

Primāra hiperoksalūrija, terapijas iespējas.

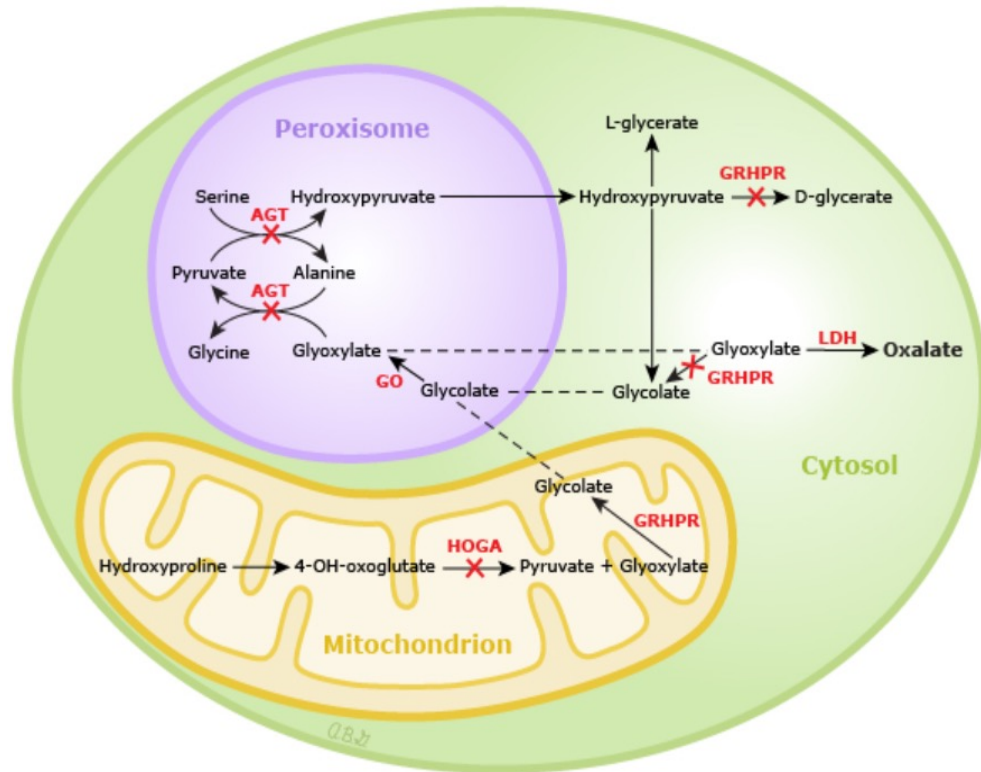
E.Jeruma BKUS

28.03.2024

Primāra hiperoksalūrija (PH)

- Reta ģenētiska slimība.
- Epidemioloģiskie dati Eiropā un Ziemeļamerikā 1-3:1 000 000
- Galvenokārt izraisa autosomāli recesīvi varianti trīs gēnos ([2q37.3](#), [9p13.2](#), [10q24.2](#)), kas kodē enzīmus, kas iesaistīti glioksilāta metabolismā.
- Rezultātā notiek pastiprinātu oksalātu veidošanās, kas izdalās ar urīnu.
- Nierēs rodas pārmērīga kalcija oksalātu nogulsnešanās, kas izraisa nefrokalciноzi, nierakmeņus un var attīstīties termināla nieru mazspēja.
- Sistēmiskas oksalozes gadījumā kalcija oksalāti izgulsnējas sirdī, asinsvados, locītavās, kaulos un tīklenē.

Ģenētiskie defekti glioksilāta metabolismā, kas izraisa trīs primārās hiperoksalūrijas (PH) tipus.



- I PH gadījumā samazināta vai neesoša aknu peroksisomālā enzīma alanīna: glioksilāta aminotransferāzes (**AGT**) aktivitāte, kas pārvērš glioksilātu par glicīnu, izraisa oksalāta un glikolāta pārprodukciju.
- II tipa PH gadījumā glioksilāta reduktāzes/hidroksipiruvāta reduktāzes (**GRHPR**) aktivitātes samazināšanās vai tās neesamība, kas pārvērš glioksilātu glikolātā, izraisa oksalāta un L-glicerāta pārprodukciju.
- III tipa PH gadījumā mitohondriju 4-hidroksi-2-oksoglutarāta aldolāzes (**HOGA1**) aktivitāte, kas katalizē 4-hidroksi-2-oksoglutarāta (HOG) šķelšanos par piruvātu un glioksilātu, ir samazināta vai neesoša. Nav skaidra pastiprinātu oksalātu veidošanās šajā gadījumā.

PH 1. tips (AGXT gēns - [2q37.3](#))

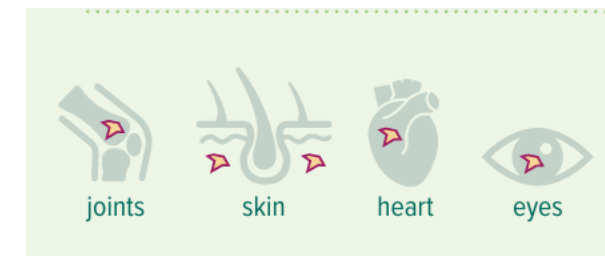
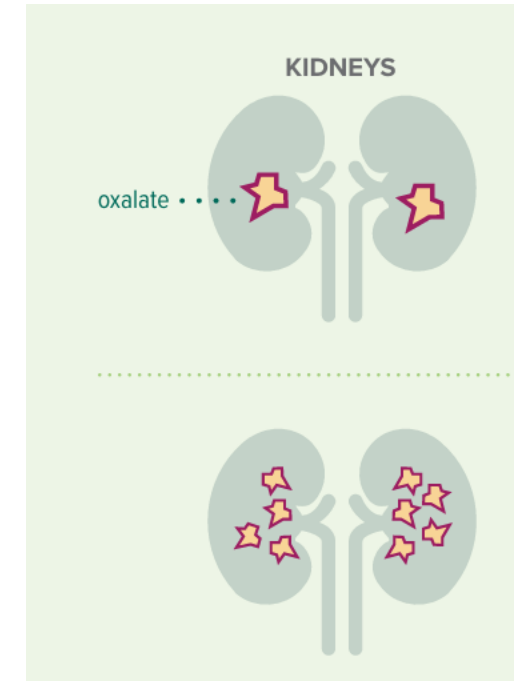
- PH 1. tips ir saistīts ar alanīna-glioksilāta aminotransferāzes (AGXT) variantiem, kas kodē aknu peroksisomālo enzīmu alanīna glioksilāta aminotransferāzi (AGT), no piridoksāla 5'-fosfāta atkarīgu enzīmu, kas ir iesaistīts glioksilāta pārveidošanā par glicīnu.
- Šāda metabolisma rezultātā veidojas pārāk liels glioksilāta daudzums, kuru tālāk laktātdehidrogenāze pārvērš par oksalātiem.
- Tas ir visizplatītākais PH veids un veido aptuveni 70 līdz 80 % PH gadījumu.
- Smagākā PH forma, kura var strauji progresēt līdz terminālai nieru mazspējai (50% pacientu 18-40 g.v.)

PH 1. tips dažādos vecuma posmos

- Vidējais vecums diagnozes noteikšanas brīdī ir aptuveni 5 - 5,5 gadi, bet svārstās no <1 gadu līdz 50 gadu vecumam.
- Zīdaiņiem <6 mēnešiem parasti klīniskā atrade būs nefrokalcinoze un nieru funkcijas traucējumi. Termināla nieru mazspēja parasti attīstās līdz 3 gadu vecumam.
- 30% gadījumu bērniem ir recidivējoši nierakmeņi un strauja nieru funkcijas pasliktināšanos.
- 30% pieaugušo vidū ir pacienti, kuriem periodiski tiek konstatēti nierakmeņi.
- 10% gadījumu konstatē recidīvus pēc nieres transplantācijas.
- Ģimenes locekļu skrīnings pozitīvs 10-15% gadījumu

Sistēmiskas oksalūrijas izpausmes 1.tipa PH gadījumā

- Sirdī – sirds vadīšanas traucējumi, kas var novest pie sirds apstāšanās.
- Asinsvados – slikta perifērā cirkulācija - var attīstīties gangrēna asinsvadu izmaiņu dēļ, un tas samazina iespēju uzsākt hemodialīzi.
- Kaulos – sāpes, palielina pret eritropoetīnu rezistentu anēmijas attīstības risku, palielinās spontānu lūzumu risks. Smagas osteoartikulāras izpausmes pacientiem, kuriem hemodialīze vismaz 2 gadus.
- Var būt arī locītavu sinovīts ar samazinātu mobilitātes spēju un sāpēm.
- Redze- oksalātu nogulsnešanās tīklenes epitēlijā un makulā var izraisīt redzes asuma pasliktināšanos.
- Oksalātu nogulsnešanās kaulu smadzenēs izraisa pancitopēniju.



PH 2. tips (GRHPR gēns - [9p13.2](#))

- 2. tipa primārā hiperoksalurija parasti ir vieglāka slimība nekā PH 1. tips, jo terminālas nieru mazspējas attīstības risks ir mazāks un nieru funkcijas pasliktināšanās ir lēnāka.
- Pacienta primārās simptomātikas attīstība novērota vidēji 3,2-7,4 gadu vecumā
- Slimības izpausmes konstatētas laika periodā no 1,2 mēn. – 41 gadam.

PH 2. tips klīniskās izpausmes

- 80% nierakmeņi un nefrokalcinoze
- 34-48 g.v. termināla nieru mazspēja, vidēji 40 g.v.
- 1/3 pacientu saglabājas normāla nieru funkcija, 2/3 nieru funkcijas pasliktināšanās.
- Sistēmiskas oksalozes risks pacientiem, kuriem attīstījās termināla nieru mazspēja.

PH 3. tips (HOGA1 gēns - [10q24.2](#))

- Pirmo reizi 3. tipa PH aprakstīta 2010. gadā.
- Pacienti ar 3. tipa PH parasti parādās vidēji 2 gadu vecumā ar simptomiem, ko izraisa recidivējoši nierakmeņi, t.i., hematūrija, sāpes un/vai UCI.
- Šobrīd dati liecina, ka recidivējošas nierakmeņu attīstības risks ir līdz pat 18 g.v. 3. tipa PH gadījumā.
- Labāka prognoze.

PH atklātie netipiskie varianti.

Ir noteiktas arī divas papildu PH pacientu grupas:

- 11% ģimeņu pētījumā, kurā piedalījās 355 pacienti (301 ģimene), kas reģistrēti Reto nierakmeņu konsorcijas PH reģistrā, bija PH fenotips, bet nebija varianta nevienā no trim ar PH saistītajiem gēniem (AGXT, GrHPR, un HOGA1).
- Pacientu vecums 4 līdz 9 gadi, viņiem bija mazāka oksalātu izdalīšanās urīnā nekā 1. un 2. tipa PH. Netika konstatēta slimības progresija līdz terminālai nieru mazspējai.
- Ir ziņots par diviem nesaistītiem pacientiem ar kalcija oksalātu akmeņiem un variantiem SAT1 sulfāta-oksalāta transportētājā, ko kodē SLC26A1.

Terminālas nieru mazspējas attīstība atkarībā no primāras hiperoksalūrijas tipa.

- PH 1. tips ir smagākā PH forma, jo slimība var progresēt līdz terminālai nieru mazspējai.
- Pacientiem ar 2. tipa PH iespējama termināla nieru mazspējas attīstība.
- PH 3. tipa slimības gadījumā agrīnāk tiks konstatētas izmaiņas, taču parasti urīna oksalāta produkcijas ātrums un nieru funkcijas pasliktināšanās būs lēnāka nekā 1. un 2. tipa PH pacientiem. Terminālas nieru mazspējas attīstības risks nav pierādīts.

Diagnostikas un terapijas nozīme.

- Termināla nieru mazspēja attīstās aptuveni pusei 1. tipa primāras hiperoksalūrijas pacientiem jaunā pieaugušā vecumā bez agrīnas diagnostikas un medicīniskas iejaukšanās.
- Terminālas nieru mazspējas progresēšanas ātrums ir mainīgs un ir atkarīgs no atlikušo enzīmu aktivitātes un reakcijas uz piridoksīnu.
- Tādēļ ir svarīgi veikt izmeklēšanu un uzsākt terapiju jebkurā pacienta klīniskajā stadijā.

PH tipu salīdzinājums

Comparison of Primary Hyperoxaluria Types 1, 2, and 3

Gene (Disorder)	Age of 1st Symptoms ¹	Nephrocalcinosis	eGFR ¹ at Diagnosis (mL/min per 1.73 m ²)	Plasma Oxalate ¹ (μmol/L; nL <1.6)	Urine ¹			ESKD at Age 40 Yrs
					Oxalate (mmol per 1.73 m ² per 24 hrs; nL <0.46)	Calcium (mg per 1.73 m ² per 24 hrs; nL = 100-300)	Citrate (mg per 1.73 m ² per 24 hrs; nL = 320-1240)	
<i>AGXT</i> (PH1)	Age 4.9 yrs	25.5%	48	12.5	1.6	51	255	~64%
<i>GRHPR</i> (PH2)	Age 5.7 yrs	15.7%	83	4.3	1.5	98	717	~34%
<i>HOGA1</i> (PH3)	Age 2.7 yrs	6.5%	96	2.1	1.1	112	638	~3%

Adapted from [Singh et al \[2022b\]](#), Table 1

eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; nL = normal limit

1. Parameters presented are the median.

Recommended routine follow-up in patients with PH1 on conventional therapy

Follow-up of PH1 biomarkers

- Measure plasma oxalate levels only for patients with chronic kidney disease (CKD) grade 4 or higher; measurements should be performed every 3–12 months depending on the clinical status, CKD stage and type of management
- Assess urinary oxalate and creatinine level every 3–12 months depending on the clinical status, CKD stage and type of management
- We suggest monitoring plasma and urine glycolate if indicated (for example, to determine response to pyridoxine)

Renal lithiasis or nephrocalcinosis

- Perform kidney ultrasound at least yearly in patients who have not yet reached stage 5D CKD to assess the presence of stones and nephrocalcinosis
- More frequent follow-up may be required depending on the kidney ultrasound at baseline
- Avoid irradiating examinations as much as possible and use low-dose scans if required

Growth assessment

- Plot the height (or length) and weight on growth charts in infants (monthly) and preschool children (3 monthly) and in older children (6 monthly)
- Calculate annual height velocity
- Measure head circumference every 3 months in infants and small children

Bone metabolism and skeletal health

- Measure serum intact parathyroid hormone (iPTH), calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP) and bicarbonate levels every 1–12 months depending on the clinical status and CKD stage

- Check for bone osteopathy by physical examination
- Perform radiographs in case of bone symptoms

Eyes and retina assessment

- Perform a fundus examination at least yearly in the infantile forms of primary hyperoxaluria (PH) 1 before transplantation
- Consider fundus examination at least yearly in patients with PH1 and estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 ml/min/1.73 m² or on dialysis
- In non-infantile forms of PH1 or after transplantation in patients with infantile PH1, perform a fundus examination at baseline, and adapt the frequency of follow-up to initial results and global evolution of the disease

Heart

- Perform a cardiac ultrasound (preferably by speckle tracking ultrasound) at least yearly in patients with PH1 with eGFR <30 ml/min/1.73 m² or on dialysis
- In the non-infantile forms of PH1 or after transplantation in patients with infantile PH1, perform a cardiac ultrasound (preferably by speckle tracking ultrasound) at baseline, and adapt the frequency of follow-up to initial results and global evolution of the disease
- In case of cardiac impairment on cardiac ultrasound, a cardiac MRI may be performed

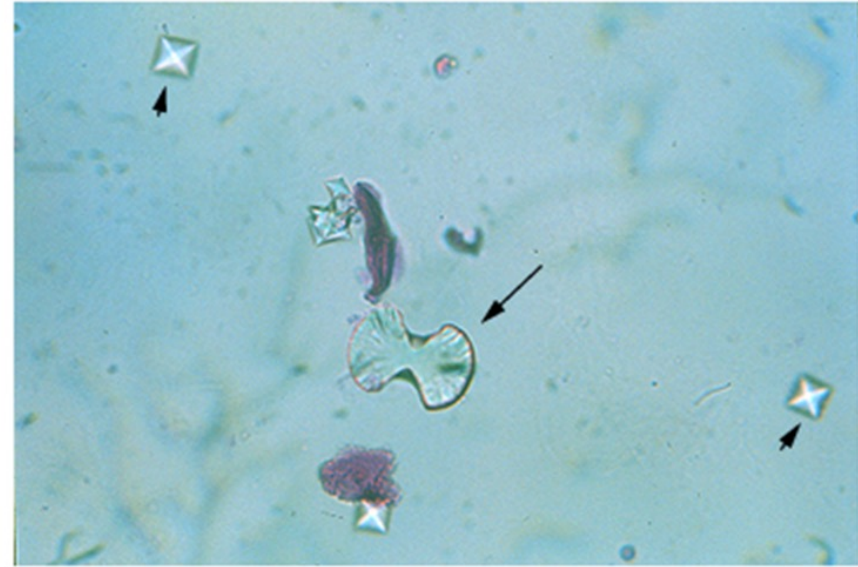
Endocrine functions

- Check thyroid stimulating hormone and thyroxine levels at least yearly; more frequently if after treatment
- Check 25-hydroxy vitamin D levels at least yearly
- In teenagers and adults, be aware of the risk of hypogonadism

Diagnostikas iespējas

- Ir izstrādāts algoritms PH diagnostikai, kurš paredz izmeklēšanu soli pa solim.
- Primāri sāk ar metabolisma izmaiņu diagnostiku - oksalātu līmenis urīnā.
- Ģenētiskā izmeklēšana
- Ja netiek atrasts neviens variants, kas apstiprina 1. vai 2. tipa PH diagnozi, tad var veikt aknu biopsiju, kas uzrāda AGT vai GRHPR samazinātu aktivitāti vai tās neesamību.

Kalcija oksalātu kristāli urīnā.



Urine sediment showing both dumbbell-shaped calcium oxalate monohydrate (long arrow) and envelope-shaped calcium oxalate dihydrate (short arrows) crystals. Although not shown, the monohydrate crystals may also have a needle-shaped appearance. The formation of calcium oxalate crystals is independent of the urine pH.

Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.

ERKNet un OxalEurope vadlīnijas rekomendē ģenētisko izmeklēšanu PH diagnostikai.

GFĀ >30
ml/min/1,73
m²

- < 18 g.v., kuriem konstatēti nierakmeņi vai nefrokalciņoze.
- >18 g.v. Ar atkārtotām nierakmeņu epizodēm (>2) vai nefrokalciņozi.

Oksalātu
līmenis urīnā

- Vismaz 2 analīzes, vēlams no 24 h urīna parauga.
- Oksalātu-kreatinīna attiecība urīnā maziem bērniem.

Hiperoksalūrija

- Izslēgt zarnu slimības kā hiperoksalūrijas cēloni.
- Urīna hiperoksalūrijas metabolītu noteikšana, ja iespējams.

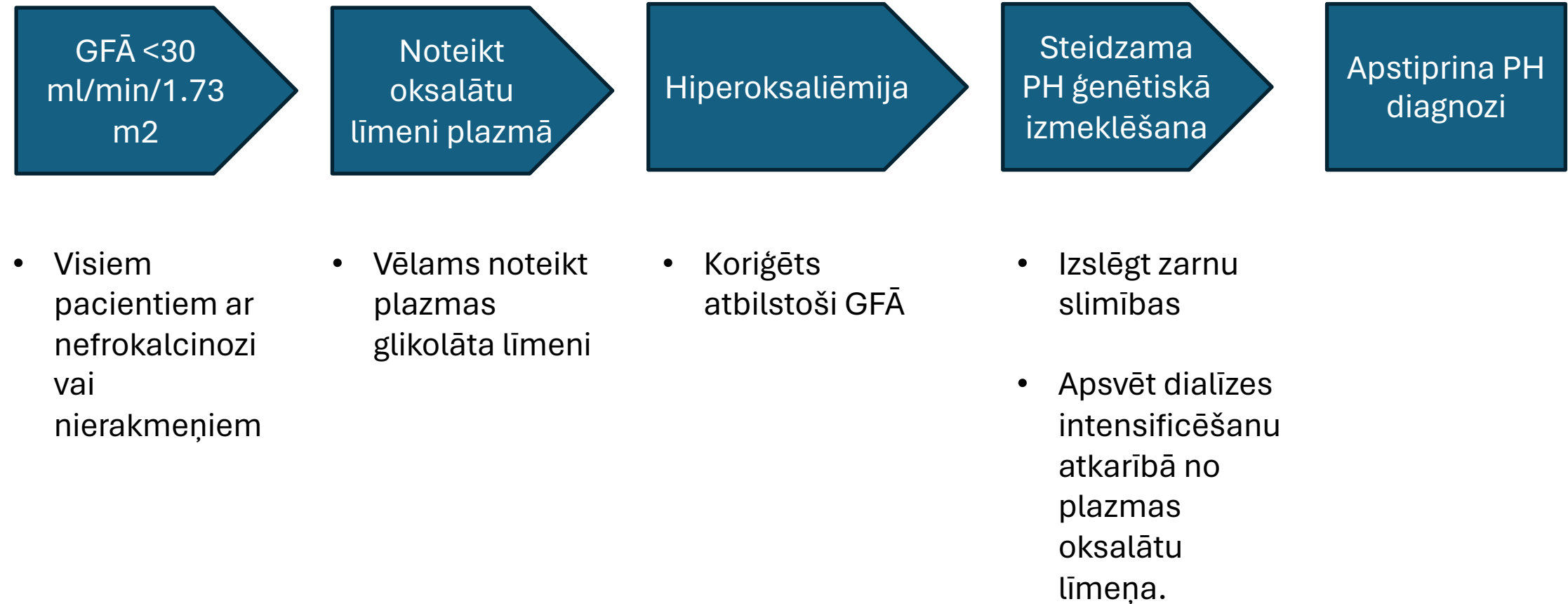
PH ģenētiskā
izmeklēšana

- sākt piridoksīna (vit.B6), citrātu un hiperhidratācijas terapiju.

Apstiprina PH diagnozi

- **1. tipa PH**
 - turpina piridoksīna (vit.B6) terapiju, ja oksalātu līmenis nekritas, apsvērt siRNA* terapiju
 - ja nav reakcija uz piridoksīna terapiju – indicēta siRNA* terapija
- **2. un 3. tipa PH**
 - pārtraukt piridoksīna terapiju
 - nav indikācija siRNA* terapijai

ERKNet un OxalEurope vadlīnijas rekomendē ģenētisko testēšanu PH diagnostikai.



Hiperoksalūrijas skrīnings vienā urīna paraugā

- Molārā oksalāta: kreatinīna attiecība atsevišķos urīna paraugos.
- Vispārpieņemamās normas vērtības, pamatojoties uz vecumu, ko izmanto hiperoksalūrijas skrīningam, ir:
 - Zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam – $<0,32$ līdz $0,36$
 - Bērni 6 mēneši - 2 gadiem – $<0,13$ līdz $0,17$
 - Bērni 2 - 5 gadiem – $<0,098$ līdz $0,1$
 - Bērni 6 -12 gadiem – $<0,07$ līdz $0,08$
 - Pacienti >16 gadiem – $<0,04$

Terapijas iespējas (I)

- Līdz 2021. gadam pacientiem ar 1.tipa PH un terminālu nieru mazspēju aknu un nieru transplantācija bija ierastā terapijas taktika.
- Palielināta šķidruma apjoma uzņemšana $> 3 \text{ L/dn}$ uz 1.73 m^2
- Ierobežot pārtikas produktus ar augstu oksalātu saturu, piem., tēju, šokolādi, spinātus un rabarberus.
- Iekšķīgi lietojams kālija citrāts $0,15 \text{ g/kg/dn}$, dalot 2 vai 3 devās.
- p/o fosfāts ($20\text{-}30 \text{ mg/kg}$) vai magnija oksīds (500 mg/dn/ m^2), dalot 2-3 devās.

Terapijas iespējas (II)

- Piridoksīns (vit.B6) augstās devās:
 - sāk ar 5mg/kg/dn, dalot 1-2 devās
 - 24h urīna atkārtota analīze – vērtē oksalāta līmeni
 - ja oksalāts samazinās >30% ? efekts vērtējams kā pozitīvs.
 - devu var titrēt maksimāli līdz 20 mg/kg/dn pēc 4-6 ned. terapijas, ja netiek iegūts pozitīvs efekts.
- intensīva dialīze
- interferējoši RNS medikamenti (*lumasiranum* un *nedosiran*) – selektīvi samazina glikolāta oksidāzes (GO) (*lumasiranum*) vai laktāta dehidrogenāzes (*nedosiran*) darbību aknās, tā samazinot oksalātu veidošanos. Efektīvi tikai 1. tipa PH gadījumā.

Lumasiranum deva atkarībā no pacienta svara

- Pacientiēm līdz 10 kg sākotnējā deva ir 6 mg/kg/mēnesī 3 mēnešus, pēc tam 3 mg/kg mēnesī
- Pacientiēm ar svaru 10 - 20 kg, sākotnējā deva ir 6 mg/kg/mēnesī 3 mēnešus, pēc tam 6 mg/kg ik pēc 3 mēnešiem.
- Pacientiēm > 20 kg sākotnējā deva ir 3 mg/kg/mēnesī, pēc tam 3 mg/kg ik pēc 3 mēnešiem.
- Ievada s/c.

- The recommended dose of OXLUMO by subcutaneous injection is based on body weight. (2.1)

Body Weight	Loading Dose	Maintenance Dose
less than 10 kg	6 mg/kg once monthly for 3 doses	3 mg/kg once monthly, beginning 1 month after the last loading dose
10 kg to less than 20 kg	6 mg/kg once monthly for 3 doses	6 mg/kg once every 3 months (quarterly), beginning 1 month after the last loading dose
20 kg and above	3 mg/kg once monthly for 3 doses	3 mg/kg once every 3 months (quarterly), beginning 1 month after the last loading dose

Nedosiran

- Otrās paaudzes siRNS terapeitiskais aģents, kas mērķēts uz interferējošu RNS, kurš kodē aknu laktātdehidrogenāzi A.
- Pētījumā nedosirāns ievērojami samazināja oksalātu izdalīšanos ar urīnu. Aptuveni 50% pacientu oksalāta ekskrecijas līmenis ilgstoši saglabājās normā vai tuvu normai 90-180 dienas, kas saglabājās vēl turpmākos 6 mēnešus.
- Nedosirāna efektivitāti šajā pētījumā noteica būtiska oksalāta samazināšanās urīna pacientiem ar 1.tipa PH 1, vidējais 24 stundu urīna oksalāta līmenis šajā apakšgrupā saglabājās normā vai tuvu normai.
- Pacientu grupā, kuriem bija 2. tipa PH 24 stundu urīna oksalāta līmenis būtiski neizmainījās.

OXLUMO (*lumasiranum*)

- Indicēts primārās 1. tipa hiperoksalurijas ārstēšanai, lai samazinātu oksalātu līmeni urīnā un plazmā bērniem un pieaugušajiem
- Kontrindikācijas: Izteikta paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā:
 - Smagi nieru darbības traucējumi vai termināla nieru slimība
 - Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi



Kopsavilkums

- Pacientiem < 18 g.v., kuriem konstatēti nierakmeņi vai nefrokalcinoze un pacientiem >18 g.v. ar atkārtotām nierakmeņu epizodēm (>2) vai nefrokalcinozi un GFĀ >30 ml/min/1,73m², izslēgt PH diagnozi
- PH diagnoze jāapstiprina ar ģenētiskajām analīzēm
- PH tips nosaka slimības gaitu un ārstēšanas taktiku

A pair of hands is shown from the front, palms up, holding two pink paper cutouts. The cutout on the left is a silhouette of a female figure, and the cutout on the right is a heart shape. The background is a plain, light-colored surface.

Paldies par uzmanību!