

## Nierstenen: metabole oorzaken

A.H. van GENNIP

Nierstenen kunnen het gevolg zijn van erfelijke of verworven metabole defecten. Dit kunnen zowel enzymdefecten als transportdefecten zijn. Een niersteen kan daarom een belangrijke aanwijzing zijn voor een metabool defect en de sleutel tot de diagnose en verdere behandeling. De klinisch chemicus zal deze metabole defecten in de differentiaal diagnose van patiënten met nierstenen moeten opnemen. Een aantal van deze defecten kunnen in het algemene klinisch-chemisch laboratorium worden vastgesteld of uitgesloten. Voor onderzoek naar de andere defecten kan men de hulp inroepen van een gespecialiseerd laboratorium voor Chemische Diagnostiek van Erfelijke Metabole Ziekten (CDEMZ).

*Trefwoorden: nierstenen; metabole ziekten*

Metabole oorzaken van nierstenen zijn enzymdefecten en transportdefecten die leiden tot een zodanig verhoogde concentratie van een metaboliet in de urine-wegen dat de oplosbaarheid ervan wordt overschreden (tabel 1). De zo gevormde kristallen zijn van belang voor de diagnostiek van het metabole defect. De verhoogde concentratie van de metaboliet kan het directe gevolg zijn van het enzymdefect, indien de metaboliet substraat is voor het defecte enzym zoals b.v. xanthine-ophoping bij xanthinedehydrogenase deficiëntie (figuur 1). De verhoogde concentratie van een metaboliet kan ook worden veroorzaakt door een defecte feedback-controle van een stofwisselingsroute ten gevolge van een enzymdefect in een andere stofwisselingsziekte zoals verhoogde urinezuurproductie bij glucose 6-fosfatase deficiëntie of door een transportdefect. In dit overzicht beperk ik mij tot de cristallurieën, die ons en het klinisch-chemische laboratorium op het spoor zetten van een erfelijke stofwisselingsziekte.

### Urinezuur

Urinezuur is een van de meest voorkomende kristallen in urine. Urinezuur is het eindproduct van de purinestofwisseling en een verhoogde of verlaagde concentratie van deze metaboliet in de lichaamsvloeistoffen geeft belangrijke informatie over het functioneren

*Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Lab. Genetische Metabole Ziekten, Afdeling Emma Kinderziekenhuis en Klinische Chemie*

Correspondentie: Dr. A.H. van Gennip, Universiteit van Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Lab. Genetische Metabole Ziekten, Afdeling Emma Kinderziekenhuis en Klinische Chemie, Meibergdreef 9 (kamer F0-224), 1105 AZ Amsterdam. Ingekomen: 08.01.99  
E-mail: a.h.vangennip@amc.uva.nl

**Tabel 1.** Slecht oplosbare metabolieten die ophopen ten gevolge van een erfelijke metabole ziekte en de daardoor veroorzaakte klinische problemen

Metaboliet	Defect metabolisme
Urinezuur	Purine metabolisme
Xanthine	Purine metabolisme
2,8-Dihydroxyadenine	Purine metabolisme
Orootzuur	Pyrimidine metabolisme
Cystine	Aminozyur metabolisme
Oxaalzuur	Glyoxylzuur metabolisme

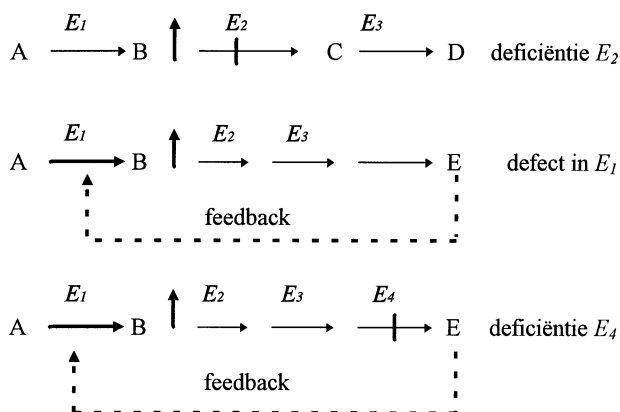
Klinische gevolgen: hematurie, recidiverende urineweginfecties, renale kolieken, nierfalen, urolithiasis

van de purinestofwisseling (figuur 2). Verhoogde concentratie van urinezuur in urine en bloed betekent overproductie van deze metaboliet, verhoogde concentratie in urine en verlaagde concentratie in bloed betekent hyperexcretie. In het laatste geval is er een renale, geen metabole oorzaak (tabel 2).

Metabole oorzaken van een verhoogde concentratie van urinezuur in urine en cristallurie zijn: hyperactiviteit van phosphoribosylpyrophosfaat (PRPP) synthetase, het eerste enzym van de purinesynthese 'de novo' en deficiëntie van hypoxanthineguanine-phosphoribosyltransferase (HGPRT), het enzym dat voor

### OPHOPING SLECHT-OPLOSBAAR METABOLIET B

#### Enzymdefecten:



**Figuur 1.** Schematische weergave van de verschillende manieren waarop enzymdefecten in het metabolisme ophoping van slecht oplosbare metabolieten (B) kunnen veroorzaken. 1: deficiëntie van E2 leidt tot ophoping van slecht oplosbare metaboliet B; 2: defect van E1 leidt tot ongevoeligheid van E1 voor feedback-remming door metaboliet E; 3: deficiëntie van E4 leidt tot verminderde productie van metaboliet E en daardoor tot onvoldoende feedback-remming van enzym E1.

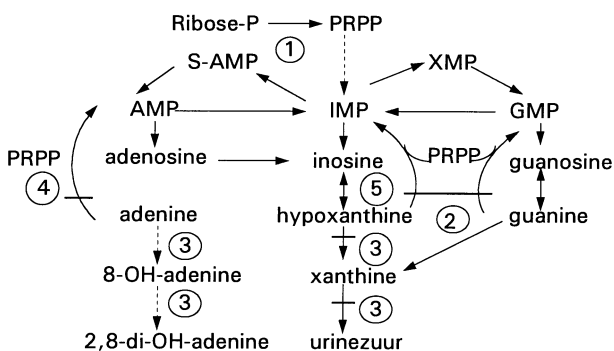
**Tabel 2.** Differentiatie tussen metabole en renale oorzaken van afwijkende urinezuurconcentratie in bloed en/of urine

↑ in bloed ↑ in urine	overproductie (metabool)	PRPPS ↑ HGPRT ↓
↓ in bloed ↓ in urine	onderproductie (metabool)	XDH ↓ (PNP ↓)
↑ in bloed ↓ in urine	onderexcretie (renaal)	
↓ in bloed ↑ in urine	overexcretie (renaal)	

hergebruik van purinebasen verantwoordelijk is. In deze gevallen kan de overproductie van urinezuur leiden tot jicht, in het geval van een bijna complete deficiëntie van HGPRT bovendien tot het Lesch-Nyhan-syndroom. Lesch-Nyhan-syndroom wordt gekenmerkt door choreo-athetosis, spasticiteit, mentale retardatie, compulsieve automutilatie, jicht. Het wordt X-gebonden recessief overgedragen(1).

Overproductie van urinezuur ten gevolge van primaire defecten buiten het purinemetabolisme treedt op bij glycogeenstapelingsziekten I, III, V en VII. In al deze gevallen wordt de overproductie van urinezuur veroorzaakt door verhoogde afbraak van purine-nucleotiden (ATP) en nucleosiden (adenosine). Overproductie van urinezuur door afbraak van purine-nucleotiden kan ook optreden ten gevolge van hypoxie, overmatig alcoholgebruik, proliferatieve ziekten, en psoriasis.

De oplosbaarheid van urinezuur in normale urine bedraagt ongeveer 0,35 mM maar is beduidend hoger in alkalische urine. Urinezuurkristallen geven een positieve murexide-test. Hyperuricosurie is in het algemeen klinisch-chemisch laboratorium gemakkelijk vast te stellen. Voor de analyse van urinezuur in lichaamsvloeistoffen zijn standaardmethoden beschikbaar. De methoden die direct gebruik maken van uricase

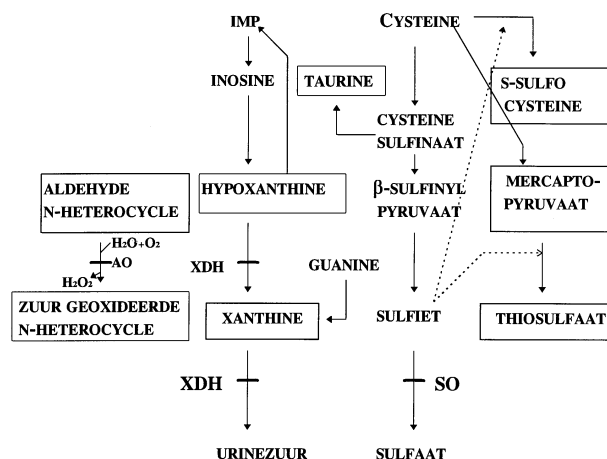


**Figuur 2.** Schema van het purine metabolisme met de defecten die leiden tot cristallurie. 1: PRPP synthetase-superactiviteit; 2: HGPRT-deficiëntie; 3: XDH-deficiëntie; 4: APRT-deficiëntie. Deficiëntie van XDH (3) leidt tot overproductie van het slecht-oplosbare xanthine, tot onderproductie van urinezuur. De omzetting van hypoxanthine in xanthine is niet alleen afhankelijk van XDH, maar wordt ook gekatalyseerd door AO (zie figuur 3). Deficiëntie van PNP (5) leidt tot onderproductie van hypoxanthine, xanthine en urinezuur. Voor de afkortingen zie de tekst.

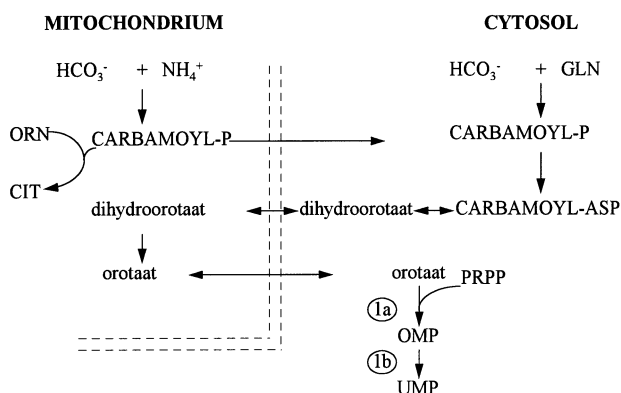
zijn het meest specifiek. Differentiaal diagnostiek van de verschillende oorzaken van hyperuricosurie is in het algemeen klinisch-chemisch laboratorium niet mogelijk.

### Xanthine

Xanthinurie is het gevolg van een deficiëntie van het enzym xanthine-dehydrogenase (XDH) dat 'in vivo' de omzetting katalyseert van hypoxanthine in xanthine en van xanthine in urinezuur (zie figuur 2). Het vinden van hypouricosurie en hypouricemie is dus zeer verdacht voor XDH-deficiëntie. Deficiëntie van XDH kan erfelijk zijn of het gevolg van medicatie (XDH-remmers als allopurinol). XDH-deficiëntie kan geïsoleerd voorkomen (type I) of gecombineerd met een deficiëntie van aldehyde oxidase (AO, type II). Type I patiënten kunnen allopurinol in oxipurinol omzetten, type II patiënten kunnen dit niet (2). Er is nog een derde categorie patiënten, waarin naast XDH en AO nog een derde enzym deficiënt is, het sulfietoxidase (SO). De gecombineerde deficiëntie van XDH, AO en SO is het gevolg van de erfelijk bepaalde afwezigheid van de molybdeencofactor die essentieel is voor deze enzymen (figuur 3). Deficiëntie van molybdeencofactor kan ook optreden bij patiënten met "short-bowel"-syndroom die volledige parenteraal worden gevoed. De klinische symptomen die bij patiënten met xanthinurie type I of II kunnen optreden zijn het directe gevolg van de verhoogde xanthine-productie: hematurie, urineweginfecties, renale kolieken, nierfalen, cristallurie en urolithiasis. Molybdeencofactordeficiëntie manifesteert zich al in de neonatale periode met onbehandelbare convulsies. De oplosbaarheid van xanthine in normale urine is ongeveer 0,5 mM maar is slechts weinig hoger in alkalische urine. Xanthine kristallen zijn licht doorlatend (tenzij calciumoxalaat kern). Ze zijn oranje-bruin, glad en ovaal en reageren positief met murexide. Xanthine-kristallen zijn te identificeren met X-ray-kristallografie, UV-spectrometrie, massaspectrometrie en chromatografische methoden(3). Differentiatie tussen



**Figuur 3.** Metabole aspecten van molybdeencofactordeficiëntie; blokkering van metabole routes op het niveau van sulfietoxidase (SO), xanthinedehydrogenase (XDH) en aldehyde-oxidase (AO) resulterend in ophoping van de omliggende metabolieten. Sulfiet vormt met cysteine het S-sulfocysteïne, met mercaptopyruvaat het thiosulfaat.



**Figuur 4.** Schema van het pyrimidine metabolisme met de defecten die leiden tot cristallurie. 1: deficiëntie van UMPS, bestaande uit 1a: OPRT en 1b: ODC. Voor de afkortingen zie de tekst.

xanthinurie type I en II is in het algemeen klinisch-chemisch laboratorium meestal niet mogelijk. Xanthinurie t.g.v. molybdeencofactordeficiëntie wordt gekenmerkt door een verhoogde excretie van sulfiet, thiosulfaat en sulfo-cysteïne(4).

### 2,8-Dihydroxyadenine

2,8-Dihydroxyadeninurie wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym adeninephosphoribosyltransferase (APRT). Dit enzym katalyseert de terugvorming van de purine-base adenine naar adenosinemonofosfaat (AMP). Deficiëntie van APRT leidt tot ophoping van adenine, dat o.i.v. XDH via 8-hydroxyadenine wordt omgezet in 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA).

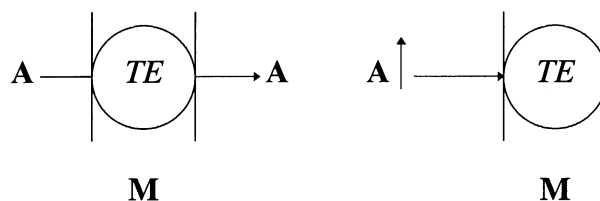
Door behandeling met de XDH-remmer allopurinol kan de vorming van het uiterst onoplosbare 2,8-DHA worden voorkomen (zie figuur 2). Er worden 2 typen van APRT-deficiëntie onderscheiden: type I met een complete enzymdeficiëntie in erythrocytenextracten en type II met een partiële deficiëntie. APRT-deficiëntie type II komt vrijwel alleen voor in Japan. De cristallurie van 2,8-dihydroxyadenine kan zonder klinische symptomen gepaard gaan, maar de meeste patiënten vertonen 2,8-DHA-urolithiasis en het hele spectrum van symptomen dat met steenvorming geassocieerd is (5).

De oplosbaarheid van 2,8-DHA bedraagt in normale urine 0,009 mM en is dus ongeveer 40 keer lager dan van urinezuur. Kristallen zijn wit tot bleek grijs, ruw en in tegenstelling tot die van urinezuur gemakkelijk te verpulveren. 2,8-DHA reageert op dezelfde manier als urinezuur met fosfomolybdaat en geeft ook een positieve murexide-test. Differentiatie is mogelijk m.b.v. uricase dat alleen met urinezuur reageert, X-ray kristallografie, UV-spectrometrie, MS en chromatografische methoden (3).

### Orooetzuur

Erfelijke orootacidurie wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym uridine-monofosfaat-synthase (UMPS). UMPS is een bifunctioneel eiwit bestaande uit orotaatphosphoribosyltransferase (OPRT) en orotidine 5<sup>1</sup>-monofosfaatdecarboxylase (ODC).

### Transportdefecten:



**Figuur 5.** Schematische weergave van de manier waarop een transportdefect kan leiden tot ophoping van een slecht oplosbare metaboliet A. TE: transport-eiwit; M: membraam.

Een defect van dit eiwit van de pyrimidine synthese 'de novo' resulteert in een enorme overproductie van orootzuur en een deficiëntie van pyrimidine-nucleotiden hetgeen leidt tot het verlies van feedback-controle op de pyrimidine-synthese 'de novo' (zie figuur 4). Orooetzuur kan ook secundair het gevolg zijn van hyperammonemia (ureumcyclusdefecten, lysinurische eiwit-intolerantie) of medicatie (allopurinol, 6-azauridine). De belangrijkste klinische verschijnselen bij patiënten met UMPS-deficiëntie zijn: macrocytaire hypochrome megaloblastaire anemie en orootzuur cristallurie soms gepaard gaande met obstructieve uropathie. Met uridine therapie wordt de deficiëntie van pyrimidinenucleotiden opgeheven en de feedback-controle van de pyrimidine synthese 'de novo' hersteld (6).

De excretie van orootzuur bedraagt minder dan 10 mmol/mol kreatinine bij gezonde volwassenen. De oplosbaarheid in urine is ongeveer 10 mM. Orooetzuurkristallen zijn niet transparant voor licht en komen vooral voor bij dehydratie. Analyse van orootzuur gebeurt meestal door chromatografische methoden, vooral HPLC (3).

### Cystine

Cystinurie wordt veroorzaakt door een transportdefect (figuur 5) van cystine en de dibasische aminozuren lysine, arginine en ornithine in de epitheelcellen van niertubulus en darm. Cystine wordt gevormd door oxidatie uit 2 moleculen cysteine die via een aantal stappen (transsulfuratie) uit methionine ontstaan. Het voornaamste symptoom is urinewegproblematiek veroorzaakt door steenvorming. Normaal worden de aminozuren in de nier gefilterd en in het proximale deel van het nephron bijna volledig teruggeabsorbeerd m.b.v. transporteiwitten. Bij cystinurie wordt het defect verondersteld in een gezamenlijk transporteiwit voor cystine en de dibasische aminozuren. Een dergelijk transporteiwit is ook aanwezig in de darmmucosa, echter het defect hiervan heeft weinig klinische relevantie. Op basis van gegevens over de excretie van aminozuren, renale klaringstudies, onderzoeken van darmbiopten, orale belastingstesten met cystine en familie-onderzoek worden 3 typen

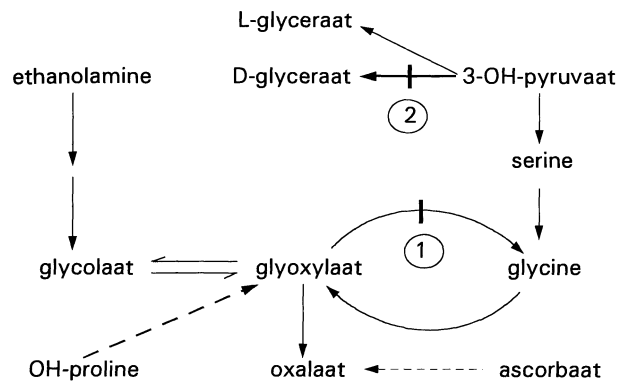
onderscheiden. De relevantie hiervan voor de kliniek is vooral de prognostische waarde m.b.t. de mate van cystinurie in heterozygoten, homozygoten en compoundheterozygoten voor het defect (7).

De oplosbaarheid van cystine in urine bedraagt ongeveer 1,3 mM maar is veel hoger in alkalische urine. Dit gegeven wordt gebruikt bij therapie ter preventie van steenvorming samen met flinke vloeistofinname. In geval van steenvorming worden D-penicillamine en derivaten hiervan, en urologische methoden therapeutisch toegepast. Cystine-stenen zijn geel-bruin, nog vaster dan die van urinezuur en niet licht doorlatend. Patiënten kunnen in het klinisch-chemisch laboratorium gemakkelijk worden gedetecteerd m.b.v. de cyanide-nitroprusside-test (purper verkleuring, echter ook bij homocystinurie en acetonurie). Bevestiging moet plaatsvinden met specifieke chromatografische methoden. Cystinurie moet niet worden verward met cystinosis, waarbij accumulatie van cystine plaats vindt in de weefsels, niet in urine.

### Oxaalzuur

Primaire hyperoxalurie type I is het gevolg van een deficiëntie van het hepatische peroxisomale alanine-glyoxylaat-aminotransferase (AGT), type II van een universele deficiëntie in weefsels van D-glycerinezuur dehydrogenase (D-GDH). Oxaalzuur wordt gevormd uit glyoxylzuur, dat op zijn beurt kan ontstaan via glycolzuur uit ethanolamine, via glycine uit 3-hydroxypyrodruivenzuur en via 2-keto-4-hydroxyglutaarzuur uit hydroxyproline (figuur 6). Bij primaire hyperoxalurie type I kan glyoxylzuur niet worden omgezet in glycine (AGT) en wordt daarom omgezet in glycolzuur en oxalaat. Bij type II kan 3-hydroxypyrodruivenzuur niet worden omgezet in D-glycerinezuur (D-GDH) en wordt daarom deels omgezet in L-glycerinezuur, deels via glycine en glyoxylzuur in oxalaat (figuur 6). Oorzaken van "secundaire" hyperoxalurie kunnen zijn verhoogde intake van oxalaat of precursors (ascorbinezuur) of verhoogde resorptie van oxalaat in de darm. De klinische symptomen zijn het gevolg van de zeer slechte oplosbaarheid van calciumoxalaat, hetgeen leidt tot cristallurie, urolithiasis en nephrocalcinosis. Bij progressief optreden van oxalaatkristallen in diverse weefsels door endogene productie spreekt men van oxalosis. Behandeling is gebaseerd op reductie van de oxalaatproductie d.m.v. pyridoxine (cofactor AGT) suppletie, verhinderen calciumoxalaat vorming d.m.v. natriumcitraat, eliminatie van oxalaat d.m.v. hemo/peritoneaal dialyse, nier- en/of levertransplantatie. Genezing is alleen mogelijk door transplantatie van lever en nier (8).

De oplosbaarheid van oxaalzuur bedraagt ongeveer 1,5 M. Calciumoxalaat echter is nagenoeg onoplosbaar in water. Veranderingen in de calciumconcentratie zijn moeilijk te bewerkstelligen en daarom is oxalaatconcentratie de belangrijkste factor voor de cristallurie. Calciumoxalaatstenen zijn geel in de kern en donkerbruin aan de buitenkant. Kleine stenen zijn glad, grote stenen zijn stekelig. De stenen lossen op in 12,5% zoutzuur. Calciumoxalaatkristallen zijn te identificeren met X-ray-kristallografie. Voor diagnos-



**Figuur 6.** Schema van het glyoxylaat metabolisme met de defecten die leiden tot oxalaat overproductie. 1: AGT-deficiëntie; 2: D-GDH-deficiëntie. Voor afkortingen zie de tekst. De bijdrage van OH-proline aan de productie van oxalaat is niet bekend. De vorming van glyoxylaat uit OH-proline verloopt in 4 stappen. Oxalaat kan ook worden gevormd uit ascorbaat.

tie en monitoring van patiënten met hyperoxalurie zijn verschillende chromatografische en enzymatische oxalaatbepalingen beschikbaar. Voor differentiaal-diagnose van hyperoxalurie moeten ook glycolzuur en glycerinezuur in urine worden bepaald. Gaschromatografie gecombineerd met massaspectrometrie is geschikt voor bepaling van glycolzuur en glycerinezuur, ionchromatografie en de oxalaatoxidase-methode zijn geschikt voor de bepaling van oxaalzuur. In alle gevallen is de voorbehandeling van de urine essentieel.

Uit het voorgaande blijkt dat klassieke erfelijke stofwisselingsziekten de oorzaak kunnen zijn van nierstenen. Deze ziekten zullen daarom door de klinisch chemicus in de differentiaal-diagnose van patiënten met nierstenen moeten worden meegenomen. Een aantal van deze ziekten kunnen in het algemeen klinisch-chemisch laboratorium worden uitgesloten. Voor onderzoek naar de overgebleven ziekten moet de hulp worden ingeroepen van een gespecialiseerd CDEMZ-laboratorium.

### Literatuur

1. Becker MA, Roessler BJ. Hyperuricemia and gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D(eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. McGraw-Hill 1995; vol II: 1655-1677.
2. Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary xanthinuria. In idem vol II: 1781-1797.
3. Gennip AH van, Abeling NGGM, Korte D de. Application of TLC and HPTLC for the detection of aberrant purine and pyrimidine metabolism in Man. In Sherma J and Fried B(eds): Handbook of Thin-Layer Chromatography, Chromatographic Science Series 1991; 55: 863-906.
4. Gennip AH van, Mandel H, Stroomer LEM and Cruchten AG van. Effect of allopurinol on the xanthinuria in a patient with molybdenum cofactor deficiency. Adv Exp Med Biol 1995; 370: 375-378.

5. Simmonds HA, Sahota AS, Acker KJ van. Adenine Phosphoribosyl-transferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. McGraw-Hill, 1995; vol II: 1707-1734.
6. Gennip AH van, Abeling NGGM, Vreken P, Kuilenburg ABP van. Genetic metabolic disease of pyrimidine metabolism; implications for diagnosis and treatment. *Int Pediatr* 1997; 12: 39-44.
7. Segal S, Thier SO. Cystinuria. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D(eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. McGraw-Hill, 1995; vol III: 3581-3601.
8. Danpure CJ, Purdue PE. Primary hyperoxaluria. In idem vol II: 2385-2424.

---

### Summary

*Kidney stones: metabolic defects. Gennip AH van. Ned Tijdschr Klin Chem*1999; 24: 176-180.

Renal stones can be caused by inherited or acquired metabolic diseases due to enzyme defects or a defective transport system. Therefore, the renal stone may be an important indicator for the existence of a metabolic defect and may be the key to the diagnosis and treatment of the patient. Metabolic diseases should be included in the differential laboratory diagnosis of patients suffering from renal stones. A number of these diseases can be diagnosed by the general hospital laboratory. For the remaining defects laboratories specialised in chemical diagnosis of inborn errors of metabolism should be consulted.

*Key-words: renal stones; inborn errors; metabolic defects*