

Sekundäre Hyperoxalurie mit akuter Oxalat-Nephropathie

Verhinderung einer schwerer Nierenschädigung durch Pankreasenzymsubstitution?

Julian Biggel^{a,e}, Emmanuelle Landmann^{b,f}, Argyrios Georgalis^{b,f}, Thomas Menter^{c,g}, Samyut Shrestha^{b,e}, Clemens Winterhalder^{b,e}, Tobias Breidhardt^{d,e}

^a Dr. med. univ.; ^b Dr. med.; ^c PD Dr.; ^d Prof. Dr. med.; ^e Innere Medizin, Universitätsspital Basel; ^f Transplantationsimmunologie & Nephrologie, Universitätsspital Basel; ^g Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

Hintergrund

Wir berichten über einen 71-jährigen Patienten mit bekannter exokriner Pankreasinsuffizienz, welcher eine schwere Oxalatnephropathie erlitt. Trotz optimaler Therapie blieb der Patient auch Monate nach Entlassung dialysepflichtig. Die akute Oxalatnephropathie (AON) ist eine unterdiagnostizierte Entität der Niereninsuffizienz mit hoher Morbidität und Mortalität [1–4], weshalb der Prävention eine wesentliche Rolle zufällt. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz ist die Pankreasenzymsubstitution ein wesentlicher therapeutischer Ansatz, dessen Wirkung über das Vermeiden chronischer Diarrhoen möglicherweise hinausgeht.

Fallbericht

Anamnese

Ein 71-jähriger Patient wurde mit akutem Nierenversagen und seit über einer Woche bestehender Übelkeit mit Erbrechen sowie Diarrhoe aus einer Rehabilitationsklinik zugewiesen. Vorbekannt waren eine seit mindestens 10 Jahren bestehende chronische Pankreatitis bei Alkoholabusus sowie Status nach Pankreas-Teilresektion, die zu einem sekundärem pankreoprivem Diabetes Mellitus sowie exokriner Pankreasinsuffizienz geführt haben. Aufgrund dessen bestand eine langfristige Pankreasenzymsubstitution. Weitere Vordiagnosen waren eine chronische Niereninsuffizienz bisher unklarer Genese G3b (eGFR: 45 ml/min/m²), eine hypertensive Herzkrankheit sowie eine chronische Gicht.

Status und Befunde

Der Patient präsentierte sich hyperten (Blutdruck 185/98 mmHg), grenzwertig tachykard (Herzfrequenz 99/min) mit kollabierten Halsvenen in Flachlage sowie trockenen Schleimhäuten und urämischem Foetor.

In der Laboruntersuchung imponierte ein akutes Nierenversagen mit Serumkreatinin von 1065 µmol/L (Vorwert vor 2 Monaten 138 µmol/L) und schwerer metabolischer Azidose (pH 7.28, Normwert: 7.38 – 7.42; Bikarbonat 12.2 mmol/L, Normwert: 21–26 mmol/L) sowie Hyperkaliämie (Kalium 6.1 mmol/L, Normwert: 3.6–4.8 mmol/L), Hyperphosphatämie (2.47 mmol/L, Normwert: 0.8 – 1.5 mmol/L) und normwertigem Calcium (Albumin-korrigiert 2.51 mmol/L, Normwert: 2.1 – 2.65 mmol/L). Urinanalytisch stellte sich eine geringe tubuläre Proteinurie von 250mg / Tag (Alpha1-Mikroglobulin im Urin 87.10 mg/L) dar, das Urinsediment zeigte eine Leukozyturie (10–15/GF).

Die anamnestischen Angaben und klinischen Befunde ergaben zunächst keine eindeutige Ursache für das akute Nierenversagen, insbesondere da die gastrointestinalen Beschwerden auch differentialdiagnostisch als Ausdruck der Urämie gewertet werden konnten, so dass eine Nierenbiopsie erfolgte. Es zeigte sich das Bild eines akuten Tubulusschadens mit schwerer Oxalose, zudem konnte die Verdachtsdiagnose einer diabetischen Nephropathie mit diffuser Glomerulosklerose bestätigt werden. Als Ausdruck der Chronizität der Nierenparenchymschädigung fand sich bereits eine mittelschwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophy (s. Abbildung 1). Obwohl bereits mit einer Hämodialyse begonnen worden war, stellten wir ein erhöhtes Serumoxalat (25.55 µmol/L Normwert: 4.31 – 8.55 µmol) fest. Während die Oxalat-Ausscheidung im 24-h Sammelurin nicht erhöht war (0.12 mmol/24h, Normwert <0.45 mmol/24h), dokumentierten wir eine auf die Kreatininkonzentration normierte Urin-Oxalat-Ausscheidung überhalb des Normbereichs (54.89 µmol/mmol, Normwert: <40 µmol/mmol).

Diagnose und Therapie

Bei akutem Nierenversagen mit erhöhtem Plasma-Oxalat Spiegel, Nachweis eines tubulointerstitiellen



Julian Biggel

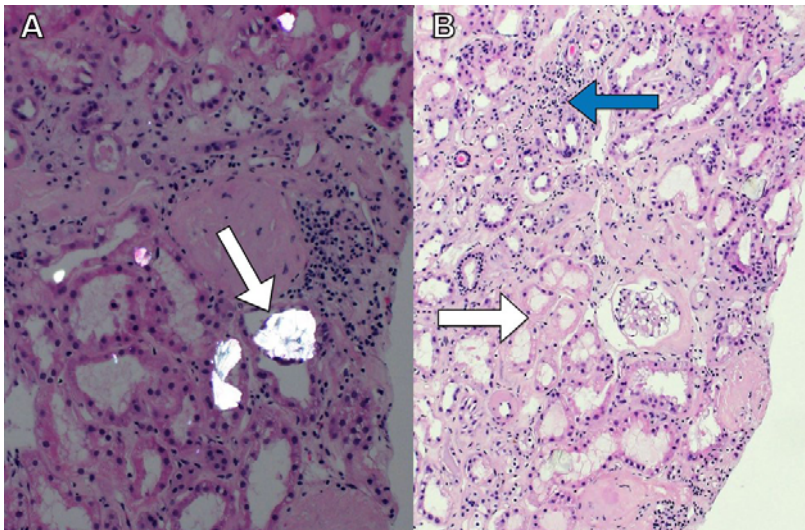


Abbildung 1: A) Oxalatkristalle (Pfeil) wurden mittels polarisiertem Licht durch Doppelbrechung dargestellt (400-fache Vergrößerung). B) Hämatoxylin-Eosin-Färbung mit Darstellung der akuten tubulären Schädigung (weißer Pfeil), sowie einer mittelschweren interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie im Sinne einer chronischen Nierenparenchymschädigung (blauer Pfeil) (100-fache Vergrößerung).

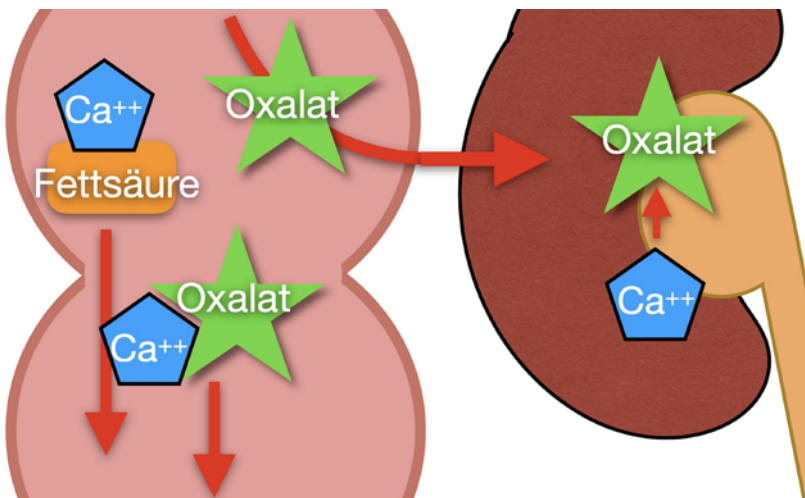


Abbildung 2: Das auf der linken Seite dargestellte Darmlumen zeigt wie enterische freie Fettsäuren eine kompetitive Bindung mit Calcium eingehen, wodurch freies Oxalat und damit dessen Absorption begünstigt wird. Nach renaler Filtration (rechte Seite) bindet Oxalat wiederum Calcium, was zur Bildung von Urolithiasis oder tubulointerstitieller Oxalatablagerungen führt [1].

Schadens und zahlreichen Oxalatkristallen in der Nierenbiopsie, wurde im Kontext der Vordiagnosen die Diagnose einer sekundären Hyperoxalurie mit akuter Oxalat-Nephropathie gestellt. Im Verlauf der weiteren Hospitalisation gab der Patient an, die chronische Pankreasenzymsubstitution vor ca. 2 Wochen selbstständig sistiert zu haben. Die Pankreasenzymsubstitution wurde wieder etabliert und mit hochdosiertem peroralem Calcium ergänzt. Zusätzlich wurde

der Patient über eine fettreduzierte, oxalatarme Kost instruiert.

Verlauf

Trotz Einsetzen der Spontandiurese, als Ausdruck des sich erholenden akuten Tubulusschadens, blieb der Patient seither dialysepflichtig.

Diskussion

Die Hyperoxalurie lässt sich in eine genetisch bedingte primäre und eine sekundäre Form einteilen. Die primäre Hyperoxalurie entsteht durch drei unterschiedliche autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Glyoxalat-Metabolismus, die zu einer übermässigen hepatischen Oxalatproduktion und folglich auch Oxalat-Urinausscheidung und systemischen Oxalatablagerungen führen. Die sekundäre Hyperoxalurie ist häufiger, für die Prävalenz bestehen jedoch aufgrund fehlender prospektiver Bevölkerungsstudien mit Risikopatienten keine genauen Daten [3]. Die sekundäre Hyperoxalurie basiert meist auf einer gesteigerten enterischen Oxalatabsorption im Rahmen von gastro-intestinalen Erkrankungen, wie beispielsweise der chronischen Pankreatitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) sowie nach Ileocecalresektion oder Roux-en-Y Bypass [5–8]. Unter normalen Bedingungen bildet im Darm das diätetisch aufgenommene Oxalat mit Calcium unlösliches Calciumoxalat, das über den Stuhl ausgeschieden wird. Der genaue Pathomechanismus bleibt unklar, es wird aber angenommen, dass im Rahmen der Malabsorption im Dünndarm eine kompetitive Calcium-Bindung mit freien Fettsäuren entsteht, wodurch das lösliche Oxalat ungebunden bleibt, vermehrt absorbiert und in Folge renal ausgeschieden wird [1, s. Abbildung 2]. Als weitere Ursachen für eine sekundäre Hyperoxalurie sind zudem eine hohe diätetische Oxalat-Zufuhr oder Ethylenglykol-Intoxikation bekannt, ausserdem werden Vitamin B6-Mangel und eine veränderte Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms diskutiert [1, 9–11]. Klinisch manifestiert sich die sekundäre Hyperoxalurie als rezidivierende Nephrolithiasis mit Calciumoxalatesteinen und Nephrocalcinose (bzw. Oxalat-Nephropathie), die konsekutiv zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen kann. Häufig präsentiert sich die Oxalat-Nephropathie aber auch als akutes Nierenversagen [2]. Wichtig zu beachten ist, dass es selten durch das alleinige Bestehen einer Hyperoxalurie zu einem Nierenversagen kommt. Es bestehen meist zusätzliche prädisponierende Faktoren wie eine chronische Niereninsuffizienz und/oder eine Volumendepletion durch beispielsweise Diuretika-Therapie oder Diarrhoe [3].

Tabelle 1: Zusammenfassung der Therapieempfehlungen bei akuter Oxalatnephropathie im Rahmen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, adaptiert nach Nazzari et al. [4]

Therapie	Dosierung	Ziel	Referenz
Volumengabe	individuell, bis 3L/1.73m ² /d	Reduktion tubuläre Oxalatkonzentration	1, 12
Calcium Substitution	min. 1000mg / Tag p.o.	Oxalatbindung im Darm	13
Citrat Substitution	z.B. Kaliumcitrat 3-6 g/d p.o.	Reduktion Nierensteinbildung	14
Oxalat-arme Diät: keine Schokolade, Tee, Spinat, Rhabarber		Reduktion intestinales Oxalataufkommen	12
Pankreasenzyme	individuell, abhängig von Fettgehalt und Symptomatik 25000–80000 E pro Mahlzeit	Reduktion Oxalatabsorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz	1

Die Diagnose der Oxalatnephropathie ist schwierig und basiert auf der Anamnese, der Histologie und den Urin-Oxalatwerten.

Eine Proteinurie zeigt sich in ca. 70%, eine Hämaturie lässt sich nur bei einem Drittel der Patienten nachweisen [3]. Oxalatkristalle im Urin zeigten sich in rund 26% der Patienten [3]. Laboranalytisch werden Urin-Oxalatwerte von > 0.45 mmol/d als pathologisch gewertet, wobei häufig deutlich höhere Werte nachgewiesen werden (95% CI: 0.67–1.13 mmol/d [3]). Ab einer eGFR < 45ml/min/1.73m² kommt es zu einer verminderten Oxalatausscheidung im Urin und so wiederum zu einer Akkumulation im Plasma [4]. Somit schliesst im Rahmen einer Niereninsuffizienz eine normwertige Oxalatausscheidung das Vorliegen einer Hyperoxalurie nicht aus. Histologisch sind typischerweise doppelbrechende Oxalatablagerungen erkennbar, die auch von einem akuten Tubulusschaden, interstitiellem Entzündungsinfiltrat oder chronisch fibrotischen Veränderungen begleitet werden können. Ein isolierter biotischer Nachweis von Oxalat-Kristallen ist nicht diagnostisch, jedoch möglicherweise mit einem schlechteren Verlauf assoziiert [4, 15].

Es bestehen zahlreiche Therapieansätze zur Behandlung der Oxalatnephropathie, wobei keine davon in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurde (s. Tabelle 1). Wesentlich scheint eine – wenn im gesamtklinischen Kontext möglich – ausreichende Flüssigkeitsaufnahme um ein tägliches Urinvolumen von 2–3 Litern zu erreichen und somit einer Oxalat-Übersättigung entgegenzuwirken [1, 12]. Des Weiteren wird eine verminderte intestinale Oxalatabsorption durch eine oxalat-arme, fettreduzierte Diät sowie vermehrte perorale Calcium-Aufnahme angestrebt [12]. Im Falle einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sollte zudem eine adäquate Pankreasenzymsubstitution etabliert werden [1, 12]. Um einer Nierensteinbildung vorzubeugen wird zudem eine Citratsubstitution, beispielsweise mit Kalium- oder Natriumcitrat, empfohlen [4, 14]. Im akuten Stadium der Erkrankung gilt es die Hämodynamik zu optimieren, beispielsweise mit dem Einsatz von Kristalloiden und dem Sistieren nephrotoxischer Medikation. Kommt es zu einer terminalen Niereninsuffizienz wird die Hämodialyse der Peritonealdialyse bevorzugt um eine effektivere Oxalatelimination zu erreichen [4].

Sekundäre Oxalatnephropathien sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. In über 50% der Fälle ist eine Akutdialyse erforderlich [1, 3]. Eine vollständige Erholung der Nierenfunktion ist sehr selten, hingegen ist eine Progression der vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz zum terminalen Nierenversagen in knapp 50% der Fälle zu erwarten [1–4]. Sogar nach einer Nierentransplantation bleibt ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der Oxalatnephropathie bestehen [15].

Bei der sekundären Oxalatnephropathie wird im Falle einer exokrinen Pankreasinsuffizienz eine adäquate Pankreasenzymsubstitution empfohlen. Beim oben beschriebenen Fall wurde aus dem klinischen Kontext sowie dem suggestiven zeitlichen Verlauf, ein kausaler Zusammenhang mit dem Absetzen der Pankreasenzymsubstitution postuliert. Weitere Fallberichte mit

Das Wichtigste für die Praxis

- Die akute Oxalatnephropathie ist eine seltene, wahrscheinlich unterdiagnostizierte Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität [1–4], weshalb der Primärprävention eine wesentliche Rolle zufällt.
- Wichtigster Risikofaktor ist eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz [4]. Durch die bei exokriner Pankreasinsuffizienz resultierende Fettmalabsorption entsteht im Dünndarm eine kompetitive Calciumbindung mit freien Fettsäuren, was die Absorption des dadurch löslichen Oxalats begünstigt. Eine adäquate Pankreasenzymsubstitution scheint daher ein wesentlicher therapeutischer Ansatz, dessen Wirkung über das Vermeiden chronischer Diarrhoen wahrscheinlich hinausgeht. Über diesen möglichen zusätzlichen therapeutischen Nutzen sollten Patienten zur Verbesserung der Therapieadhärenz informiert werden.

ähnlichem Verlauf stützen diese Hypothese [1]. Einschränkung zur genannten Interpretation ist jedoch einerseits zu erwähnen, dass sowohl der histologische Nachweis von Oxalatkristallen als auch erhöhte Serum-/Urin-Oxalatwerte auch bei anderen Formen der Nierenschädigung auftreten können und entsprechend unspezifisch sind [1, 4]. Des Weiteren gibt es über den therapeutischen Nutzen einer Pankreas-enzymsubstitution zur Prävention einer sekundären Oxalatnephropathie nur wenige Daten und es kann sogar trotz bestehender präventiver Substitution zum Auftreten einer akuten Oxalatnephropathie kommen [1].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Cartery C, Faguer S, Karras A, Cointault O, Buscail L, Modesto A, et al. Oxalate nephropathy associated with chronic pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1895–902. 10.2215/CJN.0001011121737848
- 2 Hill P, Karim M, Davies DR, Roberts IS, Winearls CG. Rapidly progressive irreversible renal failure in patients with pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4):842–5. 10.1016/S0272-6386(03)00948-X14520637
- 3 Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep*. 2018 Jul;3(6):1363–72. 10.1016/j.ekir.2018.07.02030450463
- 4 Nazzari L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):375–82. 10.1093/ndt/gfv00525701816
- 5 Sarica K, Akarsu E, Erturhan S, Yagci F, Aktaran S, Altay B. Evaluation of urinary oxalate levels in patients receiving gastrointestinal lipase inhibitor. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jul;16(7):1579–84. 10.1038/oby.2008.24418451780
- 6 Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int*. 2009 Jun;75(12):1264–71. 10.1038/ki.2009.3219225556
- 7 Duffey BG, Pedro RN, Makhoulouf A, Kriedberg C, Stessman M, Hinck B, et al. Roux-en-Y gastric bypass is associated with early increased risk factors for development of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Coll Surg*. 2008 Jun;206(6):1145–53. 10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.01518501812
- 8 Emmett M, Guirl MJ, Santa Ana CA, Porter JL, Neimark S, Hofmann AF, et al. Conjugated bile acid replacement therapy reduces urinary oxalate excretion in short bowel syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):230–7. 10.1053/ajkd.2003.5001212500242
- 9 Seo JW, Lee JH, Son IS, Kim YJ, Kim DY, Hwang Y, et al. Acute oxalate nephropathy caused by ethylene glycol poisoning. *Kidney Res Clin Pract*. 2012 Dec;31(4):249–52. 10.1016/j.krcp.2012.09.00726889430
- 10 Mittal RD, Kumar R, Bid HK, Mittal B. Effect of antibiotics on *Oxalobacter formigenes* colonization of human gastrointestinal tract. *J Endourol*. 2005 Jan-Feb;19(1):102–6. 10.1089/end.2005.19.10215735393
- 11 Swartz RD, Wesley JR, Somermeyer MG, Lau K. Hyperoxaluria and renal insufficiency due to ascorbic acid administration during total parenteral nutrition. *Ann Intern Med*. 1984 Apr;100(4):530–1. 10.7326/0003-4819-100-4-5306422817
- 12 Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al.; OxalEurope. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):1729–36. 10.1093/ndt/gfs07822547750
- 13 Pang R, Linnes MP, O'Connor HM, Li X, Bergstralh E, Lieske JC. Controlled metabolic diet reduces calcium oxalate supersaturation but not oxalate excretion after bariatric surgery. *Urology*. 2012 Aug;80(2):250–4. 10.1016/j.urol.2012.02.05222554593
- 14 Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, Preminger GM, Britton F. Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. *J Urol*. 1985 Jul;134(1):11–9. 10.1016/S0022-5347(17)46962-X3892044
- 15 Taheri D, Gheissari A, Shaabani P, Tabibian SR, Mortazavi M, Seirafian S, et al. Acute oxalate nephropathy following kidney transplantation: report of three cases. *J Res Med Sci*. 2015 Aug;20(8):818–23. 10.4103/1735-1995.16840826664431

Dr. med. univ. Julian Biggel
Innere Medizin,
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
j.biggel[at]adullam.ch