



## CHOROBA DENTA JAKO RZADKA PRZYCZYNA BIAŁKOMOCZU

Dent's disease as a rare cause of proteinuria



Wojciech Krzysztof Wasiak<sup>1</sup>, Agnieszka Such-Gruchot<sup>2</sup>, Adrian Filip<sup>2</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>2</sup>

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: nefrokalcynozę, 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<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> 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 znaczenie 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<sup>-</sup> and H<sup>+</sup> coupling properties and subcellular localizations of wildtype and disease-associated variants of the voltage-gated Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> 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