

ÇOCUKLARDA PRİMER HİPEROKZALÜRİYE BAĞLI KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

CHRONIC RENAL FAILURE DUE TO HYPER OXALURIA IN PEDIATRIC PATIENTS

Ali Delibaş, Özlem Erdoğan, Mehmet Bülbül, Kenan Bek, Gülay Demircin,
Ayşe Öner

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Primer hiperokzalüri tekrarlayan ürolitiazis, nefrokahinozis ve tüm vücutta okzalat birikimi ile karakterize, genellikle otozomal resessif kalıtım ile geçen, nadir görülen bir hastalık olup erken dönemde karaciğer transplantasyonu ile önemli komplikasyonlar önlenmektedir. Burada, erken dönemde son dönem böbrek yetmezliğine giren 9, 10 ve 14 yaşlarında primer hiperokzalürili üç erkek hasta erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak üzere takdim edildi. Küçük yaşlardan itibaren ürolitiazis nedeniyle tedavi gören hastaların ilk başvuruda böbrek fonksiyonları bozuk, anemileri mevcuttu. Renal ultrasonografilerinde böbrekler hiperekojen ve multipl taşlar içermekteydi. Üç vakanın da idrarda okzalat atılımı yüksek (828 mmol/gün, 500 mmoUgün, 1390 mmoU gün), sitrik asit atılımı düşük (52 mg/gün, 50 mg/gün ve 124 mg/gün) bulundu. Vakalara destekleyici tedavinin yanısıra pridoksin ve K sürat başlandı. Sürekli renal replasman tedavisine alınan hastalar 1-4 yıldır takip edilmektedir.

Anahtar kelime: Primer hiperokzalüri, Kronik böbrek yetmezliği, Çocukluk çağı

GİRİŞ

Primer hiperokzalüri (PH); idrardan artmış okzalat ekskresyonu, tekrarlayan ürolitiazis, nefrokalsinozis ve çözünemeyen okzalatın vücutta birikimi ile karakterize, otozomal resessif kalıtım ile geçen nadir bir hastalıktır. Üç tipi vardır: Primer hiperokzalüri tip I (PM) ve Primer hiperokzalüri tip II (PHII) doğuştan glyoxylate metabolizması bozulduğudur. Primer hiperokzalüri tip iÜ (PHIII) ise gastrointestinal hastalık olmaksızın hiperabsorpsiyon sonrası gelişir. PHTde alanin:glyoxylate/serine:pyruvate aminotransferase (AGAT) eksikliği, PHIFde glyoxylate reductase/D-glycerate dehydrogenase eksikliği, PHIII'de ise primer hiperabsorpsiyon vardır. Sekonder hiperokzalüri enterik hastalıklar (jejunoileal bypass, ince barsak

SUMMARY

Primary hyperoxaluria is a rarely encountered disease characterised by recurrent urolithiasis, nephrocalcinosis, and oxalate deposition in almost all tissues, generally inherited in autosomal recessive fashion and the important complications of which can be prevented by early liver transplantation. Here we presented 3 boys with primary hyperoxaluria and early onset end stage renal failure aged 9, 10 and 14 years, in order to impress on the importance of early treatment. All the patients, treated for urolithiasis since their early childhood, had disturbed renal functions and anemia. Their renal ultrasonography revealed hyperechogenic kidneys and multiple stones. The urinary oxalate excretion of the three cases were all detected high (828 mmol/day, 500 mmol/day, 1390 mmol/day) and urinary citrate excretion low (52 mg/day, 50 mg/day and 124 mg/day). Together with the supportive treatment Pyridoxine and Potassium citrate were prescribed to the patients. The patients receiving continuous renal replacement therapy have been followed up for 1-4 years.

Key word: Primary hyperoxaluria, Chronic renal failure, Childhood

rezeksiyonu, kör loop Crohn hastalığı, kronik pankreatit ve intestinal lenfanjektazi gibi sekonder hiperabsorbtif sebepler), aşırı okzalat alımı, aşırı askorbik asit alımı, etilenglikol zehirlenmesi, metoksifluranın yan etkisi, parenteral kullanılan ksilitolün yan etkisi, Aspergillus enfeksiyonu, Pridoksin (vitamin B₆) eksikliği gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir (1-3). Okzalozisde, klinik seyir farklılıklar gösterir. Erken dönemde hematuri, tekrarlayan ürolitiazis, nefrokalsinozis ve kronik böbrek yetmezliği gibi ağır klinik tablolar gelişebilir. Bu makalede erken dönemde Ürolitiazis gelişen ve son dönem böbrek yetmezliği ile kliniğimize başvuran Üç primer hiperokzalüri vakası sunulmaktadır.

VAKA TAKDİMLERİ

Vaka I.

Ondört yaşındaki erkek hasta dokuz yıldır devam eden bel ağrısı ve idrar yaparken yanma şikayetleri ile başvurdu. Hastanın beş yaşında ve 11 yaşındayken iki kez sağ böbreğinden taş için ameliyat edildiği (pyelolitotomi) ve taş analizinde kalsiyum okzalit taşı tespit edildiği, hastanın daha sonra kontrollere gitmediği öğrenildi. Anne ve babası birinci derece kuzen olan hastanın dört kardeşinden üçünün 2 ay - 7 yaş arasında değişik sebeplerle eksitus olduğu, babasında ve halasında böbrek taşı bulunduğu bildirildi.

Fizik muayenede genel durumu iyi, VA:31.5 kg (10-25 persentil), boy: 129 cm (3p ") kan basıncı: 150/115 mmHg, pretibial ++ ödem bulundu. Göz muayenesi normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde Hb 9.7 g/dl, lökosit sayısı 14500/mm³, Trombosit sayısı 312000/mm³, BUN 44 mg/dl, kreatinin 3.1 mg/dl, total protein 7.5 mg/dl, albumin 4.2 mg/dl, kreatinin klirensi 18 ml/dk/1.73 m², Ca 9.3 mg/dl, P 4.4 mg/dl, alkalen fosfataz 216 U/L, ALT 19 IU/L, AST 15 IU/L bulundu. İdrar incelemesinde pH 5.5, dansite 1010, protein (-), mikroskopide bol lökosit ve 4-5 eritrosit saptandı. İdrarda okzalit atılımı 1390 mmol/24 saat (N: 140-420 mmol/24 saat), sitrik asit 124 mg/24 saat (N: >320 mg/24 saat) olarak tespit edildi. Tiroid fonksiyon testleri normal, parathormon (PTH) düzeyi 90.71 pmol/L (N: 0.8- 6.4 pmol/L) bulundu.



Şekil 1: Vaka Fin el-bilek grafisi: Karpal kemiklerde trabekülasyon ve 'kemik içinde kemik' görünümü; metakarpal kemiklerde şiddetli osteoporoz, radius ve ulnada 'kemik içinde kemik' görünümü, distal metafizlerde sklerotik marjin gösteren kistik alanlar.

Abdominal ultrasonografide böbrekler bilateral küçük olup değişik çaplarda çok sayıda taş görüldü. Tc99m-DMSA renal sintigrafide her iki böbrek perfüzyonu azalmış ve gecikmiş bulundu. Sol el bilek grafisi normaldi.

Destekleyici tedavi ile birlikte pridoksin ve potasyum sitrat başlanan hastanın böbrek fonksiyonları giderek bozulduğu için (BUN 119,7 mg/dl, kreatinin 13.17 mg/dl) 9 ay sonra SAPD programına alındı. Aktif D3 vitamini tedavisine rağmen 2 yıl sonunda hastada renal osteodistrofi ve kemikte patolojik kırık gelişti. Radyolojik incelemelerde vertebralarda, uzun kemiklerde, el ve ayak grafilerinde "kemik içinde kemik" görünümü, subperiostal rezorpsiyon, trabekülasyonda artış ve osteopeni görüldü (Şekil 1). Ca 7.78 mg/dl, P 4.4 mg/dl, alkalen fosfataz 2944 IU/L olduğu dönemde haftada 3 gün IV kalsitriol tedavisine geçildi. Hastanın en son Ca düzeyi 8.5 mg/dl, P 4.7 mg/dl, ALP 823 IU/L olarak saptandı. Çekilen tüm vücut kemik sintigrafisi renal osteodistrofi ile uyumlu bulundu. Her iki dizde özellikle her iki tibia proksimalinde simetrik aktivite artışı tesbit edildi ve osteoskleroz ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Üç yıldır SAPD programında izlenen hasta halen osteodistrofiye bağlı olarak yürüyememekte ve karaciğer-böbrek transplantasyonu için beklemektedir.

Vaka II.

Dokuz yaşındaki erkek hasta yan ağrısı, kusma, idrar yaparken ağrı ve idrarından kan gelmesi şikayetleriyle başvurdu. Şikayetlerinin 3 ay önce başladığı, yaklaşık 2 gün süreyle karın ağrısı, hematürisi olduğu ve düzeldiği, son 10 gündür tekrar kolik tarzında karın ağrısı, idrar yaparken yanma, idrarından kan gelmesi ve göz kapaklarında şişlik şikayetlerinin başladığı öğrenildi.

Altı yaşında apendektomi ameliyatı geçiren hastanın anne-babası arasında uzaktan akrabalık mevcut olup kendisinden başka dört sağlıklı kardeşi bulunduğu, annesinin her iki böbreğinde taş olduğu ve 1 sene önce ameliyatla alındığı, anneannesinin de böbrek taşı düşürdüğü öğrenildi.

Fizik incelemesinde genel durumu iyi, VA: 23 kg (25 persentil), boy: 130 cm (25-50 persentil), kan basıncı: 130/90 mmHg, cilt ve mukozalar soluktu. Sağ inguinal bölgede insizyon izi, yüz ve gövdede makulopapüler ürtikeryal döküntüler izlendi. Göz muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde: Hb 9 g/dl, lökosit 9000/mm³, trombosit 227.000/mm³, BUN 167.3 mg/dl, Kreatinin:7.91 mg/dl, ürik asit: 9.1 mg/dl, total protein 8.2 mg/dl, albumin 3.9 mg/dl, Kan şekeri 138 mg/dl, Na 125 mEq/L, K 5.2 mEq/L, Cl 78 mEq/L, T.bil 0.68 mg/dl, Ca 8.7 mg/dl, P 9.6 mg/dl, alkalen fosfataz 283 U/L, ALT 31 U/L, AST 9 U/L, pCO₂ 24 mmHg, HCO₃ 16 mEq/L, pH 7.43, HbsAg (-), AntiHbs (-), paratiroidhormon 28,5 pmol/L (N: 0.8-6.4 pmol/L), kreatinin klirensi: 2.09 ml/dk/1.73 m², protein

atılımı: 629 mg/m /24 saat, idrarda okzalit düzeyi 828 mmol/24 saat (N: 140-420 mmol/24 saat), İdrarda sitrik asit ise 55 mg/24 saat (N > 320 mg/24 saat) olarak bulundu.

Abdominal ultrasonografide bilateral hidronefroz, hiperektojen böbrekler ve sağ böbrekte en büyüğü 17 mm çapında olan multipl taş ekojeniteleri saptandı. Sağ böbrek büyüklüğü 119x71 mm, parankim kalınlığı 12 mm, sol böbrek büyüklüğü 77x36 mm, parankim kalınlığı 10 mm olarak ölçüldü. Ekokardiografi normal olarak değerlendirildi.

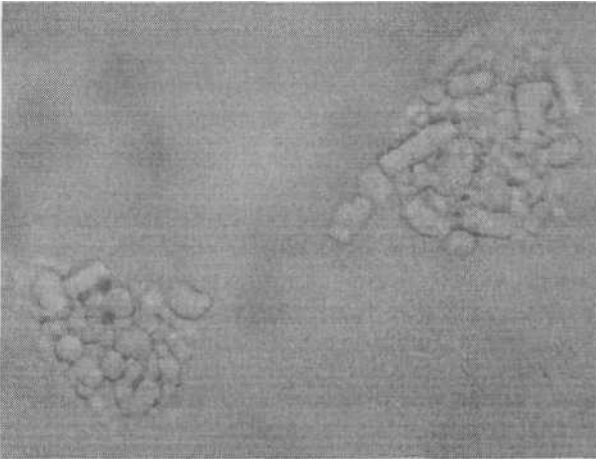
Tc99m DMSA böbrek korteks SPECT incelemesi ve Tc99m DTPA dinamik-statik böbrek sintigrafik incelemesinde her iki böbrek fonksiyonunun azaldığı ve ekskretuar fonksiyonların uzadığı görüldü.

Kronik böbrek yetmezliği ve hiperokzalüri tanısı alan hastaya destekleyici tedavi yanı sıra oral pridoksin ve potasyum sitrat başlandı. Karaciğer-böbrek transplantasyonu planlandı. Düzenli hemodiyaliz programına alınan hasta 15 aydır takip edilmektedir.

Vaka III:

On yaşındaki erkek hasta 1-2 aydır iştahsızlık, kusma, gece idrara çıkma, bulanık idrar yapma şikayetiyle başvurdu. Dört yaşındayken her iki böbreğinde de taş olduğu tespit edilen hastanın taşlarının ESWL ile kırıldığı öğrenildi. Anne-baba arasında I. dereceden akrabalık olan hastanın fizik muayenesinde VA: 28.3 kg (10-25 persentil), Boy: 125 cm (3-10 persentil), kan basıncı: 110/60 mmHg, renk solukluğu mevcuttu. Göz muayenesinde fundoskopik muayene normal ve her iki gözde hipermetrop astigmatizm saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde Hb 6.8 g/dl, Htc % 19.2, lökosit 5200/mm³, BUN 170 mg/dl, kreatinin 15.82 mg/dl, ürik asit 7.7 mg/dl, total protein 6.9 mg/dl, albumin: 4.4 mg/dl, kalsiyum 9.1 mg/dl, fosfor 8.5 mg/dl, alkalin fosfataz 215 IU/L, Na 138 mEq/L, K 6.4



Şekil 2: Vaka M'nin kemik iliğinde okzalit kristalleri

mEq/L, Cl 102 mEq/L, PTH 32 pmol/L (N:0.8-6.4) bulundu. İdrar incelemesinde dansite 1008, protein (-), mikroskopide 8-10 lökosit ve 8-10 ömorfik eritrosit mevcuttu. İdrar kültüründe Enterokok üredi. HbsAg(-), AntiHBs (-), tiroid fonksiyon testleri normal bulundu.

İdrarda okzalit düzeyi 500 mmol/24 saat (N: 140-420 mmol/24 saat), sitrat düzeyi 50 mg/24 saat (N: >320 mg/24 saat) bulundu. Anemiye yönelik yapılan tetkiklerden serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve B12 vitamini düzeyleri normal olarak geldi. Kemik iliğinde okzalit kristalleri görüldü (Şekil 2). Ekokardiografide sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, II° mitral yetmezliği ve I° triküspid yetmezliği saptandı.

Abdominal ultrasonografide splenomegali ve bilateral küçük (sağ 62 mm, sol 67 mm, her ikisinde parankim kalınlığı 8 mm) ve hiperektojen böbrekler ve üst polde taş saptandı. Kemik graflerinde osteomalazi, kaba trabekülasyon, metafizlerde genişleme, "kemik içinde kemik" görünümü ve sol humerusta epifizyometafizer bölgede fraktür izlendi. Tc99m-MDP ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde her iki femur distali ve tibia proksimalinde belirgin artmış radyoaktif madde tutulumu izlendi ve bu görünüm periferik kemik iliği ekspansiyonunu düşündürdü.

Kronik böbrek yetmezliği ve primer hiperokzalüri tanısıyla hastaya pridoksin ve potasyum sitrat başlandı ve sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) programına alındı. Bir yıldır takipte olan hasta karaciğer ve böbrek transplantasyonu için beklemektedir.

TARTIŞMA

Primer hiperokzalüri tip I en sık görülen ve daha ciddi seyreden primer hiperokzalürüdür. Otozomal resesif geçer. Hastalık karaciğerde peroksizomal spesifik AGAT enziminin fonksiyonel defekti sonucu ortaya çıkar. AGAT geni kromozom 2q37.3 'de bulunur. PH1'in prevalansı yaklaşık olarak 1.05/10⁶/yıl, insidansı 0.12/10⁶/yıldır (1-5). PH sosyoekonomik düzeyin düşük olması ve ailede anne-baba akrabalığı ile yakından ilişkilidir (6). Her üç vakada da anne-baba arasında akrabalık mevcut olup ikinci vakanın annesi de böbrek taşı nedeniyle ameliyat edilmiştir.

Primer hiperokzalüride hastalığın başlama yaşı çok erkendir. Klinik prezentasyon üç şekilde olur: Erken nefrokalsinozis ve hızlı gelişen böbrek yetmezliği ile ortaya çıkan nadir görülen infantil formu; yetişkinlerde taş pasajı şeklinde görülen geç başlangıç formu; ve çocukluk ve adolesan döneminde tekrarlayan ürolitiazis ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile giden ve en sık görülen formudur. Başlangıç semptomları gelişme geriliği, idrar yolu enfeksiyonu, üremi, konvülsiyonlar, metabolik asidoz, anemi, kusma, makrohematüri, taş pasajı, dehidratasyon, poliüri ve ödemdir (5-7). Her üç vakada da şikayetler ilk 10 yaşta ortaya çıkış ve erken dönemde son

dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Hastaların başlangıç semptomları yan ağrısı, karın ağrısı, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu ve taş pasajı gibi ürolitiazise bağlı bulgular olup literatürle uyumludur.

Klinikte okzalatin biriktiği dokulara göre semptomlar ortaya çıkar. Okzalozisde kalsiyum okzalat başlıca böbrek parankiması, arterioller ve bütün organların müsküler arterleri, retina, periferik sinirler (mononöritis multipleks), rete testis, myokardium (dilate kardiyomyopati, disritmiler, kalp bloğu ve kardiyak arrest), subkutan doku (ciltte ülserler), tiroid, sinovya (kristal artropatisi veya kristal tenosinovit), ekstremitelerin periferindeki büyük arterlerde (iskemi veya parmakların pulpasında iskemik lezyonlar), aktif kemik ve kemik iliğinde birikir (5,7-11). Hastalarımızın hepsinde nefrokalsinozis ve ürolitiazis mevcuttu. Vaka IU'de kemik iliğinde okzalat kristalleri görüldü. Hastalarımızdaki orta dereceli aneminin hem kemik iliğinde okzalat birikimine hem de kronik böbrek yetmezliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Primer hiperokzalüride kemik tutulumu nadirdir. İskelet anomalileri okzalat kristalinin kemik iliğinde birikmesi sonucunda gelişir. Kemik dokusunda sekonder inflamatuvar reaksiyonlara ve kemik rezorbsiyonuna yol açar. Ektremitelelerdeki tübüler kemiklerde metafizyel segmentlerde okzalat birikir. Radyolojik bulgusu irregüler transvers epifize doğru uzanan sklerotik bantlardır. Epifiz ve metafiz segmentleri arasında dar translusent bölgeler bulunur. Vertebra ve pelviste kemik dansitesi artar. Bazı vakalarda sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak "güve yeniği" görünümü gelişebilir (9-13). Vaka I ve IU'de renal osteodistrofi bulgularına okzalat birikiminin de eklenmesi ile çok belirgin kemik değişiklikleri ortaya çıkmış ve yoğun tedaviye rağmen kontrol altına alınamamıştır. Bu da kemik dokusunda okzalat kristallerinin birikmesi sonucu tedaviye "end-organ" cevapsızlığının geliştiğini düşündürmektedir.

Hastalığın tanısı klinik gözlem, aile hikayesi, radyoloji-sonografi, böbrek-kemik biyopsisi, idrarda okzalat ölçümü, idrar glycolate ekskresyonu, karaciğer dokusunda AGAT aktivitesinin ölçümü ve DNA analizi ile konulabilir (14). Prenatal tanı gestasyonun 10-12. haftasında koryon villusunda ya da 15-17. haftada amniyon sıvısında DNA analizi ile mümkündür. Polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ve linkage analizi ile intragenik varyasyonlar ve ekstragenik polimorfizm tespit edilebilir (14). Normalde idrar okzalat atılımı <0.5 mmol/1.73 m²/gün, idrar okzalat/kreatinin oranı <0.10 mmol/mmol dür (14-15). Hastalarımızda klinik bulgular (nefrokalsinozis, ürolitiazis, son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi), ebeveynlerin arasında akrabalığın olması aile hikayesinin bulunması, idrarda okzalat atılımının fazla olması ve destekleyen radyolojik bulgular nedeniyle primer hiperokzalüri

tanıları konulmuştur. Enzim tayini veya genetik çalışma yapılmadığından tipi tayin edilememekle birlikte erken başlayan ve ciddi seyreden klinik bulgularla daha çok PH I olabileceği düşünülmektedir.

Primer hiperokzalürili hastaların taş oluşumunu engellemek için bol sıvı (2 litre/gün) almaları gerekmektedir. PH I ve PH IU'de düşük okzalat ve kalsiyum içeren diyet verilmeli, C ve D vitaminleri günlük tavsiye edilen en az miktarda alınmalıdır. Nonspesifik kristalizasyon inhibitörleri kullanılması faydalıdır. Çocuklarda potasyum veya sodyum sitrat (100-150 mg/gün), erişkinlerde ve adolesanlarda nötral ortofosfatlar (500 mg elemental fosfor), magnezyum desteği (magnezyum oksit 150 mg/gün) kalsiyum okzalat kristal çökmesini engeller. Pridoksin AGAT enziminin kofaktörüdür. Hastaların % 10-40'ında pridoksin sensitivitesi vardır. Pridoksin 3-5 mg/kg/gün dozunda erken dönemde kullanılmalıdır, doz 15 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Pridoksinin son dönem böbrek yetmezliği gelişimini geciktirdiği bildirilmiştir (14). Biz de hastalara yeni taş oluşumunu ve dokularda daha fazla okzalat çökmesini engellemek amacıyla pridoksin ve potasyum sitrat başladık. Ancak hastalar son dönem böbrek yetmezliği geliştikten sonra gelmiş olduklarından tedaviden sağlayacakları fayda sınırlı olmuştur.

PH'de konvansiyonel diyaliz tedavisine hasta son dönem böbrek yetmezliğine girmeden gerek yoktur. Sürekli ayaktan periton diyalizi, hemodiyaliz ve hemofiltrasyon uzun süreli tedavide kullanılır. Ancak günde 6-8 saatlik hemodiyaliz uygulanmasının daha etkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (1). Buradaki hastalarda ise renal replasman tedavisi hastanın sosyo-kültürel durumu ve kişisel tercihlerine göre seçilmiştir.

PHI'de esas tedavi kombine karaciğer-böbrek transplantasyonudur. Biyokimyasal olarak bozuk organ olan karaciğer ve patofizyolojik olarak hasarlı organ olan böbrek birlikte değiştirilmelidir. 1999'a kadar Avrupadan bildirilen kombine transplantasyon yapılan 98 vakadan 93'ünde 10 yıllık graft ömrü % 65'dir (4). Bizim vakalarda da kombine transplantasyon planlanmakla birlikte donör bulmadaki problemler nedeniyle henüz gerçekleştirilememiştir. Hastalardaki gerek böbrek yetmezliği kliniği gerekse iki vakadaki önlenebilen geri dönüşümsüz kemik bulguları, erken transplantasyon yapılmadığı takdirde hastalığın morbiditesinin ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, primer hiperokzalüride erken tanı ve uygun tedavi ile hastaların yaşam sürelerinin belirgin olarak arttığı ve yaşam kalitelerinin yükseldiği göz önüne alınacak olursa hastalığın tanısı önem kazanmaktadır. Morbiditesi yüksek seyreden bu vakalarla, akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde, ürolitiazis saptanan bütün çocuklarda nadir görülen bu hastalığın araştırılması

gerektiğini, erken tanı ve erken yapılan karaciğer transplantasyonu ile böbrek yetmezliği gibi önemli komplikasyonları önleme şansı olabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Barrat TM, Danpure CJ. Hyperoxaluria. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Baltimore, Lipincott Williams&Wilkins 1999;609-619.
2. Watts RWW. Primary hyperoxaluria. *Urol Int* 1997;59:203-213.
3. Danpure CJ, Rumsby G. Enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1: consequences for clinical management. In: Khan SR, ed. *Calcium oxalate in biological systems*, Boca Rotan: CRC Press, 1995:189-205.
4. Cochat P, Gaulier JM, Koch Naguira PC, Feber J, Jamieson NV, Rolland MO, Divry P, Bozon D, Dubourg L. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 2);S75-S80.
5. Scheinman II. Primary hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:340-351.
6. Cochat P, Paulo C, Noguiera K, Ayman M, Jamieson NV, Schienman JI, Rolland MO. Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical, and economics issues. *J Pediatr* 1999;135:746-750.
7. Öner A, Demircin G, Tmaztepe K, Bülbül M, Tezic T. Fatal outcome of infantile oxalosis: case reports from three families and a review of literature. *Turk J Pediatr* 1998;40:237-243.
8. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999;5:2533-2547.
9. Desmond P, Hennessy O. Skeletal abnormalities in primary oxalosis. *Australasian Radiol* 1993;37:83-85.
10. Elmstahl B, Rausing A. A case of hyperoxaluria, radiological aspects. *Acta Radiol* 1997;38:1031-1034.
11. Frishberg Y, Feinstein S, Rinat C, Drukker A. Hypothyroidism in primary hyperoxaluria type 1. *J Pediatr* 2000; 136:255-257.
12. Julian BA, Faugere MC, Malluche HH. Oxalosis in bone causing a radiographical mimicry of renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1987;9:436-440.
13. Schnitzler CM, Kok JA, Jacobs DW. Skeletal manifestations of primary oxalosis. *Pediatr Nephrol* 1991;5: 193-199.
14. Cochat P, Basmaison O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child* 2000;82:470-473.
15. Latta K, Brodehl J. Primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr* 1991;149:518-522.