

ДЕНТОВА БОЛЕСТ

Снежана ПАВИЋЕВИЋ¹, Радован БОГДАНОВИЋ², *Michael LUDWIG*³, Мира САМАРЦИЋ¹

¹Институт за болести дјече, Подгорица, Црна Гора;

²Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”, Београд;

³*Department of Clinical Biochemistry, University of Bonn, Bonn, Germany*

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Дентова болест је рецесивна тубулопатија везана за X-хромозом и изазвана мутацијом гена *CLCN5*. Основне одлике Дентове болести су нискомолекуларна протеинурија, хиперкалциурија, нефрокалциноза и прогресивна болест бубрега. **Приказ болесника** Приказани болесник је седмогодишњи дечак који је упућен на испитивање због ниског раста, а рутинским ултразвучним прегледом бубрега је нађена нефрокалциноза. Анамнестички подаци не говоре о периодима макрохематурије, полиурији, едемима и хипертензији. Нема података о хроничној болести бубрега у породици. Током испитивања откривени су протеинурија (1,8 g/24 h), повећана уринарна екскреција бета-2 микроглобулина, микроскопска хематурија, хиперкалциурија (8-10 mg/kg телесне тежине), нефрокалциноза, хипофосфатемија и снижена тубуларна реапсорпција фосфата (65%). Утврђене су нормалне вредности хормона раста, паратхормона и хормона штитасте жлезде. Осим хиперкалциурије, која је забележена код мајке дечака, налази осталих анализа код чланова породице су били нормални. Коначна дијагноза постављена је генском анализом, која је открила *S244L* супституцију на *CLCN5*. Носилац мутације је мајка, која има нормалан фенотип.

Закључак Коначна дијагноза Дентове болести није могућа без доказа о генској мутацији која доводи до губитка функције хлорног канала бубрега. Због могућности развоја прогресивног оштећења бубрега код ових болесника, веома су значајни правовремено лечење и праћење функције бубрега.

Кључне речи: Дентова болест; ген *CLCN5*; нискомолекуларна протеинурија; хиперкалциурија

УВОД

Дентова болест је рецесивна тубулопатија везана за X-хромозом и изазвана мутацијом гена *CLCN5*. Одликује се нискомолекуларном протеинуријом, хиперкалциуријом, нефрокалцинозом, односно нефролитијазом и инсуфицијенцијом бубрега [1, 2].

CLCN5 је кодирајући ген за хлорни канал *ClC-5*, који припада породици тзв. волтажно-зависних хлоридних канала. *CLCN5* се налази на *Xp11.12*, где кодира след 746 аминокиселина, са 12-13 трансмембранских домена [3, 4]. Досад је откривено више од 80 мутација *CLCN5* које доводе до губитка хлорног канала или слабљења његове функције. Најчешће су: нонсенс, мисенс, *splice site*, инсерционе и делеционе мутације [1, 5-7].

У бубрезима хлорни канал је преобладајуће експримиран у проксималним тубулима, интеркаларним ћелијама и дисталним нефронима. У проксималним тубулима *ClC-5* је углавном лоциран у унутарћелијским субапикалним ендозоима, укљученим у процес ендоцитотичне реапсорпције нискомолекуларних протеина, пристиглих гломеруларном филтрацијом. Хлорни канал овде учествује у процесима ендозомне ацидификације, путем стварања позитивног трансмембранског градијента помоћу протонске аденозинтрифосфатазе. Оштећење хлорног канала прекида пут деградације протеина, што као последицу има нискомолекуларну протеинурију, сталну одлику Дентове болести [4, 8]. Механизам настајања хиперкалциурије, друге одлике Дентове болести, још увек није довољно познат. Могуће је да је реч о поремеће-

ној регулацији стварања 1,25-дехидрохидроксиовитамина Д у митохондријама ћелија проксималних тубула [9].

У Дентовој болести, тзв. синдрому сличном Фанконијевом (*Fankoni-like syndrome*), могу се јавити и хипераминоацидурија, гликозурија, поремећај ацидификације, ренални губитак фосфора и калијума [10, 11].

Клиничке одлике Дентове болести у различитим етничким групама јављају се и у другим, раније описаним нефропатијама. Сличне фенотипске ненормалности имају X-везани рецесивни хипофосфатемијски рахитис (*XLRH*), X-везана рецесивна нефролитијаза (*XRN*) и фамилијарна идиопатска нискомолекуларна протеинурија јапанских болесника (*JILMWP*), најчешће називана „Дентова јапанска болест”. Сада се све ове болести сматрају фенотипским варијантама једног посебног ентитета, названог Дентова болест [1, 6].

Досадашњи подаци не говоре о јасној генотипско-фенотипској корелацији у Дентовој болести. Различите мутације у вези су с различитим клиничким фенотипом, који варира од класичне Дентове болести до благих уринарних поремећаја, не само код нерођачких болесника, него и унутар исте породице. Осим тога, код различитих група болесника доказана је и генетска хетерогеност, тако да постоје болесници с типичним одликама ове болести код којих није доказана мутација гена *CLCN5* [1, 12, 13].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Седмогодишњи дечак упућен је на ендокринолошко испитивање због ниског раста (ТВ<р3). Дечак је

рођен из друге жељене, уредне, контролисане трудноће. На рођењу је био тежак 3950 g и дугачак 57 cm. Његов психомоторни развој је био нормалан. Осим ретких инфекција дисајних органа, других болести није било. Родитељи су код дечака примећивали спорији раст у висину, али нису тражили савет лекара. Подаци из личне анамнезе нису говорили о уринарним инфекцијама, периодима макрохематурије и полиурији. Родитељи су били нормалне висине и здрави. Старији брат је такође био здрав и нормалне висине за узраст.

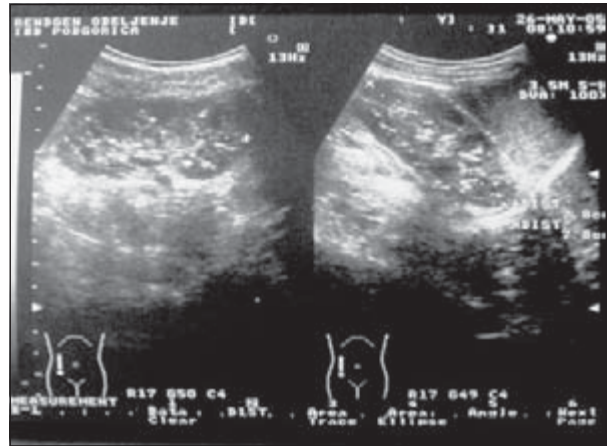
Током ендокринолошког прегледа утврђене су телесна висина од 113 cm (< $p3$) и телесна маса од 22 kg (+16%). Клинички преглед је, осим кратког врата, готског непца и кариозних зуба, био нормалан. Није било знакова рахитиса. Измерени крвни притисак је био 90/60 mm Hg. Крвна слика и биохемијски статус били су нормални. Забележене су нормалне вредности хормона раста, паратхормона (PTH), тријодтиронина (T3), тироксина (T4) и тиреостимулишућег хормона (TSH). На радиограму шаке уочена је коштана зрелост која је одговарала детету узраста од четири године и четири месеца. Због патолошког рутинског налаза урина и нефрокалцинозе, забележеног током ултразвучног прегледа бубрега, болесник је упућен код нефролога.

Током нефролошког испитивања установљене су нормалне вредности: урее, креатинина, холестерола, протеина, албумина, трансминаза, креатин-фосфокиназа (CPK), лактат-дехидрогеназа (LDH), мокраћне киселине, алкалне фосфатазе (AF), натријума (Na), калијума (K), магнезијума (Mg) и ацидобазног статуса. Урикозурија је такође била нормална, а Брандова реакција негативна. Утврђени су и патолошки налази следећих параметара: хипофосфатемија (0,74 mmol/l), снижена тубуларна реасорпција фосфата (ТПП; 65%); у рутинском налазу урина – беланчевине позитивне (++) , хемоглобин у трагу, у седименту 5-6 бледих еритроцита; протеинурија је била 1,9 g/24 h (виша), уринарна екскреција бета-2 микроглобулина је била повећана (98890 ug/l), нађена је и хиперкалциурија (7,9 Ca/kg телесне тежине). Ултразвучни преглед бубрега показао је нефрокалцинозу (Слика 1).

Испитивања су обављена и код чланова породице оболелог дечака. Рутински налаз урина је код родитеља и брата дечака био нормалан, а ултразвучни преглед бубрега није показао нефрокалцинозу. Једини патолошки налаз код мајке била је хиперкалциурија, док нискомолекуларна протеинурија није забележена.

Генска анализа урађена је после годину дана надгледања болесника у Клиничкој биохемијској лабораторији Универзитета у Бону, у Немачкој. Резултат мутационе анализе показао је S244L супституцију на гену CLCN5. Носилац S244L супституције је била мајка, која је имала нормалан фенотип.

По дијагностиковању тубулопатије започето је лечење хидрохлортиазидом. Хиперкалциурија се није



СЛИКА 1. Ултразвучни налаз бубрега јасно показује нефрокалцинозу.

FIGURE 1. Ultrasound findings clearly show nephrocalcinosis.

смањила, вредности Ca су биле 6-10 mg/kg TT (нормална вредност је до 4 mg/kg TT). Дечак у примао и фосфатни пуфер, алфа-D3, К-цитрат и Mg. Због ниског раста, у лечење је уведен и хормон раста. Током осам месеци дечак је порастао у висину 6 cm. Протеинурија је била 2,8 g/24 h. Општа функција бубрега је била нормална (Ccr 96 ml/min/1,73 m²).

ДИСКУСИЈА

Дентова болест је релативно редак синдром, назван још и „синдром сличан Фанконијевој”. Јасан и увек присутан поремећај рада бубрега у свим описима овог обољења јесте нискомолекуларна протеинурија. Нефрокалциноза и нефролитијаза код особа оболелих од ове болести јављају се много чешће него код осталих облика Фанконијевог синдрома [1, 2]. Оба поменута поремећаја бубрега дијагностикована су и код приказаног болесника.

Мутациона анализа приказаног болесника показала је S244L супституцију на гену CLCN5. Генске анализе су у досадашњим испитивањима показале да је најчешћи разлог оштећења бубрега мутација CLCN5, гена који кодира тзв. волтажно-зависни хлоридни канал и хлорид-протон измењивач (CIC-5) [14]. Описане клиничке одлике које се јављају у детињству и раном одраслом добу, а везане су за мутацију CLCN5, спојене су у синдрому који је назван Дентова болест 1 [1].

У досадашњим испитивањима код болесника с мутацијом гена CLCN5, нискомолекуларна протеинурија је била сталан поремећај бубрега. Механизам њеног настајања, везан за поремећен процес ендозомне ацидификације и последични прекид деградације протеина, већ је познат [4, 8].

Хиперкалциурија је друга одлика Дентове болести. У светским истраживањима откривена је код 71% европских, 94,4% северноамеричких и 74,4% јапанских болесника са Дентовом болешћу [15]. Још, међутим, не постоји јасно објашњење за механизам њеног

настанка. У експериментима је забележено да код нефропатија удружених с оштећењем *CIC-5* последични селективни губитак мегалина, значајног „носача” у процесу ендоцитозе, води ка обилном губитку нискомолекуларне протеинурије, укључујући паратхормон и протеин који везује витамин Д. За поремећену регулацију апсорпције *Ca* у проксималним тубулама такође је одговоран губитак мегалина, који везује и јон *Ca*. Осим тога, *CIC-5* је експримиран и у дебелом усходном краку Хенлеове петље, значајном месту реасорпције *Ca* [4]. Хиперкалциурија може бити секундаран феномен, настао због равнотеже између губитка 25-хидроксивитамина Д (са везујућим протеинима) и повећане синтезе 1,25-дихидроксивитамина Д (преко повећаног ослобађања луминалног паратхормона) [9].

Нефрокалциноза, односно нефролитијаза, као трајна одлика Дентове болести, установљена је код 77% свих болесника и последица је хиперкалциурије. Чешћа је код европских и северноамеричких болесника са Дентовом болешћу, него код болесника у Јапану [15].

Смањење гломеруларне филтрације и хронична слабост бубрега нису дијагностиковане код свих болесника са Дентовом болешћу. У светским истраживањима ренална дисфункција је утврђена код 55% европских и северноамеричких, односно 7% јапанских болесника са Дентовом болешћу [15]. Међутим, напредовање болести бубрега ка терминалном стадијуму, између треће и пете деценије живота, забележено је код 30-80% болесника [3, 16].

Смањење тубулске реасорпције фосфата не испољава се код свих болесника. Код већине деце уринарна ацидификација је нормална, што упућује на секундарно оштећење код старих особа. Поремећај уринарне ацидификације вероватно је у вези с трајањем и тежином реналне калцификације. Рахитис, који се дијагностикује код неких болесника, повољно реагује на фармаколошке дозе витамина Д [1].

Код једног болесника са Дентовом болешћу уочени су особине Бартеровог (*Bartter*) синдрома, хипокалијемичка метаболичка алкалоза и хиперренинемијски хипералдостеронизам [11].

Осим мутације гена *CLCN5*, која је описана и код приказаног болесника, генске анализе код болесника са симптомима Дентове болести откриле су и друге поремећаје. Тако су у код болесника са фенотипом Дентове болести откривене мутације у гену *OCRL1*, локализованом на *Xq25*, које су одговорне за Лоуов (*Lowe*) синдром. Дентова болест изазвана мутацијом овог гена данас се описује као Дентова болест 2. Клиничке одлике ове болести сличне су симптомима у Лоуовом синдрому, осим катаракте и метаболичке ацидозе, које се не јављају у Дентовој болести. Да би се објаснило непостојање мутација код једног броја болесника са фенотипом сличном у Дентовој болести, осим *CLCN5/OCRLN1*, испитивани су и други гени [17, 18].

Код носилаца мутације женског пола обично се не испољавају симптоми обољења, често се јавља нискомолекуларна протеинурија, а ређе хиперкалциурија [19, 20]. Код мајке приказаног болесника једини симптом била је хиперкалциурија.

Дентова болест је наследна тубулопатија изазвана мутацијом гена *CLCN5*. Клиничке одлике у виду тријаса симптома – нискомолекуларна протеинурија, хиперкалциурија и нефрокалциноза – бележе се код већине болесника. Коначна дијагноза није могућа без доказа о генској мутацији која је довела до губитка функције хлорног канала бубрега. Прогресивно ренално оштећење, као једна од одлика Дентове болести, јавља се код значајног броја болесника. Због тога је веома важно правовремено применити одговарајућу терапију (тиазиди, *ACE*-инхибитор, фосфатни пуфер), те даље надгледати болесника.

ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig M, Utsch B, Monnens LA. Recent advances in understanding the clinical and genetic heterogeneity of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2708-17.
- Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease: a familial proximal renal tubular syndrome with low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 1994; 87:473-93.
- Lloyd SE, Gunther W, Pearce SHS, et al. Characterisation of renal chloride channel, *CLCN5*, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (kidney stones) disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1233-9.
- Devuyst O, Christie PT, Courtoy PJ, Beauwens R, Thakker RV. Intra-renal and subcellular distribution of the human chloride channel, *CLC-5*, reveals a pathophysiological basis for Dent's disease. *Hum Mol Genet* 1999; 8:247-57.
- Igarashi T, Günther W, Sekine T, et al. Functional characterization of renal chloride channel, *CLCN5*, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int* 1998; 54:1850-6.
- Igarashi T, Inatomi J, Ohara T, Kuwahara T, Shimadzu M, Thakker RV. Clinical and genetic studies of *CLCN5* mutations in Japanese families with Dent's disease. *Kidney Int* 2000; 58:520-7.
- Yamamoto K, Cox JPD, Friedrich T, et al. Characterization of renal chloride channel (*CLCN5*) mutations in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1460-8.
- Piwon N, Günther W, Schwake M. *CLC-5* Cl⁻-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000; 408:369-73.
- Gunther W, Piwon N, Jentsch TJ. The *CIC-5* chloride channel knock-out mouse-an animal model for Dent's disease. *Pflugers Arch* 2003; 445:456-62.
- Hoopes RR Jr, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2000; 65:1615-20.
- Besbas N, Ozaltin F, Jeck N, Seyberth H, Ludwig M. *CLCN5* mutation (R347X) associated with hypokalaemic metabolic alkalosis in a Turkish child: an unusual presentation of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1476-9.
- Scheinman SJ, Cox JPD, Lloyd SE. Isolated hypercalciuria with mutation in *CLCN5*: relevance to idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 2000; 57:232-9.
- Ludwig M, Waldegger S, Nuutinen M, et al. Four additional *CLCN5* exons encode a widely expressed novel long *CLC-5* isoform but fail to explain Dent's phenotype in patients without mutations in the short variant. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:176-84.
- Scheel O, Zdebek AA, Lourdel S, Jentsch TJ. Voltage-dependent electrogenic chloride/proton exchange by endosomal *CLC* proteins. *Nature* 2005; 436:424-7.
- Ludwig M, Utsch B, Balluch B, Fründ S, Kuwertz-Bröking E, Bökenkamp A. Hypercalciuria in patients with *CLCN5* mutations. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1241-50.

16. Neild GH, Thakker RV, Unwin RJ, Wrong OM. Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2284-5.
17. Sekine T, Nozu K, Iyengar R, et al. OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:975-80.
18. Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet* 2005; 76:260-7.
19. Reinhart SC, Norden AG, Lapsley M, Thakker RV, Pang J, Moses A. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1451-61.
20. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53:3-17.

DENT DISEASE

Snežana PAVIĆEVIĆ¹, Radovan BOGDANOVIĆ², Michael LUDWIG³, Mira SAMARDŽIĆ¹

¹Institute for Sick Children, Podgorica, Montenegro; ²Institute for Mother and Child Health Care of Serbia, Belgrade;

³Department of Clinical Biochemistry, University of Bonn; Germany

INTRODUCTION Dent disease is X-linked recessive proximal tubulopathy, due to mutations in the CLCN5 gene. It is characterized by low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis and progressive renal failure.

CASE OUTLINE A seven-year-old boy was referred after endocrinological examination where abdominal ultrasound showed nephrocalcinosis. There were anamnestic data neither of oedema, macrohaematuria, nor polyuria or hypertension. There were also no data of chronic renal failure in the family. We determined: proteinuria (1.8 g/day), elevated urinary excretion of Beta 2 microglobulin, microscopic haematuria, hypercalciuria (8-10 mg/kg/day), nephrocalcinosis, decreased tubular reabsorption phosphate (65%). Values of growth hormone, parathormone on thyroid hormone were normal. Except hypercalciuria, which was registered in the patient's mother, all other analyses performed in family members were between reference values. Diagnosis was

finalized by mutation analysis, which showed S244L substitution on CNCL5. Mutation carrier was mother with normal phenotype.

CONCLUSION Dent disease is rare X-linked nephrocalcinosis. Definitive diagnosis of this proximal tubulopathy which leads to progressive renal damage is not possible without evidence of gene mutation in renal chlorine channel.

Key words: Dent disease; CLCN5; low molecular proteinuria; hypercalciuria

Snežana PAVIĆEVIĆ
Ljubljanska bb, 81000 Podgorica
Crna Gora
Tel.: +382 81 412 712
E-mail: snezanasrdjan@cg.yu