

Kliiniline pilt

Primaarse hüperoksaluuria kliiniline pilt, raskusaste ja prognoos on varieeruvad ning sõltuvad alavormist, geenimuutuse tüübist ja paljudest lisafaktoritest nagu vanus ja oksalaatide tase uriinis. Nii



Joonis 1. Primaarne hüperoksaluuria tüüp II (PH2). 2023
© DNA Access

võib ühel indiviidil kujuneda raske neerupuudulikkus juba lapseeas, teisel sama alatüübiga isikul ilmnevad esimesed sümptomid alles täiskasvanueas. Kliiniliselt kõige raskem alatüüp on PH I. Tüüp I primaarse hüperoksaluuria korral varieerub esimeste neerukivide tekkimise vanus lapseeast noore täiskasvanueani, kuid lõppstaadiumi neerupuudulikkus (LSNP) tekib kuni pooltel patsientidest. Tüüp II (joonis 1) on sarnane esimese tüübiga, kuid LSNP tekib üldjuhul hilisemas elus. Primaarne hüperoksaluuria tüüp III korral tekivad neerukivid juba varases lapseeas, kuid neerufunktsioon üldjuhul säilib.

Neerufunktsiooni langedes hakkab oksalaat kuhjuma teistes organsüsteemides – luukoes, nahas, reetinas (silmas), südamelihases, veresoontes ja kesknärvisüsteemis. Organsüsteemi haaratusest olenevalt võivad kujuneda lisaks neerupoolsetele kaebustele ka luuvalu, korduvad luumurrud, aneemia e kehvveresus, nägemisnärv atroofia e kõhetus, perifeerne neuropaatia e närvikahjustus kätes/jalgades, südame rütmihäired ja nahaprobleemid kaltsiumi ladestumisest.

Allolevas tabelis on toodud teised primaarse hüperoksaluuria alatüüpidele peamised iseloomulikud sümptomid sageduse järgi.

Tabel 1. Primaarsele hüperoksaluuriale iseloomulikud sümptomid.

Primaarne hüperoksaluuria tüüp I	
Aneemia e kehvveresus (väga sage)	<i>Kujuneb, kui oksalaadid ladestuvad luuüdisse, kus toimub vererakkude tootmine.</i>
Kaltsinoos (väga sage)	<i>Kaltsiumisoolade ladestumine pehmetes kudedes</i>
Nefrokaltsinoos (väga sage)	<i>Kaltsiumisoolade ladestumine neerukoos</i>
Nefrolitiaas e neerukivitõbi (väga sage)	<i>Kivide formeerumine urotraktis võib põhjustada ägedat kõhu- ja seljavalu, valulikkust urineerimisel, hematuuriat (verikusesus) ja sagenenud urineerimistungi.</i>
Neerukahjustus (langenud glomerulaarfiltratsioon e eGFR) (sage)	<i>Langenud eGFR peegeldab neerukahjustuse astet:</i>
Lõppstaadiumi neerupuudulikkus (aeg-ajalt)	<ul style="list-style-type: none"> - > 90 ml/min/1,73 m² = norm - 60-89 = kerge - 30-59 = mõõdukas - 15-29 = raske - <15 = neerupuudulikkus
Düsuuria e urineerimishäire (sage)	
Kasvupeetus (sage)	<i>Võib kujuneda, kui haigus avaldub lapseeas.</i>
Skeletisüsteemi häired (aeg-ajalt)	<i>Luumurrud Luuvalu Osteoskleroos e ebanormaalne luukoe kõvastumine</i>

Enurees e uriinipidmatus (aeg-ajalt)

Sagedamini lastel. Urotrakti kivid võivad tekitada raskusi urineerimistungi ajastamises ja põhjustada uriinipidamatust. Enurees võib esineda nii öösel kui päeval.

Sagedased urotrakti põletikud (aeg-ajalt)

PRIMAARNE HÜPEROKSALUURIA TÜÜP II

Nefrokaltsinoos

Nefrolitiaas (väga sage)

Sagedased urotrakti põletikud (sage)

Kusejuha obstruktsioon (sage)

Neerupuudulikkus (aeg-ajalt)

Üldjuhul tekib hilisemas elus kui PH tüüp I puhul

PRIMAARNE HÜPEROKSALUURIA TÜÜP III

Alavorm on kergem kui PH tüüp I ja II. Haaratud indiviidid võivad olla asümptomaatilised või võib olla kaebuseks vaid urotrakti kivide teke. Üldjuhul nefrokaltsinoosi ja neerupuudulikkust ei kujune.

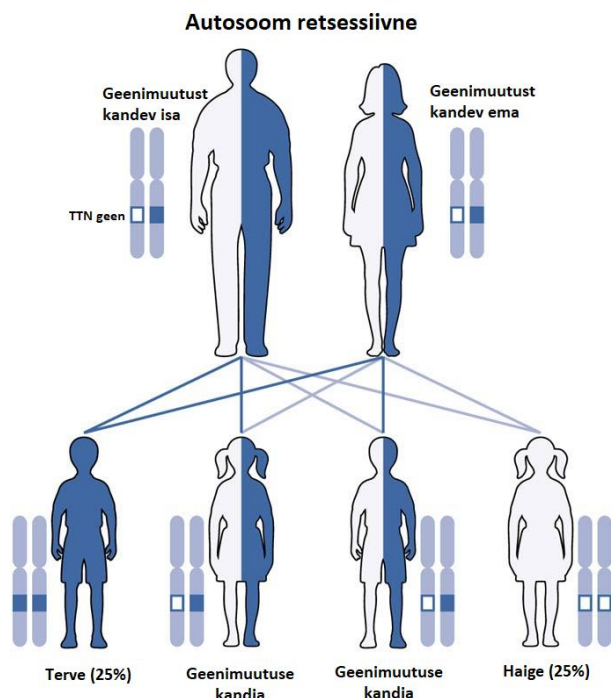
Väga sage – 80...99%-l; sage – 30...79%-l; aeg-ajalt – 5...29%-l

Pärandumine

PH pärandub autosoom-retsessiivselt. Autosoomne tähendab, et muutus on autosoomses kromosoomis, mis on olemas nii mehel kui naisel ning seetõttu mõjutab haigus mõlemat sugu võrdselt. Retsessiivne tähendab, et haigus avaldub, kui haigestunu mõlemad geeni alleelid kannavad muutust AGXT, GRHPR või HOGA1 geenis. Sellisel juhul haigestunud isiku kumbki vanem kannab ühes alleelis haigusseoselist muutust, kuid teine alleel on terve ja vanematel seega haigus ei avaldu ning neid nimetatakse haiguse kandjateks (joonis 2).

Ravi ja käsitlus

Õigeaegne diagnoos ja ravi on väga olulised neerufunktsiooni säilitamiseks ja lõppstaadiumi neerukahjustuse edasi lükkamiseks. Haigust ei ole võimalik välja ravida, kuid on võimalik leevendada sümptomeid. Neerukivide tekkimist aitab ennetada adekvaatne vedeliku tarbimine. Vee tarbimine lahjendab uriini jõudnud



Joonis 2. Autosoom-retsessiivne pärandumine. Modifitseeritud. Wikimedia, 2012.

oksalaate, soodustab nende väljumist kehast ja takistab nende kristalliseerumist kaltsiumiga, mille tagajärjel tekiks neerukivi. Ka teatud ravimid takistavad neerukivide teket (hüdroklorotiasiid, indapamiid, kaaliumtsitraat). Sobiva ravimi vajalikkuse ja näidustuse üle otsustab raviarst. Lisaks on võimalik suuremaid ja/või sümptomaatilisi neeru- või kusejuhakivisid purustada lööklainega, PH puhul peamiselt endoskoopilise protseduuri käigus.

Primaarse hüperoksaluuria tüüp I puhul võib mõnel isikul kasu olla vitamiin B6 juurde võtmisest. PH tüüp I korral on vigane AGT valk, mille kofaktor e abistav molekul on B6 vitamiin. Isikutel, kellel AGT valgu funktsioon on osaliselt olemas, võib B6 lisaks manustamine alandada oksalaatide taset.

PH tüüp I puhul on olemas ka ravim, mille toimeaine on lumasiraan. Lumasiraan vähendab ensüümi glükolaatoksüdaas (GO) sisaldust. Vähenenud ensüümi GO sisaldus vähendab saadaval glüoksülaadi hulka, mis on oksalaadi tootmise substraat e alusaine. See toob kaasa oksalaadi sisalduse vähenemise uriinis ja veres. Ravi sobilikkuse üle otsustab raviarst.

Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse väljakujunemisel on vajalik neerusiirdamine. Kuni siirdamiseni on ajutiselt võimalik jääkaineid kehast eemaldada neeruasendusravi ehk dialüüsraviga. PH patsiendid võivad vajada dialüüsi tihemini kui teised neerupuudulikkusega patsiendid (5-6 x nädalas).

Kuigi PH patsientidel on oksalaatide imendumine soolestikust vähenenud ning toidust saadud oksalaatide kogus võrreldes maksas toodetuga on vähene, on siiski soovitatud piirata teatud toite, kus on suur oksalaadi sisaldus. Sellised toidud ja joogid on näiteks kohv, spinat, rabarber, šokolaad, pähklid, ja tee. Vältida tuleb ka D ja C vitamiini liigtarbimist (askorbiinhape konverteeritakse oksalaatideks).

Kasutatud kirjandus

Orphanet. 2020. Primary hyperoxaluria

NORD – National Organization for Rare Disorders. 2020. Primary Hyperoxaluria

GARD - Genetic and Rare Diseases Information Center. 2023. Primary hyperoxaluria type 1