

אבני כליה בילדים

פרופ' יעקב פרישברג
המכון לנפרולוגיה של הילד
המרכז הרפואי שערי צדק
ירושלים

מה החשיבות של עיסוק באבנים בדרכי השתן?

- תחלואה
- ירידה הדרגתית בתפקוד הכליתי
- מפתח לאבחנה של מחלה מטבולית (ספורדית או תורשתית)
- מפתח לזיהוי מום מבני (או תפקודי) בכליות ובדרכי השתן
- מניעה

איך נוצרים גבישים?

- יצירת גביש (crystallization) תלויה ב:
 - ריכוז המומסים (supersaturation)
 - pH
 - מעכבי התגבשות (ציטראט, פירו-פוספאט, מגנזיום מעכבים התגבשות של מלחי סידן)
 - מעודדי התגבשות (ריכוז גבוה של כולסטרול, טריגליצרידים ופוספוליפידים והיכולת של גביש מלח אחד לעודד התגבשות של מלח שני)
- פקטורים אלה משתנים במהלך היום בתלות בכמות השתיה, בתזונה ובחילוף החומרים בגוף
- רוב הילדים לא יפתחו אבני כליה למרות שקימות תקופות ארוכות במהלך היום של ריון יתר של קלציום-אוקסלאט, קלציום-פוספאט ונתרן-אוראט

מגביש לאבן

- גבישים נצמדים זה לזה עד הגיעם לממדים שיחסמו את זרימת השתן
- תהליך דינמי
- הצמדות גבישים לתאי אפיתל טובולרי או במערכת המאספת (מתרחש בעיקר לאחר פגיעה בתאי האפיתל ע"י טוקסינים, זיהום או הגבישים עצמם או מרכיביהם כדוגמת אוקסלטים)

אפידמיולוגיה

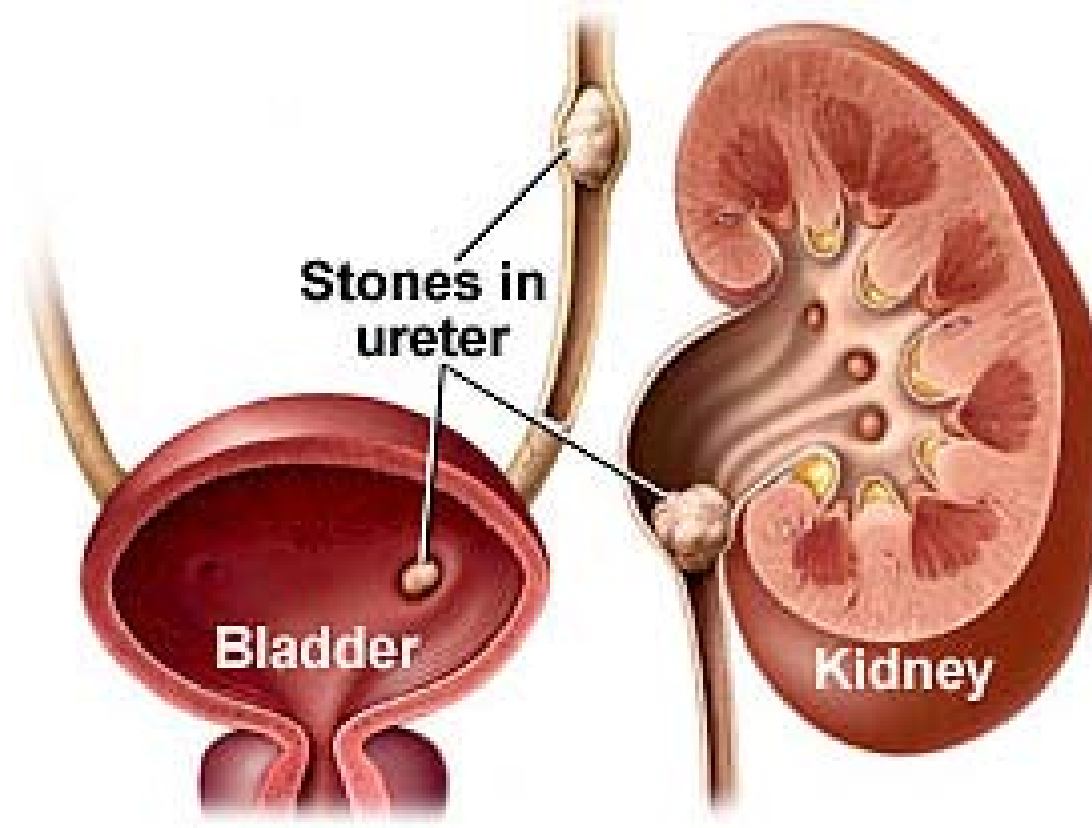
- שכיחות מדווחת נמוכה יחסית (אחד מכל 1,000-7,600 אשפוזים בארה"ב) – אולי אבחון חסר
- שכיחות מעט יותר גבוהה בבנים (פי 1.4-2.1)
- ריכוז גבוה יחסית בילדים של מעכבי התגבשות והצמדותם לתאי אפיתל טובולארי (יחס גבוה בין ריכוזי ציטראט או מגנזיום לריכוז הסיידן בשתן)
- עליה באבחון תודות להכרת הסמפטומים, זמינות של בדיקות הדמיה ושיעור השרדות גבוה במצבים המועידים ילדים ליצור אבנים
- עליה בשכיחות במדינות מתועשות

סמפטומים וסימנים



- כאב בטן, כאב במותן (עויתי) או המטוריה מאקרוסקופית כסימפטום ראשון
 - 94% במתבגרים
 - 72% בילדי בית-ספר
 - 56% בילדים מתחת לגיל 5 שנים (אצלם כאב בטן לא ספציפי והאבחנה פעמים רבות במסגרת בירור זיהום בדרכי השתן)
- כאב עויתי – למה? כאב באזור הגניטליה החיצונית – מתי?
- האבנים ממוקמות בכליה ברב המקרים (60-78%) ובפרט בילדים צעירים
- אם האבן בשופכן, בשלפוחית השתן או בשופכה מקורה בד"כ בכליה (העברת אבנים שכיחה יותר בילדים גדולים)

איפה ממוקמות אבנים?



The Stone is Not the Disease Itself;

It is Only One Serious Sign

Hoppe B, *Pediatr Nephrol* 2010;25:403

מהן הסיבות ליצירת אבנים?

- ב-75% מהילדים והמתבגרים עם אבני כליה ניתן למצוא גורם אתיולוגי

- הגורמים נחלקים לשלוש קבוצות:
 - סיבות מטבוליות (30-40%)
 - פגמים מבניים בכליות או בדרכי השתן (~30%)
 - זיהומים בדרכי השתן (>5%): יש להבדיל בין זיהומים מלווים לזיהומים כגורם

בחלק מהמקרים נמצא יותר מגורם אחד ולכן בכל מקרה נבצע בירור מלא

איזה בירור נבצע בכל ילד עם אבן בכליה?

- שתן לכללית (כולל pH מדויק) ולתרבית
- דם: גזים ורידיים, אלקטרוליטים, סידן, זרחן, מגנזיום, חומצה אורית, תפקודי כליה, חלבוני הדם
- שתן (עדיף איסוף שתן 24 שעות או חלקי) –
 - נפח (או משקל סגולי)
 - סידן, זרחן, מגנזיום, חומצה אורית, נתרן, אשלגן, קראטינין, חלבון כמותי
 - פרופיל אוקסלוריה (אוקסלט, ציטראט, חומצה גליקולית, חומצה גליצרית)
 - חומצות אמיניות
- בתינוקות ניתן להתחיל בירור בבדיקת דגימת שתן
- הערכה תזונתית (שתיה, סידן, נתרן)

ערכים תקינים באיסוף שתן

- Calcium < 4 mg/Kg
- Oxalate <45 mg/1.73 m²
- Citrate
 - Male >365 mg/1.73 m²
 - Female >310 mg/1.73m²
- Uric acid 0.56 mg/dl per GFR
- Magnesium 0.8 mg/Kg
- Cystine
 - < 10 years <13 mg/1.73 m²
 - > 10 years <48 mg/1.73 m²

ערכים תקינים בדגימת שתן (מיוחס לקראטינין)

• Calcium	mg/mg
- 0-6 mts	<0.8
- 7-12 mts	<0.6
- >2 years	<0.2
• Oxalate	mg/mg
- 0-6 mts	<0.26
- 7-24 mts	<0.11
- 2-5 years	<0.08
- 5-14 years	<0.06
- >14	<0.32

לא לזרוק! לשלוח לאנליזה כימית



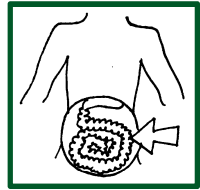
הרכב אבני כליה

- סידן-אוקסלאט (45-65%)
- סידן-פוספאט (14-30%)
- השאר:
 - חומצה אורית (4%)
 - ציסטין (5%)
 - Struvite (13%)

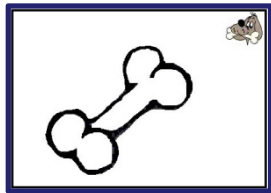
אבנים מסוידות

- הרב המכריע של האבנים מורכב ממלחי סידן-אוקסלאט או פוספאט
- הממצא השכיח הוא הפרשה מוגברת של סידן בשתן (היפרקלצוריה) : $4 < \text{מ"ג/ק"ג/יממה או יחס סידן לקראטינין} < 0.21$
- הפרשת הסידן קטנה עם הגיל ונמוכה בשחורים בהשוואה ללבנים בארה"ב
- נפח השתן וריכוז הציטראט משנים את הסיכון ליצירת אבן המוכתב ע"י ההיפרקלצוריה

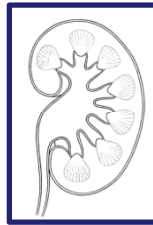
היפרקלציוריה - מנגנון



• ספיגה מוגברת של סידן במעי



• חוסר איזון בין פירוק עצם ליצירתה



• איבוד סידן דרך הכליה

• יחסי הגומלין בין המערכות ומעבר מקבוצה אחת לשניה

טיפול בהיפרקלציווריה

- שתיה מרובה
- דל מלח
- סידן על-פי RDA
- תיאזידים
- אם לא עזר
- אשלגן-ציטראט
- תכשיר זרחן

ציטראט - citrate

- מסונן ועובר ספיגה באבובית הפרוקסימלית
- נקשר לסידן מיונן ויוצר קומפלקס מסיס
- מפריע להצמדות גבישי סידן-אוקסלאט האחד לשני בתהליך יצירת האבן ופוגע בגדילת גבישי סידן-פוספאט
- מפריע להשקעת גבישי סידן-אוקסלאט ע"י מלחי נתרן-אוראט
- במצבים של חמצת מטבולית, ספיגתו מוגברת ולכן רמתו בשתן נמוכה
- רמות נמוכות בזמן זיהום בדרכי השתן
- היפו-ציטראטוריה שכיחה ב-dRTA (גם בצורה החלקית)

אבני חומצה אורית

- חומצה אורית עוברת סינון גלומרולרי ולאחר מכן ספיגה באבובית הפרוקסימלית ואחריה הפרשה
- הפרשת החומצה האורית גבוהה בילדים בהשוואה למבוגרים (כתמים ורודים)
- רווי החומצה האורית תלוי בכמות המופרשת, נפח השתן ו- pH

הפרשה מוגברת של חומצה אורית

- היפראוריקוזוריה מעודדת יצירת אבנים מסוידות, למרות שהאבן המורכבת מחומצה אורית בלבד הינה רדיולוצנטית
- חומצה אורית או מלח נתרן-אוראט מקטינים את המסיסות של סידן-אוקסלט (salting-out)
- סופח מעכבי התגבשות של סידן
- האבנים השכיחות מקורן בגרעין של חומצה אורית והשאר - מלחי סידן
- מתבטא בהמטוריה מיקרוסקופית, מאקרוסקופית או אבנים
- 75% מהילדים עם היפראוריקוזוריה – קרוב עם אבני כליה

סיבות להווצרות אבני חומצה אורית

- יצור יתר (פגמים במטבוליזם של פורינים):
 - HPRT deficiency (Lesch-Nyhan syndrome) – מוסדות לילדים עם מוגבלויות
 - Tumor lysis syndrome –
- פגמים טובולריים כדוגמת פגם בטרנספורטר URAT1 ומכאן ירידה בספיגה של חומצה אורית
- תרופות : probenecid, mannitol, radiocontrast agents, high dose salicylates, losartan
- אכילה מופרזת של פורינים
- ומי עוד?



מי מועד לפתח היפראוריצמיה?

- היפראוריצמיה בכל קבוצות הסיכון לפתח יתר לחץ-דם ותחלואה קרדיו-וסקולרית
 - גברים
 - נשים בבלות
 - **השמנה ועמידות לאינסולין (תסמונת מטבולית)**
 - שחורים
 - אי-ספיקת כליות

ציסטינוריה

- מחלה רצסיבית (שכיחה יחסית בקרב יהודים מלוב: 1:2,500; שיעור הנשאות הוא 1:25; קיים גם באשכנזים, ערבים-מוסלמים ודרוזים)
- פגיעה בטרנספורט של חומצות אמיניות באבובית הפרוקסימלית
- ירידה בספיגת ציסטין וחומצות האמינו הדו-בסיסיות אורניטין, ליזין וארגינין (COLA)
- מסיסותו של ציסטין נמוכה ולכן הוא שוקע כאבנים
- גבישי ציסטין בעלי מראה הקסגונלי (20-25%)
- בחלק מהנשאים רמות גבוהות מהנורמה של ציסטין
- עלולה להיות הדרדרות הדרגתית בתפקוד הכליתי

גבישי ציסטין



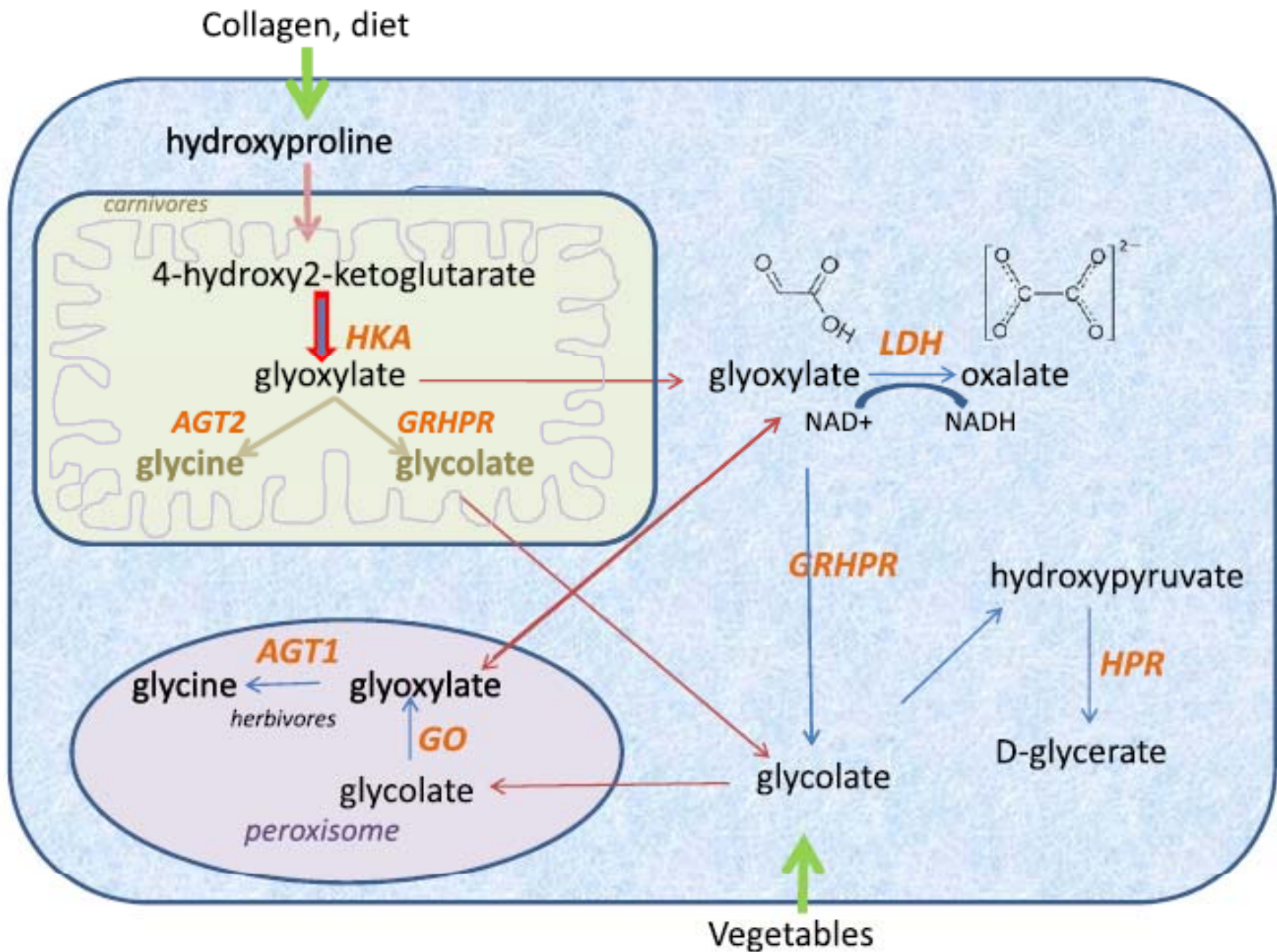
היפראוקסלוריות ראשוניות

- מחלות רצסיביות נדירות יחסית הנובעות מיצור אנדוגני מוגבר של אוקסלט
- שתי צורות מוגדרות ביוכימית וגנטית
- היפראוקסלוריה ראשונית שאינה מטיפוס 1 או 2 (5% מכלל המקרים ואולי יותר?)
- האפשרות שמדובר בפגם גנטי ב-GO או ב-SLC26A6 נשללה

היפראוקסלוריה ראשונית מטיפוס 1

PH1

- מחלה רצסיבית הנובעת מחסר פעילות של האנזים הכבדי הפרוקסיזומלי הקרוי alanine:glyoxylate aminotransferase (AGT)
- יצור והפרשה מוגברים של אוקסלטים וחומצה גליקולית
- בעבר, האבחנה חייבה בדיקת פעילות אנזימטית בביופסית כבד; היום – בדיקה גנטית
- אוקסלט אינו מסיס ולכן שקיעה בכליה של גבישי סידן-אוקסלט
- פירידוקסין הוא קו-פקטור של האנזים AGT
- הגן שובט, כמעט לכל משפחה בארץ מוטציה שונה ללא קורלציה בין גנוטיפ לפנוטיפ



הסתמנות קלינית – PH1

- נפרוקלצינוזיס ו/או אבני כליה (המטוריה, כאב בטן או זיהומים בדרכי השתן)
- שונות קלינית עצומה: מאי-ספיקת כליות סופנית בינקות ועד אסימפטומטיים
- אחרי התפתחות אי-ספיקת כליות סופנית שקיעת אוקסלטים באברים שונים כדוגמת השלד, כלי הדם, לב, עינים, בלוטת התירואיד (oxalosis)

צילום בטן ריק – היפראוקסלוריה ראשונית



היפראוקסלוריה ראשונית מטיפוס 2

- מחלה רצסיבית פחות שכיחה הנובעת מפעילות ירודה של האנזים הכבדי *glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase (GRHPR)*
- יצור והפרשה מוגברים של אוקסלטים וחומצה גליצרית
- אבחנה בביופסיה כבדית או בדיקה גנטית
- מחלה קלה יותר

תודה רבה

