



HIPERKALCEMIA W PRZEBIEGU DŁUGOTRWAŁEGO LECZENIA LITEM

Hypercalcaemia in the course of long-term lithium
therapy



Anna Bieda, Gabriela Witas, Ksymena Leśniak, Stanisław Niemczyk

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii, Polska

Streszczenie: Sole litu są powszechnie stosowanym stabilizatorem nastroju o wąskim zakresie terapeutycznym. Jego przekroczenie oraz długotrwała terapia obarczone są ryzykiem wystąpienia ostrych i przewlekłych powikłań ze strony układów: sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowego oraz dokrewnego. Do najczęstszych zaliczana jest hiperkalcemia mogąca stanowić niezależną przyczynę objawów układowych. Omówiono przypadek 66-letniej chorej długotrwanie stosującej lit z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, u której wystąpiły objawy neuropsychiatryczne z towarzyszącymi wykładnikami ostrego uszkodzenia nerek. W toku diagnostyki stwierdzono hiperkalcemię oraz przedawkowanie litu. Dodatkowo pacjentka prezentowała liczne zaburzenia mogące wynikać z ostrego zatrucia litem, ale także toksyczności przewlekłej w tym: niedoczynność tarczycy, bradykardię, zespół parkinsonowski. Po odstawieniu litu i zastosowaniu leczenia zachowawczego hiperkalcemii oraz ostrego uszkodzenia nerek uzyskano znaczną poprawę kliniczną. Natomiast parametry nerkowe oraz stężenie wapnia w surowicy krwi powróciły do normy dopiero po upływie sześciu miesięcy od wypisu ze szpitala. Celem pracy było nakreślenie profilu możliwych działań niepożądanych leczenia litem, które składają się na złożony obraz kliniczny. Przedstawiono postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w hiperkalcemii i zatruciu litem oraz sposoby zapobiegania ich wystąpieniu.

Abstract: Lithium salts are a commonly used mood stabiliser with a narrow therapeutic index. Changes in dosage and long-term treatment bring the risk of acute and chronic complications from the cardiovascular, gastrointestinal, urinary and endocrine systems. One of the most frequently occurring complication is hypercalcaemia, which can be an independent cause of systemic signs.

The article analyses the case of a 66-year-old long-term lithium user with bipolar affective disorder, who presented with neuropsychiatric symptoms and accompanying markers of acute kidney injury. In the course of diagnosis, hypercalcaemia and lithium overdose were identified. In addition, the patient presented with multiple disorders that might have resulted from acute lithium intoxication as well as chronic toxicity, including: hypothyroidism, bradycardia, and parkinsonian syndrome. After lithium withdrawal and conservative treatment of hypercalcaemia and acute kidney injury, significant clinical improvement was achieved, while renal parameters and serum calcium levels did not return to normal until six months after hospital discharge.

The paper aims at outlining the profile of possible adverse effects of lithium treatment, which create a complex clinical picture. It presents diagnostic and therapeutic management in hypercalcaemia and lithium intoxication, as well as methods of preventing their occurrence.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, ostre uszkodzenie nerek, hiperkalcemia, zatrucie litem, węglan litu.

Keywords: bipolar disease, acute kidney injury, hypercalcaemia, lithium intoxication, lithium carbonate.

DOI 10.53301/lw/159959

Praca wpłynęła do Redakcji: 01.12.2022

Zaakceptowano do druku: 27.01.2023

Autor do korespondencji:

Anna Bieda
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut
Badawczy, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii
i Dializoterapii, Warszawa
e-mail: anbied@poczta.onet.pl
tel: 511 139 607

Wstęp

Sole litu są jednym z najdłużej stosowanych stabilizatorów nastroju, bowiem ich skuteczność w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) wykazano

już w latach 60. XX wieku [1, 2]. Mimo wprowadzenia nowych leków normotymicznych, sole litu stanowią podstawową i najskuteczniejszą długotrwałą profilaktykę ChAD [3].

Lit jest lekiem o wąskim zakresie terapeutycznym. Leczenie wymaga kontroli stężenia leku w surowicy krwi oraz uwzględnienia takich czynników jak: wiek, przyjmowane leki czy zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [3, 4]. Zarówno przekroczenie dozwolonego stężenia litu w surowicy krwi, jak też długotrwała terapia litem mogą prowadzić do ostrych i przewlekłych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, moczowego, wewnątrzwydzielniczego i nerwowego [5-7]. Jednym z najczęstszych powikłań jest hiperkalcemia (3-30%), która może powodować ostre uszkodzenie nerek [5, 8].

Celem pracy było przedstawienie przypadku zatrucia litem jako rzadkiej przyczyny hiperkalcemii.

Opis przypadku

Chora w wieku 66 lat leczona lewotyroksyną z powodu niedoczynności tarczycy, dodatkowo preparatem litu i mianseryną z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej, w trakcie suplementacji witaminy D w dawce 4000 j.m./dobę - zgłosiła się na początku maja 2022 r. do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) z powodu występujących od około dwóch tygodni zaburzeń świadomości oraz nieprawidłowych wartości parametrów nerkowych. Na podstawie wywiadu klinicznego ustalono, że chora z powodu wystąpienia zaburzeń mowy oraz chodu zgłosiła się do neurologa, który wysunął podejrzenie choroby Parkinsona i zalecił następujące leki: biperyden, propranolol. Leczenie to nie przyniosło efektu, co więcej, tuż przed zgłoszeniem się do szpitala nasiliły się zaburzenia równowagi. Chora upadła, doznając urazu głowy. W badaniach laboratoryjnych wykonanych ambulatoryjnie z odchyłań stwierdzono podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi, które wynosiło 4,5 mg/dl.

W SOR wykonano badania laboratoryjne (wyniki w Tabeli 1). Szczególną uwagę zwracały podwyższone stężenia kreatyniny 5,1 mg/dl, mocznika 145 mg/dl, wapnia zjonizowanego 1,85 mmol/l oraz obniżony, oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej 9 ml/min/1,73 m². Oznaczone stężenie litu 2,0 mmol/l przekraczało zakres terapeutyczny. Celem wykluczenia zmian pourazowych w układzie nerwowym wykonano badanie tomografii komputerowej głowy, które nie uwidocznilo świeżych zmian niedokrwiennych, cech krwawienia wewnątrzczaszkowego lub widocznych szczelin złamania kości czaszki. Ze względu na nieprawidłowe wyniki wskaźników czynności nerek wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, w którym z odchyłań opisano jedynie złóg wielkości 21 x 25 mm w pęcherzyku żółciowym.

W związku z objawami zgłaszanymi przez chorą poproszono o konsultację neurologa, który stwierdził u pacjentki cechy zespołu pozapiramidowego wymagające dalszej diagnostyki w trybie ambulatoryjnym.

Wobec stwierdzenia w badaniach laboratoryjnych cech ostrego uszkodzenia nerek i hiperkalcemii, chorą przyjęto w trybie pilnym do Kliniki Nefrologii. Przy przyjęciu chora zgłaszała: osłabienie, senność, trudności w artykulacji i chodzie, bóle oraz kurcze mięśni, biegunkę, niechęć do przyjmowania płynów i pokarmu.

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu do szpitala.

Parametr	Wynik	Norma
Kreatynina	5,1 mg/dl	0,45 - 1,10 mg/dl
Mocznik	145 mg/dl	15 - 43 mg/dl
eGFR *	9 ml/min/1,73 m ²	>90ml/min/1,73 m ²
Hemoglobina	10,8 g/dl	12,0 - 15,1 g/dl
Leukocyty	16,08 tyś/ul	4,4 - 9,64 tys/ul
Limfocyty	11,0 %	18,9 - 47,1 %
Neutrofile	79,1 %	39,2 - 71,5 %
Czas częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT)	21,5 sek	23,0 - 35,0 sek
Wapń zjonizowany	1,85 mmol/l	1,19 - 1,33 mmol/l
Lit	2,0 mmol/l	0,6 - 1,2 mmol/l
Sód	136 mmol/l	136 - 145 mmol/l
Potas	4,7 mmol/l	3,5 - 5,1 mmol/l
pH krwi żyłnej	7,383	7,350 - 7,450

* oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate)

W badaniu przedmiotowym z odchyłań stwierdzono drżenie całego ciała, niewyraźną mowę oraz spowolniony chód. Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie zatrucia litem. W badaniach wykonanych podczas hospitalizacji potwierdzono hiperkalcemię ze stężeniem wapnia całkowitego w surowicy krwi 12,6 mg/dl. Dodatkowo wykryto podwyższone stężenie fosforanów nieorganicznych 4,6 mg/dl oraz obniżone stężenie wolnej trójiodotyroniny 2,58 pmol/l. Stężenia parathormonu, tyreotropiny oraz wolnej tyroksyny były prawidłowe. Szczegółowe wyniki badań wykonanych podczas hospitalizacji przedstawiono w Tabeli 2. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono z odchyłań: niski ciężar właściwy 1,009 g/l (N: 1,016 - 1,035 g/l) oraz leukocyturię, bez cech zakażenia układu moczowego.

Tabela 2. Stężenie wybranych hormonów oraz elektrolitów w surowicy krwi.

Parametr	Wynik	Norma
Wapń całkowity	12,6 mg/dl	8,6-10,2 mg/dl
Fosforany nieorganiczne	4,6 mg/dl	2,6-4,5 mg/dl
Parathormon (PTH)	22,5 pg/ml	15-65 pg/ml
Tyreotropina (TSH)	0,624 uIU/ml	0,27-4,2 uIU/ml
Wolna tyroksyna (FT4)	16,98 pmol/l	12-22 pmol/l
Wolna trójiodotyronina (FT3)	2,58 pmol/l	3,2-6,9 pmol/l

W celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej hiperkalcemii wykonano proteinogram, który nie wykazał nieprawidłowości. W radiogramie klatki piersiowej opisano cień drobnoguzkowy długości około 3 milimetrów położony obwodowo w polu górnym płuca prawego w rzucie tylnego odcinka żebra piątego. Poza tym nie stwierdzono nieprawidłowości.

Pacjentka wykazywała tendencję do bradykardii, szczególnie w nocy, z tego powodu rozszerzono diagnostykę o badanie holter ekg, w którym opisano bradykardię zatokową bez pauz. Wykonano także echokardiografię serca, która nie wykazała istotnych nieprawidłowości. Z powodu biegunki pobrano wymaz z odbytu. Nie wyhodowano jednak patogenów, które mogłyby wpływać na stan kliniczny chorej.

Po przeanalizowaniu wyników wszystkich badań diagnostycznych rozpoznano ostre uszkodzenie nerek w przebiegu hiperkalcemii u chorej zatrutej litem. Odstawiono preparaty litu i witaminę D oraz zastosowano leczenie zachowawcze ostrego uszkodzenia nerek z kontrolą bilansu płynowego ustroju. W wyniku tego leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego chorej, stopniowe ustępowanie objawów ze strony układu nerwowego oraz poprawę funkcji nerek. W dniu wypisu stężenie kreatyniny w surowicy krwi wynosiło 1,6 mg/dl, wapnia całkowitego 10,7 mg/dl. Celem stabilizacji nastroju włączono po konsultacji psychiatrycznej walproinian sodu z kwasem walproinowym oraz mianserynę. Hospitalizacja przebiegła bez powikłań. Pacjentkę wypisano do dalszej opieki psychiatrycznej i neurologicznej w trybie ambulatoryjnym. Po około 6 miesiącach od wypisu ze szpitala stężenie wapnia oraz kreatyniny w surowicy krwi wróciły do normy. Chora czuje się dobrze i jest w wyrównanym nastroju.

Omówienie

W prezentowanym przypadku pierwsze objawy neurologiczne u pacjentki najprawdopodobniej były powikłaniem przewlekłej neurotoksyczności litu. Następnie dołączyły kolejne czynniki sprzyjające kumulacji litu, takie jak: włączenie propranololu zmniejszającego klirens litu oraz postępujące odwodnienie, co łącznie doprowadziło do osiągnięcia toksycznego stężenia litu w surowicy i wywołanej nim hiperkalcemii. Rozpoznane u chorej ostre uszkodzenie nerek w przebiegu hiperkalcemii indukowało dalszą kumulację litu, prowadząc do narastania objawów zatrucia litem. Trudność diagnostyczną stanowiły objawy neurologiczne oraz uszkodzenie nerek, mogące wynikać zarówno z przewlekłego leczenia litem, ostrego zatrucia litem oraz hiperkalcemii.

Objawami neurologicznymi typowymi dla umiarkowanego lub ciężkiego zatrucia litem są: zaburzenia świadomości, zaburzenia chodu, faskykulacje mięśni oraz zaburzenia pozapiramidowe. Objawy te występują, gdy stężenie leku w surowicy krwi przekracza 1,6 mmol/l [9]. Z kolei w przebiegu przewlekłej terapii litem występuje zespół nieodwracalnej neurotoksyczności spowodowanej litem (SILENT, *Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity*). U pacjentów leczonych przewlekłe litem zespół SILENT może występować już przy stężeniach terapeutycznych litu w surowicy krwi [5, 10]. Typowe dla tego zespołu są: przetrwałe zaburzenia mózdkowe, objawy pozapiramidowe, dysfunkcja pnia mózgu oraz otępienie z towarzyszącymi zaburzeniami psychoorganicznymi o różnym nasileniu. Kryterium różnicującym ostre zatrucie litem i SILENT jest długotrwałość utrzymywania się objawów neurologicznych mimo zakończenia terapii litem i normalizacji stężenia litu w surowicy krwi [10, 11].

Aczkolwiek wszystkie objawy neurologiczne stwierdzone u pacjentki mogłyby odpowiadać obrazowi zespołu SILENT, to jedynie objawy zespołu parkinsonowskiego nieustępujące w wyniku zastosowanego leczenia wskazują na ich potencjalny związek z tym zespołem. Natomiast pozostałe objawy neurologiczne wynikały najprawdopodobniej z ostrego zatrucia litem i towarzyszącej hiperkalcemii.

W przebiegu leczenia litem może dojść do hiperkalcemii w wyniku ostrego zatrucia litem bądź trwałych zmian w przytarczycach. Zaburzenia ostre są potencjalnie odwracalne i wynikają z aktywacji przez lit receptora wrażliwego na wapń w przytarczycach i nerkach, prowadzące do zaburzeń przypominających rodzinną hipokaliurię z hiperkalcemią. Natomiast u pacjentów przewlekłe leczonych litem najczęstszą przyczyną hiperkalcemii jest pierwotna nadczynność przytarczyc, która może wynikać z indukowanego przez lit rozrostu gruczołu lub ujawnienia istniejących wcześniej zaburzeń przytarczyc, takich jak subkliniczny gruczolak [12, 13]. W piśmiennictwie opisano przypadek pacjenta długotrwałe przyjmującego lit, u którego nawracała hiperkalcemia mimo utrzymywania się stężeń PTH w surowicy krwi w granicach normy [14].

W opisanym przypadku wartości stężeń PTH i fosforanów w surowicy krwi, brak choroby nerek w wywiadzie oraz ostre wystąpienie objawów przemawiają przeciwko długotrwałej terapii litem jako przyczynie hiperkalcemii. Wywiad kliniczny oraz stężenie litu w surowicy krwi wskazują na ostre zatrucie litem jako najbardziej prawdopodobną przyczynę hiperkalcemii u pacjentki.

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjenta leczonego litem należy wykluczyć choroby nowotworowe i ziarniniakowe, jak również działania niepożądane innych leków m.in.: diuretyków tiazydowych, aminofiliny, tamoksifenu, witamin A i D [15].

Uszkodzenie nerek w przebiegu leczenia litem może mieć charakter ostry lub być powikłaniem przewlekłego leczenia. Ostre uszkodzenie nerek w przebiegu leczenia litem może wynikać nie tylko z toksycznego działania samego litu przy przekroczeniu zakresu terapeutycznego, ale także z hiperkalcemii [16]. Nefrotoksyczne działanie litu podczas długotrwałej terapii prowadzi do przewlekłej choroby nerek w przebiegu przewlekłej nefropatii cewkowo-śródmiąższowej, przy czym progresja choroby oraz stopień zwłóknienia mięszu nerek mają wynikać z wielkości dawki leku oraz całkowitego okresu leczenia litem [17-19].

Monitorowanie stężenia litu oraz wapnia w surowicy krwi pacjenta są kluczowe dla zachowania bezpieczeństwa długotrwałej terapii litem. Drugim ważnym elementem jest kontrola wskaźników wydolności nerek w surowicy krwi, które według doniesień są niedostatecznie monitorowane podczas stosowania soli litu [16, 20]. W piśmiennictwie sugeruje się częste, co najmniej coroczne kontrole stężenia litu [21-23].

Leczenie w przypadku zatrucia litem powinno przebiegać dwutorowo i dotyczyć zarówno wyrównania zaburzeń elektrolitowych, jak i obniżenia stężenia litu w surowicy

krwi. Leczenie łagodnej hiperkalcemii może ograniczać się do odstawienia preparatów witaminy D i litu oraz nawodnienia z wyrównaniem zaburzeń elektrolitowych. W przypadku hiperkalcemii spowodowanej pierwotną nadczynnością przytarczyc, można osiągnąć adekwatną kontrolę poziomu wapnia, stosując cinacalcet lub zakwalifikować pacjenta do paratyroidektomi [24]. W przypadku znacznego przekroczenia zakresu terapeutycznego litu w surowicy krwi lub wystąpienia ciężkich objawów zatrucia litem, zwłaszcza u pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek, należy rozważyć leczenie nerkozastępcze zabiegami hemodializ [4]. W przypadku wystąpienia powikłań przewlekłego leczenia litem należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jego odstawienia i włączenia innego leku normotymicznego [5].

Punktem wyjścia prezentowanych przez pacjentkę objawów oraz wielochorobowości była choroba afektywna dwubiegunowa i lit zastosowany w jej leczeniu. Niedoczynność tarczycy, bradykardia, zespół parkinsonowski, a także hiperleukocytoza i zaburzenia zagęszczania moczu to charakterystyczne powikłania długotrwałej terapii litem [5, 21]. Na uwagę zasługuje także ograniczanie przyjmowania przez pacjentkę pokarmów i płynów. Choć objawy te mogły wynikać z hiperkalcemii, to niechęć do pokarmów i płynów może być także wiązana z przewlekłym leczeniem litem.

Podsumowanie

W pracy zwrócono uwagę na problemy diagnostyki i leczenia hiperkalcemii spowodowanej niedostatecznym kontrolowaniem leczenia preparatami litu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Piśmiennictwo

1. Hartigan GP. The Use of Lithium Salts in Affective Disorders. *Br J Psychiatry*, 1963; 109: 810–4
2. Baastrup PC. The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry*, 1964; 5 (6): 396–408
3. Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, et al. [The effect of long-term lithium treatment on kidney function]. *Psychiatr Pol*, 2012; 46 (4): 627–36
4. Oruch R, Elderbi MA, Khatatb HA, et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*, 2014; 740: 464–73
5. Haissaguerre M, Vantighem MC. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022
6. Demirtas L, Akbas EM, Degirmenci H, et al. Multisystemic Side Effects of an Indispensable Old Drug: A Case Report of Chronic Lithium Use (A Patient with Multiple Side Effects of Lithium). *Case Rep Med*, 2015
7. Shen HC, Li JY, Lo YK. Lithium intoxication-induced acute parkinsonism complicated with hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*, 2007; 16 (4): 231–3
8. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, et al. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg*, 2018; 42 (2): 415–24
9. Prince LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med*, 1994; 295: 1117–20
10. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible Lithium-Effectuated neurotoxicity. *Clin*

11. Neuropharmacol, 2005; 28 (1): 38–49
12. Sodhi S, Lee S, Spevetz A. "But the lithium level is normal!" SILENT Syndrome: A rare diagnosis of irreversible lithium toxicity to consider in cases of irreversible neurotoxicity. *Trauma Emerg Care*, 2016; 1 (3): 1000111
13. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*, 2009; 160 (2): 317–23
14. Mifsud S, Cilia K, Mifsud EL, Gruppetta M. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med (London, Engl)* 2005; 2020; 81 (11): 1–9
15. Dorflinger C, Fuller M. Lithium-induced hypercalcemia with normal parathyroid hormone: A case report. Vol. 9, *The mental health clinician*, 2019; p. 318–21
16. Tonon CR, Silva TAAL, Pereira FWL, et al. A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia. *Med Sci Monit [Internet]*. 2022; 28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016818575&from=export>
17. Twigt BA, Houweling BM, Vriens MR, et al. Hypercalcemia in patients with bipolar disorder treated with lithium: a cross-sectional study. *Int J bipolar Disord*, 2013; 1: 18
18. Rej S, Segal M, Low NCP, et al. The McGill Geriatric Lithium-Induced Diabetes Insipidus Clinical Study (McGLIDICS). *Can J Psychiatry*, 2014; 59 (6): 327–34
19. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11 (8): 1439–48
20. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*, 2003; 64 (2): 585–92
21. Bassilios N, Martel P, Godard V, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients--an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*, 2008; 23 (2): 562–5
22. Rybakowski J. Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020. *Psychiatr Pol*, 2020; 54 (6): 1047–66
23. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *J Affect Disord*, 2013; 146 (2): 151–7
24. Meehan AD, Humble MB, Yazarloo P, et al. The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units. *J Clin Psychopharmacol*, 2015; 35 (3): 279–85
25. Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*, 2011; 17 Suppl 1: 31–5



CHOROBA DENTA JAKO RZADKA PRZYCZYNA BIAŁKOMOCZU

Dent's disease as a rare cause of proteinuria



Wojciech Krzysztof Wasiak¹, Agnieszka Such-Gruchot², Adrian Filip², Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska²

1. *Studenckie Koło Naukowe Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*
2. *Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska*

Streszczenie: Choroba Denta należy do rzadkich, genetycznie uwarunkowanych tubulopatii związanych z mutacją na chromosomie X, która charakteryzuje się występowaniem białkomoczu drobnocząsteczkowego (low molecular weight proteinuria, LMWP), hiperkalciurii oraz przynajmniej jednego z poniższych objawów: nefrokalcynozy, kamicy, hematurii, hipofosfatemii lub niewydolności nerek. W początkowym okresie choroby jedynym objawem może być białkomocz. Przedstawiamy przypadek 5-letniego chłopca, przyjętego do kliniki z powodu białkomoczu stwierdzonego w badaniu kontrolnym po przebyciu infekcji górnych dróg oddechowych. Dalsza diagnostyka uwidoczniała również hiperkalciurię. Wywiad rodzinny obciążony zgonem krewnego matki w wieku 32 lat, prawdopodobnie z powodu niewydolności nerek oraz chorobami nerek u krewnych ze strony ojca. Z powodu utrzymującego się białkomoczu nerczycowego wykonano biopsję nerki, na podstawie której rozpoznano ogniskowe, segmentalne szklwienie kłębuszków (FSGS). Ze względu na zwiększoną zawartość w moczu białek o niskiej masie cząsteczkowej oraz hiperkalciurię - wykonano badanie genetyczne. Rozpoznano mutację de novo w genie CLCN5, potwierdzającą chorobę Denta. W leczeniu zastosowano inhibitor konwertazy angiotensyny i diuretyk tiazydowy. Powyższy przypadek potwierdza, że rzadkie występowanie choroby Denta rodzi trudności diagnostyczne u pacjentów z białkomoczem, jednak prawidłowa diagnostyka zawierająca ocenę białek o niskiej masie cząsteczkowej, ocenę kalciurii oraz badanie genetyczne pozwala uniknąć leczenia immunosupresyjnego, które jest w tej chorobie nieskuteczne i wiąże się z wystąpieniem obciążających działań niepożądanych.

Abstract: Dent's disease is a rare, genetically determined tubulopathy associated with a mutation on the X chromosome, characterized by the occurrence of low molecular weight proteinuria (LMWP), hypercalciuria, and at least one of the following symptoms: nephrocalcinosis, nephrolithiasis, hematuria, hypophosphatemia or renal failure. In the early stages of the disease, the only symptom may be proteinuria. We present a case of a 5-year-old boy admitted to the clinic due to proteinuria, which was detected during a follow-up examination after an upper-airways infection. Further diagnostics also showed signs of hypercalciuria. The family history revealed the death of the mother's relative at the age of 32, probably due to renal failure, and kidney diseases in relatives on the father's side. Due to persistent nephrotic-range proteinuria, a kidney biopsy was performed, which revealed focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Genetic testing was performed due to the increased presence of low-molecular-weight proteins and hypercalciuria in the urine, which confirmed a de novo mutation in the CLCN5 gene, indicating Dent's disease. Treatment included the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a thiazide diuretic. The above case confirms that the rare occurrence of Dent's disease presents diagnostic difficulties in patients with proteinuria. However, proper diagnosis, including the evaluation of low-molecular-weight proteins, calcium levels in urine, and genetic testing, can avoid immunosuppressive treatment, which is ineffective and associated with adverse side effects.

Słowa kluczowe: choroba Denta, białkomocz, hiperkalciuria, niskocząsteczkowy białkomocz (LMWP).

Keywords: Dent's disease, proteinuria, hypercalciuria, low molecular weight proteinuria (LMWP).

DOI 10.53301/lw/162996

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.03.2023

Zaakceptowano do druku: 04.04.2023

Autor do korespondencji:

Wojciech Krzysztof Wasiak

Studenckie Koło Naukowe Pediatrii i Nefrologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedra
i Klinika Pediatrii i Nefrologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego, Żwirki i Wigury 63A,
02-091 Warszawa

e-mail: wojtek.wasiak@gmail.com

Wstęp

Choroba Denta należy do rzadkich, genetycznie uwarunkowanych tubulopatii. U podłoża tego zaburzenia leży mutacja związana z chromosomem X prowadząca do wystąpienia objawów zespołu Fanconiego z nasiloną utratą białek o niskiej masie cząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*) [1]. Choroba rozwija się zazwyczaj u chłopców i może rozpocząć się we wczesnym dzieciństwie. U kobiet niekiedy występuje łagodny fenotyp choroby [2]. Rozpoznanie choroby Denta oparte jest na stwierdzeniu trzech objawów: LMVP (*low molecular weight proteinuria*), hiperkalciurii oraz jednego z następujących objawów: nefrokalcynozy, kamicy nerkowej, hematurii, hipofosfatemii lub niewydolności nerek [3, 4]. Choroba Denta dotychczas została opisana u około 250 rodzin na świecie [3].

Patomechanizm zaburzenia polega na dysfunkcji kanału chlorkowego CIC-5 zlokalizowanego w błonach komórkowych cewek proksymalnych, części grubej ramienia wstępującego pętli Henlego oraz w cewce zbiorczej [5]. Kanał ten współdziała z wakuolarną H⁺-ATP-azą (V-ATP) [6], która odpowiada za reabsorpcję albumin i białek LMW przez endosomy komórek cewek. Aktywacja V-ATP-azy w endosomach umożliwiającą transport białek, powoduje uwolnienie jonów wodorowych do wnętrza endosomu. Działanie kanału chlorkowego CIC-5 poprzez wymianę H⁺/Cl⁻ umożliwia usuwanie nadmiaru dodatknych ładunków z wnętrza endosomu i utrzymywanie produkcji V-ATP-azy. Mutacja genu CLCN5 blokuje działanie kanału CIC-5, co powoduje dysfunkcję komórek cewek proksymalnych i objawy zespołu Fanconiego. Choroba ma genetycznie zróżnicowany charakter. 50-60% pacjentów prezentuje mutację CLCN5 (*Dent Disease 1*), ok. 15% ma mutację OCRL1 (*Dent Disease 2, Lowe syndrome*), a pozostałe 25-35% nie ma żadnej z powyższych mutacji, ale ma prawdopodobnie defekt w innych genach [7-10]. Choroba Denta jako wrodzona choroba genetyczna nadal jest nieuleczalna. Jedynym możliwym działaniem jest leczenie objawowe, które skoncentrowane jest na terapii hiperkalciurii i zapobieganiu powstawania kamicy. Wykazano, że stosowanie tiazydów w dawkach podobnych do tych, używanych przy leczeniu hiperkalciurii idiopatycznej może częściowo obniżyć wydalanie wapnia w moczu [11-12]. Rokowanie jest dobre u większości pacjentów, choć przewlekła choroba nerek rozwija się między 30. a 50. rokiem życia u 30-80% mężczyzn [3].

Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek 5-letniego, dotychczas zdrowego chłopca, skierowanego do kliniki nefrologii z powodu białkomoczu stwierdzonego po raz pierwszy w badaniu po infekcji górnych dróg oddechowych. Chłopiec urodzony z C II, siłami natury, oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Wywiad rodzinny obciążony zgonem krewnego matki w wieku 32 lat, prawdopodobnie z powodu niewydolności nerek, a także choroby nerek u krewnych ze strony ojca. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono obniżoną w stosunku do wzrostu masę ciała (10c) przy wzroście utrzymującym się na poziomie 25c, próchnicę zębów. Nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego, czy obrzęków. Badania dodatkowe wykazały białkomocz nerczycowy 60-80 mg/kg/dobę, bez krwinkomoczu, obecność hiperkalciurii 7 mg/kg/dobę z pra-

widłowymi stężeniami: białka całkowitego w surowicy, albumin, cholesterolu, wapnia, a także fosforanów. Obserwowano natomiast obniżenie składowej C4 dopełniacza 11mg/dl [norma 16-47 mg/dl]. Obraz morfologii krwi obwodowej, wykładniki układu krzepnięcia, gazometrii, jonogramu, immunoglobulin, składowej C3 dopełniacza oraz stężenie witaminy D w surowicy krwi były prawidłowe. Badania przeciwciał w kierunku chorób układowych: ANA, ANCA, dsDNA były ujemne. W dalszej diagnostyce na podstawie testu Paka stwierdzono hiperkalciurię pochodzenia nerkowego, pozostałe wykładniki parametrów nerkowych utrzymywały się w granicach normy. Wykluczono również białkomocz ortostatyczny. W USG układu moczowego nie stwierdzono odchyłań.

Po około rocznej obserwacji białkomoczu, wahającego się w zakresach 40-60 mg/kg/dobę, wykonano biopsję nerki, w której stwierdzono obecność 6 zeszkliwiałych kłębuszków na 20 ocenianych, a także włóknienie zrębu, zanik cewek i nieobecność złogów w badaniu immunofluorescencyjnym. Biopsja nerki umożliwiła postawienie rozpoznania FSGS (ogniskowe, segmentalne szkliwienie kłębuszków). Z uwagi na obciążony wywiad rodzinny, zmienny charakter białkomoczu oraz zmiany w biopsji nerki, a także podejrzewając genetyczne podłożę schorzenia, do leczenia włączono inhibitor konwertazy angiotensyny.

Po około 2-letnim leczeniu objawowym białkomocz stopniowo nasilał się do wartości około 70 mg/kg/dobę. Jednocześnie utrzymywała się hiperkalciuria na poziomie 6,7 mg/kg/dobę bez innych odchyłań w badaniach dodatkowych. Ponadto od 7. roku życia u pacjenta stwierdzono obniżenie tempa wzrastania (3-10c), a w późniejszym okresie nawet < 3c, a także masy ciała (3-10c). Poszukując przyczyny choroby, wykonano badanie składu białek moczu, w którym stwierdzono znaczny podwyższony poziom alfa-1-mikroglobuliny, równy 123 mg/dl (norma < 20 mg/l). Obecność LMWP oraz hiperkalciurii pozwoliła na podejrzenie choroby Denta. Rozpoczęto leczenie hydrochlorotiazidem w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Rozpoznanie potwierdzono badaniem genetycznym, na podstawie którego stwierdzono mutację w genie CLCN5. Nieobecność mutacji u matki i siostr pozwoliła zidentyfikować mutację *de novo*.

Po 6 latach leczenia u chłopca rozpoznano somatotropinową niedoczynność przysadki mózgowej i rozpoczęto leczenie rhGH. Po 7 latach choroby w badaniu ultrasonograficznym nerek stwierdzono wczesne cechy nefrokalcynozy. Obecnie u 18-letniego pacjenta obserwujemy: białkomocz 95 mg/kg/dobę, bez krwinkomoczu, hiperkalciurię 13 mg/kg/dobę, prawidłowe wykładniki funkcji nerek: kreatynina 0,8 mg/dl (GFR 92 ml/min wg Schwartz), mocznik 23 mg/dl, prawidłowe stężenie Ca w surowicy. Masa ciała utrzymuje się na 3c, zwraca uwagę wysokość ciała, utrzymujący się pomiędzy 25-50 c. W badaniu densytometrii kręgosłupa lędźwiowego i całego kośćca wyniki poniżej zakresu szerokiej normy wiekowej. Rozwój intelektualny chłopca jest prawidłowy.

Dyskusja

Pierwszy opis dwóch chłopców z chorobą Denta pochodzi z 1964 r. [13] Od tego czasu, choć opisy

przypadków wraz z badaniami genetycznymi są dość liczne, nadal nie spotyka się biopsji nerki u pacjentów z mutacją CLCN5. Jedno z nielicznych badań pokazujące korelację między zmianami kłębuszkowymi a chorobą Denta wykazało, że wśród pacjentów z postawioną diagnozą choroby Denta, u których wykonano biopsję nerki (30), w 83,3% przypadków wykazano obecność zmian o typie FGGS (ogniskowe, globalne szklownie kłębuszków), natomiast FSGS u zaledwie 6,6% pacjentów [14]. Istotne jest również, że istnieją doniesienia o pacjentach zgłaszających się z izolowaną proteinurią, u których biopsja nerki wykazała zmiany o typie FSGS bądź FGGS (*focal global glomerulosclerosis*) [15]. Według doniesień Solanki i wsp. mutacja w genie CLCN5 może być bezpośrednio powiązana z wystąpieniem szklwienia kłębuszków u pacjentów z chorobą Denta, niezależnie od występowania hiperkalciurii czy kamicy nerkowej [16]. Dzieje się tak za sprawą uszkodzenia cewek oraz podocytów, w efekcie czego powstaje obraz histologiczny FSGS. U pacjentów z chorobą Denta oraz ze zmianami o typie FSGS nie obserwowano szybkiej progresji do niewydolności nerek [4, 17], jednak taką możliwość trzeba brać pod uwagę [18]. Zmiany o typie szklwienia kłębuszków są typowe w chorobie Denta, jednak do postawienia ostatecznej diagnozy wymagana jest korelacja zmian histologicznych z obrazem klinicznym, a zwłaszcza wystąpienie LMWP [19]. Wstępna diagnostyka w kierunku choroby Denta powinna być rozważana przede wszystkim u pacjentów obciążonych nefrologicznym wywiadem rodzinnym [15, 19]. Choroba Denta powinna być podejrzewana u młodych chłopców zgłaszających się z objawami albuminurii oraz LMWP [20], nawet jeżeli u pacjenta nie występuje hiperkalciuria [21].

Leczenie w chorobie Denta powinno być wdrożone dopiero po postawieniu ostatecznej diagnozy. Prawidłowa diagnoza chroni pacjentów przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, która jest zalecana w leczeniu FSGS, a jednocześnie nieskuteczna u pacjentów z chorobą Denta. Przypadek Kanneko i wsp. pokazał, że zastosowanie glikokortykosteroidów i cyklospiryryny A przez okres 12 miesięcy nie daje pozytywnych efektów terapeutycznych i doprowadza do nasilenia wydalania białek o niskiej masie cząsteczkowej [19]. Prezentowany przez nas pacjent nie otrzymał terapii immunosupresyjnej, a jedynie leczenie renoprotekcyjne ACEI. Według doniesień, taka terapia również nie przynosi oczekiwanej skuteczności, dając efekt obniżenia wskaźnika albuminy do kreatyniny tylko u 54% pacjentów z chorobą Denta [22]. Zwiększone wydalanie wapnia w moczu przyspiesza wystąpienie niewydolności nerek [23]. Podstawowym leczeniem hiperkalciurii w chorobie Denta powinny być diuretyki tiazydowe, które w krótkiej obserwacji wykazały obniżenie wydalania wapnia nawet o 40% [11]. Powyższy przypadek potwierdza, że rzadkie występowanie choroby Denta rodzi trudności diagnostyczne u pacjentów z białkomoczem, jednak prawidłowa diagnostyka zawierająca ocenę białek o niskiej masie cząsteczkowej, ocenę kalciurii oraz badanie genetyczne, pozwala uniknąć leczenia immunosupresyjnego, które jest w tej chorobie nieskuteczne i wiąże się z wystąpieniem obciążających działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. 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 (8): 473-493
2. Reinhart SC, Norden AG, Lapsley M, et al. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 5: 1451-1461.8
3. Devuyt O, Thakker RV (2010) Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 5:28
4. Frishberg Y, Dinour D, Belostotsky R, et al. Dent's disease manifesting as focal glomerulosclerosis: Is it the tip of the iceberg? *Pediatr Nephrol*, 2009; 24 (12): 2369-2373. doi:10.1007/s00467-009-1299-2
5. Anglani F, Giancesello L, Beara-Lasic L, Lieske J. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.*, 2019; 23 (11): 7132-7142
6. Chang MH, Brown MR, Liu Y, et al. Cl⁻ and H⁺ coupling properties and subcellular localizations of wildtype and disease-associated variants of the voltage-gated Cl⁻/H⁺ exchanger ClC-5. *J Biol Chem*, 2020; 295 (6): 1464-1473
7. Böckenhauer D, Bökenkamp A, Nuutinen M, et al. Novel OCRL mutations in patients with Dent-2 disease. *J Pediatr Genet*, 2012; 1 (1): 15-23
8. Mansour-Hendili L, Blanchard A, Pottier NL, et al. Mutation update of the Clcn 5 gene responsible for dent disease 1. *Hum Mutat*, 2015; 36: 743-752.11
9. Hoopes RR Jr., Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum*, 2005; 76: 260-267.13
10. Hichri H, Rendu J, Monnier N, et al. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat*, 2011; 32: 379-388.12
11. Raja KA, Schurman S, D'mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13 (12): 2938-2944
12. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*, 1998; 53 (1): 3-17
13. Dent CE, Friedman M (1964) Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child*, 39: 240-249
14. Wang X, Anglani F, Beara-Lasic L, et al. Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11 (12): 2168-2176
15. Copelovitch L, Nash MA, Kaplan BS (2007) Hypothesis: Dent disease is an underrecognized cause of focal glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2: 914-918
16. Solanki AK, Arif E, Morinelli T, et al. A Novel CLCN5 Mutation Associated With Focal Segmental Glomerulosclerosis and Podocyte Injury. *Kidney Int Rep*, 2018; 3 (6): 1443-1453
17. Kanneko K, Hasui M, Hata A, Hata D, Nozu K. Focal segmental glomerulosclerosis in a boy with Dent-2 disease. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25 (4): 781-782
18. Cramer MT, Charlton JR, Fogo AB, et al. Expanding the phenotype of proteinuria in Dent disease. A case series. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29 (10): 2051-2054
19. Fervenza FC. A patient with nephrotic-range proteinuria and focal global glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013; 8: 1979-87
20. Kubo K, Aizawa T, Watanabe S, et al. Does Dent disease remain an underrecognized cause for young boys with focal glomerulosclerosis? *Pediatr Int*, 2016; 58 (8): 747-749

21. De Mutiis C, Pasini A, La Scola C, et al. Nephrotic-range albuminuria as the presenting symptom of Dent-2 disease. *Ital. J. Pediatr.* 2015
22. Deng H, Zhang Y, Xiao H, et al. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med*, 2020; 8 (8): e1306
23. Yanagida H, Ikeoka M, Kuwajima H, et al. A boy with Japanese Dent's disease exhibiting abnormal calcium metabolism and osseous disorder of the spine: defective megalin expression at the brushborder of renal proximal tubules. *Clin Nephrol*, 2004; 62 (4): 306-312