

Az idiopathiás hypercalciuria jelentősége gyermekkorban

dr. Reusz György

STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A hypercalciuria klinikai jelentősége. Az idiopáthiás hypercalciuria (IHU) a vizeletben emelkedett kalciumkoncentrációhoz vezethet, emiatt a kalcium rosszul oldódó sói (elsősorban oxalát és foszfát) kicsapódhatnak. Ennek klinikai következménye lehet a vesekövesség, a postglomeruláris, monosymptomás haematuria. Egyes adatok szerint gyakrabban fordul elő IHU húgyúti fertőzésekben ill. az ún. „dysuria/pollakisuria” szindrómában. A tartós kalciumvesztés a csontok ásványanyag tartalmának csökkenéséhez, osteoporosishoz és idős korban gyakoribb csonttörésekhez vezet.

Előfordulás, öröklődés. A hypercalciuria előfordulása vesekövességben 30-40%, a lakosság körében a prevalencia 4-6%. A családvizsgálatok alapján autosomalis domináns öröklődés feltételezhető.

Leírtak a vesekövesség néhány ritkább, a fentiekől eltérő öröklődést mutató formáját, így az X kromoszómához kötött recesszív vesekövességet, a Dent féle betegséget valamint a familiáris hypophosphatemiát vesekövességgel. Néhány ritkább kórkép részletesebb tárgyalása a dolgozat végén található.

Normálértékek. A normálérték gyermekekben a kortól függően változik. A kalciumürítés az egyes korcsoportokban normál eloszlást követ. Azt az értéket, mely az átlagértéket 2 standard deviációnál többel meghaladja, kórosnak tekintjük. A vizelettel ürített napi kalciummennyiség felső határa fiatal felnőttek és nagyobb gyermekek esetében 0,1 mmol/kg/die (=4 mg/kg/die). Csecsemőkben és kisgyermekben a 24 órás vizeletgyűjtés technikai gondot okoz, e korcsoportokban a vizelet kalcium/kreatinin hányadost használjuk az ürítés jellemzésére (Ca/kr). A kalciumürítés függ a táplálékbevitel időpontjától, ezért a reggeli első vizeletminta vizsgálata terjedt el. A normális felső határának 0,6 mmol/mmol (=0,2 mg/kg) tekinthető. Egyes szerzők egy éves kor alatt spontán vizeletből ennél lényegesen magasabb, 1,5-2 mmol/mmol-ig terjedő értékeket is normálisnak fogadnak el. Saját megfigyelésünk szerint, amennyiben a mintavétel 4-6 órával a szoptatás ill. étkezés után történik, a Ca/kr hányados normális felső határa nem haladja meg a 0,8 mmol/mmol-t.

A hypercalciuria etiológiája, pathomechanismusa és differenciál-diagnózisa. Idiopathiásnak nevezzük a hypercalciuriát (IHU), amennyiben a normocalcaemiás betegnél a hypercalciuriához vezető egyéb ismert okokat kizártuk. Az I. Táblázat tartalmazza a differenciáldiagnózisnál szóbaeső kórképeket.

I. Táblázat

A hypercalciuria differenciáldiagnózisa

Idiopathiás hypercalciuria

Alimentáris hypercalciuria

emelt kalciumbevitel

emelt sóbevitel (NaCl)

emelt fehérjebevitel

Renális tubuláris acidózis
Hereditár X kromoszómához kötött vesekövesség
X kromoszómához kötött hipophosphataemiás rachitis hipercalciuriával
Bartter szindróma
Hyper-prostaglandin E-Szindróma
Hyperthyreozis
Hyperparathyreoidizmus
Sarcoidózis
D vitamin intoxikáció
Kortikoszteroid terápia
Furosemid terápia
Immobilizálás - csonttörés

A molekuláris biológiai kutatás a sejtszintű transzportmechanizmusok egyre újabb zavarait fedezi fel, aminek alapján hosszútávon várható, hogy az „idiopathiás” kifejezés túlhaladottá válik.

Az IHU-t hagyományosan abszorptív és renális alcsoportokra osztottuk. Kiindulópontnak renális formában priméren a vesén keresztüli fokozott Ca-vesztést, az abszorptív formában a bélből történő fokozott Ca felszívódást tekintettük. A feltételezett mechanizmus szerint tehát az abszorptív formára a parathormon szuppressziója és a szervezett fokozott kalcium-ellátottsága, a renális formára a (mérsékelten) emelkedett parathormon-szint és a csökkent ásványianyag tartalom lenne a jellemző. Az IHU kórcsoportról le kell választanunk az ún. alimentáris hipercalciuriát. A magas diétás kalciumbevitel, a túlzott konyhasó-fogyasztás ill. az étrend túlzott fehérjetartalma egyedül vagy kombinálva egyaránt fokozzák a kalciumürítést. Gyakran nem is maga az étrend tartalmaz sok kalciumot, hanem a különböző szabadforgalmú gyógyhatású étrendkiegészítők, mint például a kalcium pezsgőtabletták, kalciummal dúsított üdítőitalok, stb.

Mai felfogásunk szerint azonban a merev abszorptív és renális hipercalciuriára való elkülönítés már túlhaladott, a két forma inkább egy kontinuum két végpontját képviseli. Ezt a véleményt a következő megfigyelések támasztják alá: (a) mindkét formában kimutatható a kalcium fokozott felszívódása a béltraktusból; (b) mindkét formában *csökkent* a csontok ásványanyag tartalma; (c) a két csoportban mért parathormon értékek között nagyfokú átfedés figyelhető meg; (d) a vizsgálatok eredménye jelentősen függ az évszaktól valamint az étrend kalcium- só- és fehérjetartalmától; (e) az egyes formák előfordulási aránya vizsgálatsorozatonként lényegesen eltér; (f) az egyes formák adott betegnél idővel átmehetnek egymásba ill. normalizálódhat a kalciumürítés.

További pathophysiologiai adatok. Az egyes családokban megfigyelt betegségelharmozódás és meghatározott öröklésmenet a figyelmet a celluláris transzportmechanizmusok esetleges zavarára terelte a figyelmet. Így leírták a kalcium ATP-áz (Ca⁺⁺ ATP-áz) fokozott aktivitását, csökkent nátrium-kálium ATPase (Na⁺/K⁺ ATP-áz) és fokozott nátrium-kálium (Na⁺/K⁺) cseretranszport aktivitást vörösvérsejtmembránmodellben. Föltételezhető, hogy ezen ubikviter transporterek működési zavara a vese tubulus szintjén is megjelenik, erre közvetlen bizonyítékok azonban még nem állnak rendelkezésre.

A hipercalciuria egyes ritka, jól definiált, az IHU-tól klinikailag jól elkülöníthető formáiban sikerült specifikus mutációkat kimutatni. Így a CICN5 klorid-csatorna

működészavarát okozó, az Xp11.22 helyen létrejött mutációk felelősek az ún. X-recesszív nephrolithiasis formakörbe tartozó három, hasonló fenotípusú megbetegedésért (ld. „a hypercalciuria speciális formái” bekezdésben).

Leírták továbbá az disztális tubulusban a membrán luminális oldalán elhelyezkedő epithelialis kalcium-csatornát (ECaC), mely szorosan kapcsolódik egy D vitamin-regulált intracelluláris kalcium-transzporterhez (kalbindin). E csatorna működésében ill. szabályozásában bekövetkező változás is vezethet hypercalciuriához.

A hormonális dysreguláció lehetőségének további példája a kalcium érzékelő receptor (KÉR) felfedezése. Ez egy membránhoz kötött polipeptid receptor, melynek szignálja az extracelluláris Ca koncentráció. A parathyreoidea és a vese tubulussejtekben közvetíti a Ca koncentráció változásra bekövetkező választ. A KÉR funkció növekedést okozó mutációit is leírták, ebben az esetben a normális kalciumkoncentrációt hypercalcaemiás milliók érzékeli az organizmus, az erre adott válasz egyik eleme a hypercalciuria.

Eddig a fenti transportereknek csak súlyos fenotípusos eltérésekkel járó mutációit ismerjük. Várható azonban, hogy a finomabb szabályozást érintő génpolimorfizmusok feltérképezésével az IHU eseteinek egy részére is magyarázatot kaphatunk.

A D-vitamin hypothézis. Az egyes, az IHU mechanizmusát kutató vizsgálatok közötti ellentmondások a következő megfigyelések szintézise révén hozhatók összhangba: (a) A D vitamin aktív metabolitjának (calcitriol) bevitele egészséges felnőttekben vizsgálva fokozott kalciumfelszívódáshoz és tartós, 12 óra éhezés után is kimutatható hypercalciuriához vezet. Ez utóbbi a csontokból történő kalciummobilizálás következménye. (b) A szérum calcitriol szintje nem kell emelkedett legyen, ha az érintett szövetek (bél, csont, vese) calcitriol érzékenysége fokozott. (c) Állatkísérletes megfigyelések ezt a hipotézist támasztják alá, amennyiben genetikailag hypercalciuriás patkányokon a bélben és a csontban emelkedett D vitamin receptor (DVR) sűrűséget sikerült kimutatni. Fentiek alapján ma feltételezzük, hogy az IHU oka a bél és a csont fokozott calcitriol érzékenysége, aminek hátterében a lokálisan magasabb DVR tartalom áll. A fokozott DVR expresszió pontos mechanizmusa még nem ismert. A DVR mRNS szintben nem sikerült a DVR-ra párhuzamos emelkedést kimutatni, ami posztranzkripciós mechanizmusra utal.

Az IHU kivizsgálása. A normocalcaemiás hypercalciuria kivizsgálásakor először a túlzott alimentáris kalciumbevétel ill. sóterhelés lehetőségét kell kizárnunk. Amennyiben a kalciumürítés 3-4 hetes, normális kalciumbevétel mellett (kb. 800-1000 mg/1,73 m² testfelületre számítva) rendeződik, alimentáris hypercalciuria diagnózisát állíthatjuk fel. Amennyiben a kalciumürítés továbbra is emelkedett marad diétás nátrium-megszorítást (2-3 g nátriumtartalommal) alkalmazva elemezhetjük a sóbevétel szerepét az adott hypercalciuriára. Ha ekkor a kalciumürítés rendeződik, nátrium indukálta hypercalciuriával állunk szemben. Az eredmények értékeléséhez természetesen hozzá tartozik a beteg korábbi diétás szokásainak részletes elemzése is. Az intestináris hyperabsorptió szerepének becslésére diétás kalcium-megszorítást követően (kb. 4-500 mg/1,73 m² testfelület) mérjük a vizeletben ürített kalcium mennyiségét. Itt is hangsúlyozni kell, hogy e *diagnosztikus* kalcium-megszorítás semmiképpen sem ajánlható a betegek tartós kezelésére még akkor sem, ha a kalciumürítés rendeződése elérhető vele számolni kell a csontok ásványanyag tartalmának csökkenésével.

További laboratóriumi diagnosztika A kalciumürítés felmérése mellett a vérből a teljes és ionizált kalciumtartalmat és az intakt parathormon szintet (iPTH) kell meghatározunk. Az esetleges renális tubuláris acidózis kizárására vér és vizelet pH és bikarbonátszint mérés szükséges.

Vesekövességben a vizeletben történő oxalát-, cisztin- és húgysavürítést is meg kell mérnünk.

A monosymptomás (izolált) haematuria diagnózisa feltételezi, hogy a vérvezeléshez vezető minden kimutatható glomeruláris és urológiai okot kizártunk. Fontos e betegek rendszeres gondozása, a fehérjeürítés, a vérnyomás, a vesefunkció és a vesemorfológia időszakos kontrollja, az audiometriai vizsgálat, mivel sokszor csak a longitudinális megfigyelés során alakul ki olyan kísérő tünet, mely alapján az alapbetegség diagnosztizálható ill. egy progresszív megbetegedés kiszűrhető.

A képpalkotó eljárások között a vesekövesség és nephrocalcinosis diagnosztikája szuverén módszere az ultrahangvizsgálat. A nephrocalcinosis vonatkozásában érzékenysége a natív hasi felvétel érzékenységét messze meghaladja.

A csontdenzitás meghatározásának szerepe és jelentősége a gyermekkori hypercalciuriában még nem kristályosodott ki. Ez részben a technikai korlátokon is múlik. Itt csak felsorolhatjuk a kortól, testmagasságtól, csontkortól és részben földrajzi helytől függő, korszpecifikus normálértékek problematikáját, az egyes módszerek gyermekkori alkalmazhatóságából és az ebből fakadó értékelési bizonytalanságból adódó nehézségeket. A kérdés jelentőségére utal azonban a felnőttkori vesekövességben észlelt fokozott osteoporózis és csonttörési ráta.

Kezelés. A terápia célja a fokozott kalciumürítés következményeinek megelőzése ill. felszámolása: (a) a vesekövesség kialakulásának ill. recidívájának megelőzése (b) a csontokra kiható negatív hatások kivédése.

A folyadékbevitel fokozása a vizelet hígulása mellett az esetleg jelenlevő mikrokristályok kimosásával is csökkenti a köképződés veszélyét. Ugyanakkor fontos a folyadékforgalom megfelelő, folyamatos időbeli eloszlása. Különös figyelmet érdemelnek a dehidráció speciális formái, úgymint a láz, nyári kánikulával és sportolással kapcsolatos izzadás.

Diétás kalcium-megszorítás nem ajánlható az IHU kezelésére. A kalciumbevitel étrendi csökkentése részben másodlagos hyperoxaluriához vezet (fokozódik az oxalát intestinális felszívódása), ami a kalciumoxalát aktivitási szorzatának, ezzel pedig a vizelet telítettségének növekedéséhez vezet. Másrészt negatív kalciumegyensúly kialakulásához vezethet, károsan befolyásolva a csontok ásványanyag háztartását. Diétás tanácsként elsősorban az esetleges túlzott kalciumbevitel szabályozása és elsősorban a konyhasó fogyasztás megszorítása javasolható. Így pl. kerülendő Ca pezsgőtabletták údítóként való fogyasztása naponta akár több alkalommal, a sós „ropogtatnivalók” (ropi, chips, popcorn), füstöltárúk stb., valamint a vitamin-, só-, és fehérjekészítmények ellenőrizetlen fogyasztása.

A fokozott folyadékbevitel és sómegszorítás után következő terápiás lépés a kálium és/vagy magnéziumcitrát adása. Előbbinek kimutatott hypocalciuriás hatása is van, a magnézium és a citrát pedig a kalciumoxalát oldhatóságát fokozzák.

A kalciumürítés gyógyszeres kezelése thiazid diuretikumokkal történhet. Adagja 0,5-1 mg/kg/nap. A kalciumürítés jelentős csökkentése mellett csökkenti ill. megszüntetheti az IHU-t kísérő haematuriát, valamint pozitívan hat a csontosodásra is. A

renális káliumvesztés miatt fontos az egyidejű káliumpótlás, lehetőleg káliumcitrát formájában, mivel az önmagában is csökkentheti a káliumürítést. Saját gyakorlatunkban azoknak a betegeknek adunk thiazidot, akiknek az IHU miatt már kialakult vesekövességük, ill. az IHU mellett visszatérően izolált haematuriás epizódjaik vannak. A káliumürítés normalizálódása után a dózist megpróbáljuk felére, negyedére redukálni, ami esetenként elég az elért hypocalciuriás hatás fenntartására. Az állapot tartós rendeződése után a gyógyszert elhagyjuk. IHU-val összefüggő recidív kövesség, makroszkópos haematuriás attackok esetén a gyógyszer huzamos – néhány esetben akár évekig tartó - adásától sem láttunk számottevő mellékhatásokat. Leírták és magunk is megfigyeltük viszont a csontok ásványanyag tartalmának javulását (növekedését).

A hypercalciuria speciális formái.

Renális tubuláris acidózis (RTA). Az I. (distalis) típusú RTA-ban az acidózis fokozott kalcium- és foszfátürítéshez vezet a vizeletben. Ugyanakkor az acidózis következtében a citrátürítés alacsony. E konstelláció kalciumfoszfát, valamint kalciumoxalát kicsapódásával vesekövességhez és/vagy nephrocalcinosiszhoz. Alkáli terápia a nephrocalcinosis kialakulását megelőzheti, ill. a veseműködést stabilizálhatja. Az egyidejű hipokalaemia miatt előnyös a káliumbikarbonát használata, mivel a nátriumbikarbonát – a nátriumkomponens miatt – fokozhatja a kalciumvesztést.

Dent féle betegség; örökletes X kromoszómához kötött vesekövesség; X kromoszómához kötött hypophosphatemia hypercalciuriával. Ezekben a speciális, egymást részben átfedő, nephrocalcinosiszhoz ill. vesekövességhez vezető kórképekben az X kromoszóma Xp11.22 locusán elhelyezkedő mutációkat írtak le, melyek a CICN5 klorid csatorna kóros funkcióját okozzák. A Dent féle betegségre alacsony mólsúlyú proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, vesekövesség, rachitis és progresszív veseelégtelenség kialakulása jellemző. Az X-hez kötött hypophosphatemiában a csonteltérések állnak a klinikai kép középpontjában, a veseelégtelenség hiányzik, vagy enyhébb. Az X-hez kötött, recesszív vesekövességben nincs csontelváltozás és a veseműködés stabil. Eddig nem sikerült összefüggést kimutatni az egyes mutációk és a csatlakozó fenotípus között.

Bartter szindróma. A Henle kacs vastag felszálló szárán található furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotranszporter (NKCC2) mutációja súlyos, hipokalaemiával járó hipochloraeiás metabolikus alkalózishoz vezet, melyet emelkedett renin szint, hyperaldosteronizmus, valamint emelkedett prosztaglandin-E ürítés ugyanakkor normális vérnyomás jellemez. A kalcium visszaszívás mintegy 20 %-a ehhez a nefronszegmenshez kötődik. A nátriumtranszport zavara – az újszülöttkori furosemid kezeléshez hasonlóan – hypercalciuriához ill. nephrocalcinosiszhoz vezet.

Leírtak további transzportrendszereket érintő mutációkat, melyek a fentihez hasonló fenotípushoz vezetnek. Így a ROMK1 kálium-csatorna mutációját a súlyos, már születéskor manifest Bartter szindróma eseteiben mutatták ki. Itt az NKCC2 csatorna működéséhez szükséges párhuzamos kálium-exkréció zavart („recycling”), ami fenotípusát tekintve az NKCC2 mutációjától nem megkülönböztethető kórformához vezet. Ezzel szemben az ún. Gitelman szindrómában a thiazid szenzitív Na-Cl kotranszporter (NCCT) érintett. Ennek megfelelően – a thiazid hatásához hasonlóan – csökkent a káliumürítés és magnéziumvesztés áll az előtérben.

Várható, hogy a molekuláris genetika fejlődésével az egyes, örökletes, hipokalaemiával járó hipochloraeiás metabolikus alkalózist okozó kórképek kóreredete

- a genetikai mutációtól a kóros fehérje produktumig - tisztázódik. Ezáltal a mostani, klinikai képekre alapozott rendszerezést a genetikai alapú beosztás válthatja fel.

Prostaglandin E hatás. Exogén prostaglandin-E infúziója újszülöttekben hypercalciuriához vezet és furosemiddel kombinálva fokozza a nephrocalcinosis veszélyt.

Hyperthyreózis. A hyperthyreózishoz gyakran társul enyhe hypercalciuria, ugyanakkor a bélből történő kalciumfelszívódás inkább csökkent. A kalcium mobilizálás a csontátépülés közvetlen hormonális stimulálásának tudható be. Az oki kezelés mellett a tüneti kezelés béta-blokkolóval biztosítható.

Sarcoidózis és egyéb granulomatózus megbetegedések. A granulomatózus szövetekben a vesétől független, szabályozatlan calcitriol szintézis mehet végbe, ami hypercalciuriához, súlyos esetben hypercalcaemiához vezethet. Ebbe a körbe a sarcoidózison kívül a tbc, lepra, generalizált candidiázis, a Hodgkin kór egyes formái tartoznak. A sarcoidozisos esetek mintegy 20%-hoz társul hypercalciuria, manifeszt hypercalcaemia lényegesen ritkább. Leírtak súlyos hypercalcaemiás epizódokat pleurális effúzióval járó TBC kezelése kapcsán. A hypercalciuria terápiájára glukokortikoidokat, chloroquin-t ketokonazolttal ajánlanak, melyek a calcitriol szintézist gátolják.

Juvenilis rheumatoid arthritis (JRA). JRA-ban, a betegség aktív szakában fordul elő hypercalciuria valamint esetenként társuló postglomeruláris haematuria. Elsősorban az érintett ízületek környékén észlelhető csontresorptió és osteopaenia. Sikeres kezelés esetén a kalciumműrtés normalizálódik.

Furosemid kezelés. A furosemid a Henle kacs vastag, felszálló szárában levő, furosemid szenzitív Na-K-2Cl kotransporter (NKCC2) gátlásán keresztül fejti ki hatását. A Bartter szindrómához hasonló mechanizmussal hypercalciuria alakulhat ki, ami elsősorban koraszülöttekben és kiscsecsemőkben vezethet nephrocalcinosishoz. A meszesedés - amennyiben a noxa behatása megszűnik - reverzibilis lehet. Egyes esetekben azonban a tubuláris sőt a glomeruláris működés csökkenését és fokozatosan progrediáló vesefunkció romlást is megfigyelhetünk.

Glukokortikoidok. Tartós szteroidkezelés fokozott kalciumműrtéshez és osteoporosishoz vezethet. A mellékhatások csökkentésére régóta ajánlott az alternáló, másnaponta, reggel egy adagban alkalmazott szteroid. Újabb készítmény a deflazokort (DFZ), amelyik a hagyományos szteroidokhoz hasonló immunmoduláns szereppel rendelkezik, ugyanakkor a prednizolonnál és a dexamethazonnál lényegesen kisebb a csontanyagcserére kifejtett hatása. A kalciumvesztés további csökkentésére javasolható a-thiazid kezelés ill. nagyobb gyermekekben az osteoblast működés serkentése nátrium-fluoriddal.

Immobilizáció, csonttörések. A gyors csontátépüléssel bíró betegekben - így a gyermekekben vagy pl. Paget kórban - az immobilizáció hypercalciuriához ill. hypercalcaemiához vezethet. A hypercalciuria csökkentésére irányuló terápiás kísérlet thiaziddal manifeszt hypercalcaemia veszélyét rejti magában. Felnöttekben bifoszfonátok adása bizonyult hatásosnak, gyermekekkel kapcsolatban nincsenek kontrollált terápiás tapasztalatok.

Köszönetnyilvánítás

A munka egyes részeinek alapját képező vizsgálatok az OTKA (T 022829), az ETT (511/96), az FKFP (1136/97) valamint a SOTE 1997 évi kutatási pályázata támogatásával készültek.

IRODALOM

1. Barrat TM, Duffy PG: Nephrocalcinosis and urolithiasis. In: Barrat MT, Avner E, Harmon E. (Ed) Pediatric Nephrology Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, (1999) Pp: 933-945
2. Horváth Cs.: A hypercalciuria jelentősége a kalcium-anyagcsere betegségekben. Akadémiai kiadó, Budapest, 1996
3. Langman CB: Disorders of phosphorus, calcium and vitamin D. In: Barrat MT, Avner E, Harmon E. (Ed) Pediatric Nephrology Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, Pp: 529-544
4. Reusz Gy.: Az idiopathiás hypercalciuria gyermekkorban. Orv. Hetil. 1998. 139: 2957-2962
5. Reusz GS, Dobos M, Byrd D, Sallay P, Miltényi M, Tulassay T: Urinary calcium and oxalate excretion in children. *Pediatr Nephrol* 1995, 9: 39-44
6. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltényi M: Hydrochlorothiazid treatment of children with hypercalciuria: effects and side effects. *Pediatr Nephrol* 1993, 7:699-702