Csontvelő-biopsziából diagnosztizált szisztémás oxalosis

Systemic oxalosis diagnosed on bone marrow biopsy

Nagy Ágnes^{1, @}, Kardos Magdolna², Fintha Attila¹, Istenes Ildikó³,
Somogyi Dóra⁴, Csomor Judit¹

¹Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

(Beérkezett: 2020. július 20.; elfogadva: 2020. szeptember 14.)

Az 58 éves nőbeteg kisgyermekkorban kezdődő krónikus pyelonephritis, vesekövesség (kalcium-oxalát kövek) és nephrocalcinosis okozta veseelégtelenség miatt 2018 áprilisában vesetranszplantáción esett át (veseeltávolítás nem történt). Két hónappal a transzplantációt követően romló vesefunkciót (kreatinin 113 μ mol/L, karbamid

8,0 mmol/L), hypalbuminémiát, albuminuriát, proteinuriát észleltek. Szérum immundefekció kis mennyiségű monoklonális IgG kappa típusú fehérje jelenlétét igazolta. A szérumban a szabad könnyűláncok mennyisége emelkedett volt (kappa 48,30 mg/L, lambda 44,50 mg/L), de a kappa/lambda arány a normál tartományba esett.

1. ábra. (A) Csontvelő átnézeti kép: csontszerkezeti átépülést és fibrosist okozó, intertrabecularisan elhelyezkedő oxalát „granulomák” (Hematoxilin-eozinfestés, 90 $\times$ nagyítás). (B) Kaszakó alakú, rozettákat formáló kalcium-oxalát kristályok, amelyek körül histiocyták és idegentest típusú óriássejtek láthatók (Hematoxilin-eozinfestés, 400 $\times$ nagyítás). (C) A kristályok polarizált fényben kettős törést mutatnak (Hematoxilin-eozinfestés, polarizációs mikroszkóp, 100 $\times$ nagyítás)

@ Levelezési cím: Dr. Nagy Ágnes, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,
1085 Budapest, Üllői út 26.; E-mail: agnes93nagy@gmail.com

2. ábra. Kalcium-oxalát kristályok jelenléte a transzplantált veséből származó biopsziában (Hematoxinil-eozinfestés, 400× nagyítás)

A laboreltérések és a 2017 óta ismert kompressziós csigolyatörés miatt myeloma kizárására cristabiopsziát végeztek. A cristabiopszia szövettani vizsgálata során monoklonális plazmasejtbetegség nem igazolódott, a csontvelő plazmasejtaránya 5–10% között volt, poliklonális intracitoplazmatikus könnyűlánc jelölődéssel. „Meglepetésként” a csontvelőben normál vérképzést mutató területek mellett, kiterjedt, csontstruktúra-átépülést és fibrózist okozó, kalcium-oxalát kristályok indukálta granulomatosus osteomyelitist észleltünk (1. ábra).

Az anamnézis és az extrarenális érintettség alapján primer hyperoxaluria (PH) lehetőségét vetettük fel. A szekunder oxalosishoz vezető állapotokat – magas oxalát-tartalmú diéta, zsír malabszorpció, intestinális oxalátlebontó mikroorganizmusok csökkent jelenléte [1] – a klinikai vizsgálatok kizárták. Annak ellenére, hogy a diagnózis igazolásához szükséges genetikai vizsgálatra és a máj enzimológiai elemzésére nem került sor, és az oxalátürítés mértéke sem érte el a diagnosztikus értéket ($>1 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{nap}$), diagnózisunkat tovább erősítette a prog-

resszíven romló vesefunkció miatt végzett vesebiopszia, ami a transzplantált vese tubulusaiban is extenzív kalcium-oxalát-lerakódást mutatott. (2. ábra)

A PH ritka, autoszomális recesszíven öröklődő betegség, amelynek három altípusa ismert. A három altípus közös jellemzője a glioxalát metabolizmus zavara, amelynek következménye a megnövekedett oxalátképződés. Az oxalát a kalciummal oldhatatlan kristályt képez, ami elsősorban a vesében, később extrarenális szövetekben, pl. a csontvelőben rakódik le [2–4].

Az I. típusú PH klinikai megjelenése nagyon heterogén, különböző életkorban (1–60 év) okozhat tüneteket, súlyos hyperoxaluriát, recidív vesekövességet és/vagy kövesség nélküli progresszív nephrocalcinosis, amely a betegek nagy részénél veseelégtelenséghez és szisztémás oxalosishoz vezet. A diagnózis gyakran későn, a veseelégtelenség kialakulása után születik meg (az esetek több mint 30%-ában) [5, 6]. A II. típusú PH-ra általában jellemző a későbbi kezdet, a tünetek enyhébb lefolyása és a veseelégtelenség későbbi kialakulása [7]. A III. típus leg-

1. táblázat. Primer hyperoxaluria típusainak és a saját esetünk jellegzetességeinek összehasonlítása

	I. típusú PH	II. típusú PH	III. típusú PH	Saját eset
Érintett gén, enzim	<i>AGXT</i> , alanin glioxalát aminotranszferáz	<i>GRHPR</i> , glioxalát reduktáz/hidroxipiruvát reduktáz	<i>HOGAI</i> , 4-hidroxi-2-oxo-glutarát aldoláz	nem vizsgálták
PH eloszlása	80%	10%	10%	–
Első tünetek megjelenése	általában gyermekkorban, de csecsemőkortól 60 éves korig bármikor jelentkezhet	gyermekkorban	gyermekkorban (legkorábban ebben a csoportban [9])	kisgyermekkorban
Tünetek (nephrolithiasis, nephrocalcinosis)	általában súlyos	kevésbé súlyos	legenyhébb, főleg nephrolithiasis, ritkán nephrocalcinosis	recidív nephrolithiasis, progresszív nephrocalcinosis
Szisztémás oxalosis	igen	általában igen	nem jellemző	igen
Veseelégtelenség kialakulása	igen (leggyakrabban 30–50 év között)	igen (későbbi életkorban és kisebb arányban)	általában nem	igen (58 éves korban)
Transzplantáció	kombinált máj és vese	vese	általában nem szükséges	vese

gyakrabban gyermekkortól jelentkező vesekövességgel jár, de veseelégtelenséget ritkán okoz [8]. Konzervatív terápia – extrém folyadékbevitel, kalcium-oxalát kristályképződést (kálium- vagy nátrium-citrát), illetve oxalátbioszintézist gátló (piridoxin) kezelés – a veseelégtelenség kialakulását lassíthatja. A végleges gyógyulást a betegség típusától függően kombinált vagy egymást követő máj-vese (I. típusú PH-ban) vagy izolált vesetranszplantáció (II. típusú PH-ban) hozhatja meg. Az egyes típusok jellemzőit, összehasonlítva a saját esetünkkel az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az egyes altípusok heterogén megjelenése és átfedő tünettana miatt, genetikai vizsgálat hiányában, esetünk teljes biztonsággal nem sorolható be egyik altípusba sem. A klinikai lefolyás és tünettan, illetve az oxalátkristályok korai, újbóli megjelenése a transzplantáció utáni vesében az I-es típust valószínűsítik. A primer hyperoxaluria ritka betegség, de korai gyermekkorban kezdődő vesekövesség, recidiváló oxalátkövesség esetén mindig gondolni kell rá. A korai diagnózis és megfelelő kezelés lehetővé teheti a további komplikációk, mint a csontvelői oxalosis kialakulásának megelőzését, illetve meghosszabbíthatja a transzplantáció nélkül leélt éveket. Esetünk felhívja a figyelmet arra, hogy a csontvelő vizsgálata nemcsak hematológiai jellegű eltérések, hanem különböző granulomatosus betegségek, csontbetegségek, tárolási betegségek, autoimmun kórképek, infekciók és szolid tumorok másodlagos csontérintettségének diagnosztikájában is értékes lehet.

Nyilatkozat: A kézirat korábban más folyóiratban nem jelent meg és máshova beküldésre nem került. A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincs a közleményhez kapcsolódó közvetlen érdekeltiségük.

Szerzői munkamegosztás: N.Á., K.M., F.A., I.I., S.D., Cs.J.: a kézirat elkészítése; N.Á., K.M., F.A., Cs.J.: az ábraanyag képeinek összeállítása. A kézirat végleges változatát minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Irodalom

- [1] Karaolanis GI, Lionaki S, Moris D, Palla V, Vernadakis S. Secondary hyperoxaluria: a risk factor for kidney stone formation and renal failure in native kidneys and renal grafts. *Transplantation Reviews* 2014; 28(4): 182–187.
- [2] Nematollahi P, Mohammadzadeh F. Primary hyperoxaluria diagnosed based on bone marrow biopsy in pancytopenic adult with end stage renal disease. *Case Rep Hematol*. 2015; 2015: 402947.
- [3] Nachite F et al. Primary hyperoxaluria detected by bone marrow biopsy: Case report. *BMC Clin Pathol*. 2017 Sep 20; 17: 20.
- [4] Sharma S et al. Bone marrow oxalosis: An unusual cause of cytopenia in end-stage renal disease; report of two cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018; 61: 268–70.
- [5] Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 467–475.
- [6] Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, et al. Primary Hyperoxaluria Type 1. 2002 Jun 19 [Updated 2017 Nov 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>
- [7] Rumsby G, Hulton SA. Primary Hyperoxaluria Type 2. 2008 Dec 2 [Updated 2017 Dec 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2692/>
- [8] Milliner DS, Harris PC, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 3. 2015 Sep 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK316514/>
- [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): 2559–2570.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)