

## ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ

в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
<b>Първична хипероксалурия</b>
Определение на заболяването
<p><b>Първичната хипероксалурия (PH)</b> е рядко наследствено, метаболитно заболяване, което се дължи на дефект в гени, кодиращи важни за глиоксилатния метаболизъм протеини. Унаследява се автосомно рецесивно и води до повишена продукция на оксалати, и следователно до повишената им екскреция с бъбреците.</p> <p>Ранни симптоми са уролитиаза и нефрокалциноза, водещи до прогресивно бъбречно увреждане. Екскретираната оксалова киселина се свързва с калций в бъбречните тубули. Първата фаза на бъбречно засягане настъпва от комбинацията от токсично действие на оксалати върху тубулите, нефрокалциноза (едновременно отлагане на калцеви оксалати вътре в тубулите и интерстициално) и от обструкция на бъбреците от конкременти, водещо до суперпонирани инфекции. Втората фаза на бъбречно увреждане настъпва когато GFR спадне до 30-45ml/min/1.73m<sup>2</sup>, с което намалява и възможността на бъбреците да екскретират оксалати. Плазменото им ниво се увеличава, което води до отлагането им в различни тъкани - сърце, очи, кожа, кости (състояние, наречено сиемна оксалоза).</p> <p>Съществуват 3 типа на първичната хипероксалурия, за всеки от които са отговорни дефекти в специфични за черния дроб ензими.</p> <p><b>Първична хипеоксалурия тип 1 (PH1)</b> е най-честата форма на заболяването с честота 1-3 на милион население. Среща се най-често в популации с кръвнородствени бракове. Причинява се от мутация в AGXT гена в хромозома 2, който води до дисфункция на витамин В6 – зависим ензим аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT), намиращ се в чернодробните пероксизоми. Този ензим катализира превръщането на глиоксилат в глицин. Дефицитът му води до натрупване на глиоксилат и увеличена продукция на оксалат и гликолат.</p> <p><b>Първична хипероксалурия тип 2 (PH2)</b> се причинява от мутация в GRHPR гена в хромозома 10 и води до съответна дисфункция на ензима глиоксилат редуктаза - хидроксипируват редуктаза (GRHPR) в чернодробния цитозол. Този ензим е отговорен за превръщането на глиоксилат в гликолат и хидроксипируват в D-глицерат. Дефицитът на този ензим води до натрупване на глиоксилат и евентуално оксалат. Пациентите с втори тип първична хипероксалурия са с по-леки симптоми, по-рядко образуват камъни и по-рядко достигат тежко бъбречно увреждане.</p> <p><b>Първична хипероксалурия тип 3 (PH3)</b> е най-леката форма на заболяването и се дължи на мутация в HOGA гена в хромозома 9, който се смята, че кодира ензима 4-хидрокси-2-оксоглутарат алдолаза в чернодробните митохондрии. Този ензим превръща 4-хидрокси-2- оксоглутарат в глиоксилат и пируват.</p> <p>Първичната хипероксалурия е инвалидизиращо и животозастрашаващо заболяване поради високата често на тежко бъбречно засягане.</p>
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

<b>E74.8</b> Други уточнени разстройства на обмяната на въглехидратите
Код на заболяването по <b>Orpha code</b>
Първична хипероксалурия. ORPHA:416
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
<p>Липсват данни за честотата на Първична хипероксалурия в България.</p> <p>До момента в Националната генетична лаборатория са регистрирани трима пациенти с биохимични данни за Хипероксалурия, но не са доказани на молекулно ниво - един с хипероксалурия тип I, двама - с хипероксалурия тип II (единият не е много сигурен). Един с доказано патогенни варианти в AGXT (PH1) и бъбречна недостатъчност от 6 месечна възраст. До момента през Клиниката по нефрология и хемодиализа на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са преминали четирима пациента с първична хипероксалурия.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
<p>Първичната хипероксалурия е изключително рядко заболяване. Засяга около 0.7-2.9 на 1 милион популация в Европейския съюз, а годишната честота на случаите е 0.12-0.15 на милион популация или 1/120 000 живородени. Честотата е много под лимита даден от Orphanet за честота на рядко заболяване. Заболелите с Тип 1 първична хипероксалурия заемат около 85% от всички пациенти, тези с Тип 2 са около 8-10% и Тип 3 са 5-7%. 5-годишната преживяемост след комбинирана трансплантация е около 64-76%. Без трансплантация 5-годишна и 9-годишна преживяемост след изява на ТБН е съответно 40% и 20%.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ben-Shalom R, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2015;30:1781-1791.</li> <li>2. van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ, Davin JC, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in the Netherlands: prevalence and outcome. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2003;18:273-279</li> <li>3. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2012;7:458-465</li> </ol>

<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>
<p>Първичната хипероксалурия съответства на дефиницията за "Рядко заболяване", съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето, тъй като е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз.</p>
<p><b>Критерии за диагностициране на заболяването</b></p>
<p>Клиничната презентация на първичната хипероксалурия е вариабилна и се базира на генотипа, възрастта на пациента и степента на бъбречно засягане при поставяне на диагнозата. Може да се прояви във всяка възраст от раждането до към 6-та деката от живота, със средна възраст на поставяне на диагнозата 5.5 години.</p> <p>Клиничната изява може да бъде лека със симптоматична нефролитиаза с или без бъбречно увреждане до тежка- с бъбречна недостатъчност, нефрокалциноза, метаболитна ацидоза, анемия и забавено развитие. Характерните симптоми, насочващи към това заболяване включват хематурия, лумбална болка, микционнно-дизурични оплаквания и рецидивиращи уроинфекции. В кърмаческа възраст основната клинина изява е изоставане в развитието и бъбречно увреждане. 20-50% от пациентите са с терминален стадий на бъбречно увреждане при поставяне на диагнозата. При 10% от случаите състоянието се доказва след провеждане на бъбречна трансплантация.</p> <p>Първичната хипероксалурия тип 1 е най-тежката форма на заболяването, тъй като повече от 70% от болелите развиват краен стадий на хронично бъбречно увреждане.</p> <p>След като се надхвърли капацитета на бъбрека за елиминиране на оксалати настъпва системното им отлагане в много органи и тъкани (оксалоза). Костната система служи като най-големия резервоар на калциеви оксалати, като мускулоскелетната изява е втората по честота. Наблюдава се повишена склонност към фрактури, изоставане в растежа, артрит и миопатия. Оксалатно отлагане в сърдечния мускул може да доведе до сърдечна аритмия, сърдечен блок и кардиомиопатия. Сърдечните калцификати могат да са източник на емболи. Васкулопатията вторично от кристални отлагания в туника медия може да доведе до миокардна исхемия, а отлагането на оксалати в коронарните артерии („атеросклеротична оксалоза“)–до инфаркт. Описани са също ретинопатия, ендокринните нарушения, включващи хипотиреоидизъм, нервни, чревни и кожни калцификати, некрози и гангрени. Първична хипероксалурия тип 2 е с по-доброкачествено протичане. До момента не е описана инфантилна оксалоза, краен стадий на ХБН, настъпваща в по-късна възраст при 20% от засегнатите пациенти. РНЗ е най-леката форма с описани едва няколко случая на бъбречно засягане, но без достигане до ТБН.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cochat P, Koch Nogueira P, Mahmoud M, Jamieson N, Scheinman J, Rolland M. Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues. <i>J Pediatr</i> 1999;135(6):746-50.</li> <li>2. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. International registry for primary hyperoxaluria. <i>Am J Nephrol</i> 2005;25:290-296</li> <li>3. Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2012;27:3855-3862</li> <li>4. Punjabi OS, Riaz K, Mets MB. Crystalline retinopathy in primary hyperoxaluria. <i>J AAPOS</i> 2011;15:214-216</li> <li>5. Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, et al. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. <i>Circ J</i> 2010;74:2403-2409</li> </ol>

## Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагнозата се базира на клинични и ехографски данни.

1. При всички пациенти с анамнеза за хематурия, микционно-дизурични оплаквания и ехографски образ за нефролитиаза или нефрокалциноза трябва да бъде изследвана бъбречна функция, серумни нива на Са, Р, Mg, пикочна киселина, паратхормон, нива на Vit D, серумно и уринно рН, 24-часова уринна екскреция на Са, Р, Mg, пикочна киселина, оксалати, цитрати. При затруднения в събиране на 24-часова урина (при кърмачета), може да се изследва и отношение оксалат/креатинин в единична порция урина, като стойността се интерпретира според възрастта.
2. Профил на аминокиселини в урина
3. Химичен анализ на конкремент (при наличен)
4. Откриване на оксалатни кристали от ПББ също е в полза за първична хипероксалурия.

При количество на оксалати в урината  $> 0.5\text{mmol}/1.73\text{m}^2/24\text{часа}$

1. Органични киселини в урината
2. Изследване на 24-часова урина за гликолат (PH1), L-глицерат (PH2) и HOGA (PH3).
3. Ензимен анализ от чернодробна биопсия
4. Мутационен анализ на *AGTX* гена. При негативен резултат и при случай с повишени нива на L-глицерат или HOGA - мутационен анализ на *GRHPR* от *HOGA1* гените.
5. Оценка на системната оксалоза в случаи на високи нива на плазмен оксалат и/или  $e\text{GFR}<40$ : фундоскопия, ЕхоКГ, костна оценка

Трябва да се отбележи, че при деца със силно намален креатининов клирънс GFR ( $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) може да има нормална стойност на оксалати в урината.

Изследване на оксалати в плазмата е предиктор за остро бъбречно увреждане при тези пациенти. Високата серумна концентрация на оксалати е рисков фактор за терминална бъбречна недостатъчност

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Shah, R.J.; Vaughan, L.; Enders, F.; Milliner, D.; Lieske, J.C. Plasma oxalate as a predictor of kidney function decline in a primary hyperoxaluria cohort. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3608.
2. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1729–1736.
3. Ben-Shalom R, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:1781-1791.
4. Craigen WJ. Persistent glycolic aciduria in a healthy child with normal alanine-glyoxylate aminotransferase activity. *J Inherited Metab Dis.* 1996 Nov 1;19(6):793-794.
5. Milliner DS. The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* 2005;25:154-160
6. Perinpan M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50:1014-19.

## Алгоритми за лечение на заболяването

При поставяне на диагнозата е необходимо ранно започване на консервативно лечение.

При пациенти с  $GFR > 30-60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  лечението е насочено към забавяне на бъбречното увреждане

1. Прием на голямо количество течности над  $1.5-2 \text{ л/1.73 m}^2$
2. Диета, бедна на продукти, съдържащи оксалати (шоколад, спанак, сладък картоф, какао, ядки)
3. Прием на калиев или натриев цитрат, водещо до алкализирание на урината и инхибиране на образуването на калциевооксалатни кристали.
4. Приемът на Витамин С трябва да е контролиран, тъй като аскорбиновата киселина се метаболизира неензимно до оксалат и увеличава риска от оксалатна нефропатия. Лечението с калцитриол увеличава чревната абсорбция на оксалат. Приемът на Вит Д трябва да се ограничи при тези пациенти
5. Прием на фосфат, който предотврати чревната абсорбция на калций
6. Няма убедителни данни, че пробиотикът *Oxalobacter formigenes* намалява оксалурията
7. Пиридоксин - При 10-30% от пациентите с РН1 в стандартен дозов режим пиридоксин (Вит В6) може да предотврати прогресията, основно при пациенти с р.Gly170Arg или .Arg122Stop мутации. Доза  $5-20 \text{ mg/kg}$  на ден може да намали продукцията на ендогенен оксалат в 1/3 от всички пациенти.
8. Диализа
9. В случай на хронично бъбречно засягане – 4-5 стадий най-добри резултати се постигат след комбинирана чернодробна и бъбречна трансплантация
10. Lumasiran (Oxlumo  $94,5 \text{ mg/0,5 ml}$ ) - показан за лечение на първична хипероксалурия тип 1 (РН1) във всички възрастови групи. - Лумасиран е двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (миРНК), която понижава нивата на ензима гликолат оксидаза (GO) посредством насочване срещу информационната рибонуклеинова киселина (иРНК) на гена на хидроксикиселата оксидаза 1 (*HAOI*) в хепатоцитите чрез РНК интерференция. Понижените нива на ензима GO намаляват количеството на наличния глиоксилат – субстрат за производството на оксалати. Това води до понижаване на нивата на оксалатите в урината и плазмата, които са основната причина за проявите на заболяването при пациенти с РН1. Тъй като ензимът GO се синтезира вследствие на дефицит на ензима аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGT), който причинява РН1, механизмът на действие на лумасиран е независим от основната мутация на гена *AGXT*.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1729–1736.
2. Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1/2 Trial of Lumasiran (ALN-GO1), an Investigational RNA Interference (RNAi) Therapeutic, for Primary Hyperoxaluria Type 1; Presented at European Society for Paediatric Nephrology Annual Meeting; 4 October 2018; Antalya, Turkey.
3. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, Haslett P, Fitzgerald K, Holmes RP, Erbe D, Querbes W. An investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb 1;28(2):494-503.
4. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2009;76:767-773
5. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:467-475
6. Marangella M, Bagnis C, Bruno M, Vitale C, Petrarulo M, Ramello A. Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis. *Urol Int* 2004;72:Suppl 1:6-10
7. Sikora P, von Unruh GE, Beck B, et al. [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]oxalate absorption in children with idiopathic calcium oxalate urolithiasis or primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 2008;73:1181-1186
8. Hoppe B, Kemper MJ, Bokenkamp A, Langman CB. Plasma calcium-oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria. *Kidney Int* 1998;54:921-925
9. Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 2006;70:1642-1648
10. Kemper MJ, Nolkemper D, Rogiers X, et al. Preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: timing and preliminary results. *J Nephrol* 1998;11:Suppl 1:46-48
11. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10:2493-2501
12. JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010;10:2493-2501
13. Xiangling Wang, MD David Danese, MBA Thomas Brown, PhD2 Jessica Baldwin, PharmD Gautam Sajeev, ScD Erin E Cook, ScD Yao Wang, MPH3 Chunyi Xu, MS Hongbo Yang, PhD Michael L Moritz, MD. Real-world disease manifestations and healthcare resource use (HRU) among patients with primary hyperoxaluria type 1 (PH1): a chart review study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2020, October 20–25, 2020, Denver, CO, USA

Алгоритми за проследяване на заболяването					
Пациентите се хоспитализират през 3 месечен интервал и се проследяват по следните клинични и лабораторни показатели:					
Показатели и изследвания	Период на лечение				
	изх.	3 м.	+ 6 м.*	+ 12 м.*	+ 36 м.*
Телесна маса	x	x	x	x	x
Ръст	x	x	x	x	x
Артериално кръвно налягане	x	x	x	x	x
ПКК (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити )	x	x	x	x	x
Серумно желязо	x	x	x	x	x
ЖСК	x	x	x	x	x
Общ холестерол	x	x	x	x	x
Триглицериди	x	x	x	x	x
Кръвна захар	x	x	x	x	x
Креатинин, пикочна киселина и урея	x	x	x	x	x
Изследване на урина - общо и седимент	x	x	x	x	x
ПТХ	x	x	x	x	x
Електролити (Са, Са <sup>++</sup> , Р)	x	x	x	x	x
Алкална фосфатаза	x	x	x	x	x
Оксалати в 24-часова урина	x	x	x	x	x
съотношението оксалати/креатинин	x	x	x	x	x
Креатининов клирънс	x	x	x	x	x
Абдоминална ехография	x	x	x	x	x
Рентгенография на кости, КАТ, ЯМР (по преценка)	x			x	
Консултация с кардиолог - ЕКГ, ехокардиография	x			x	

<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. <i>Kidney Int</i> 2009;76:767-773</li> <li>2. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997: the European PH1 transplant registry report. <i>J Nephrol</i> 1998;11:Suppl 1:36-41</li> <li>3. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2012;27:1729–1736.</li> <li>4. Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1/2 Trial of Lumasiran (ALN-GO1), an Investigational RNA Interference (RNAi) Therapeutic, for Primary Hyperoxaluria Type 1; Presented at European Society for Paediatric Nephrology Annual Meeting; 4 October 2018; Antalya, Turkey.</li> <li>5. Xiangling Wang, MD David Danese, MBA Thomas Brown, PhD2 Jessica Baldwin, PharmD Gautam Sajeev, ScD Erin E Cook, ScD Yao Wang, MPH3 Chunyi Xu, MS Hongbo Yang, PhD Michael L Moritz, MD. Real-world disease manifestations and healthcare resource use (HRU) among patients with primary hyperoxaluria type 1 (PH1): a chart review study. American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2020, October 20–25, 2020, Denver, CO, USA</li> </ol>
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p>Специфична рехабилитация при пациентите с първична хипероксалурия не съществува. Пациентите трябва да спазват препоръките, дадени от лекуващите специалисти, за да се постигне по-добър ефект от лечението.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>Заболяването се предава по автозомно-рецесивен път, поради което всяко семейство с диагностициран вариант на първична хипероксалурия, както и родители с установено носителство на мутантен ген трябва да получи генетична консултация.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>



Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Клиниката по нефрология и хемодиализа работи по Европейски клиничен алгоритъм за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с първична хипероксалурия. Също така ще проведе кампания за търсене и насочване на всички педиатрични пациенти от страната със съмнение за първична хипероксалурия. Медицинските специалисти са денонощно на разположение за тежки пациенти от цялата страна. Работим в колаборация с всички университетски педиатрични звена в България. Дейността по диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с Първична хипероксалурия ще се описва подробно в болничната документация. По определени критерии тези данни ще се представят пред НЗОК, която следва да реимбурсира лечението. Медицинският персонал ще участва във всички работни срещи и конференции на международно и национално ниво, касаещи диагнозата и лечението на посоченото заболяване

Пациентите със съмнение за Първична хипероксалурия ще се хоспитализират в Клиника по нефрология и хемодиализа при УСБАЛДБ за уточняване на диагнозата. След доказването и в Клиниката се започва лечение с медикамента Окслумо под формата на подкожна инжекция в натоварващи дози, прилагани веднъж месечно в продължение на 3 месеца, последвани от поддържащи дози по схема. Дозата се изчислява на базата на телесното тегло. През целия период на лечение се следи за проява на странични действие на медикамента. Пациентите ще се приемат в отделението на всеки 1-3-6 месеца, в зависимост от възрастта на детето и тежестта на бъбречното засягане за контролни изследвания и издаване на протоколи за лекарството след одобрението на НЗОК.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В България нямаме опит с проследяване и лечение на пациенти с Първична хипероксалурия.

До момента в Националната генетична лаборатория са регистрирани трима пациенти с биохимични данни за Хипероксалурия, но не са доказани на молекулно ниво - един с хипероксалурия тип I, двама - с хипероксалурия тип II (единият не е много сигурен). Един с доказано патогенни варианти в AGXT (P11) и бъбречна недостатъчност от 6 месечна възраст.

До момента в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ са преминали четирима пациента с първична хипероксалурия:

1. Момиче на 5 год. възраст, което на 7 мес. възраст е хоспитализирано в Клиника по нефрология с анемичен синдром, декомпенсирана метаболитна ацидоза, микроскопска хематурия и азотемия. Креатининов клирънс- 14мл/мин. От УЗ на отделителна система бъбреци с повишена ехогенност 3ст и нарушена кортико-медуларна диференциация. Проведена ПББ - морфологична диагноза - първично огнищно - сегментна гломерулна склероза - колабиращ вариант. Проведено е генетично изследване, от което става ясно, че детето е носител на мутация в гени, кодиращи няколко структурни елемента, изграждащи гломерулната филтрационна бариера, както и с наличие на хипероксалурия I тип (AGXT, KANK1, BBS 5, CEP41). Преболедувало от парализа на Бел без остатъчна симптоматика. На субституираща терапия за ХБЗ.
2. Момче на 1год. 3 мес. възраст, което на 7-мес.възраст е хоспитализирано в Клиника по хемодиализа на СБАЛДБ поради наличие на тежък анемичен синдром, диселектролитемия, декомпенсирана метаболитна ацидоза и азотемия. Поставена е диагноза ТБН, а ехографски е с образ на двустранна бъбречна дисплазия. В момента провежда перитонеална диализа и субституираща терапия за ХБЗ. При детето е установено хетерозиготно носителство на два известни патологични варианта в гена AGXT.
3. Момиче на 7 години от българо -италиански произход, което живее в Италия. При престой в България 2013 год., когато детето е на 8 мес. възраст се хоспитализира по спешност в Отделение по хемодиализа с данни за отказ от храна, декомпенсирана метаболитна ацидоза, азотемия, диселектролитемия и микроскопска хематурия. Поставено на хемодиализа. След стабилизиране на състоянието детето заминава за лечение и проследяване в Италия, където се провежда генетично изследване с доказване на Първична хипероксалурия тип I като последователно се провеждат чернодробна и бъбречна трансплантации
4. Мъж на 31 години с доказана нефролитиаза, оксалурия, фосфатурия и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища от 2 год. възраст. На 8год. възраст с данни за хронично бъбречно заболяване и метаболитна ацидоза. Лекуван и проследяван в Клиника по нефрология и хемодиализа. През 1998 год. е поставена диагноза Първична хипероксалурия тип. I в чужбин, а през 2001 год. е проведена комбинирана бъбречна и чернодробна трансплантация от трупен донор. Има няколко хоспитализации в Клиника по гастроентерология за проследяване на състоянието.