

Genetycznie uwarunkowane hiperkalciurie i nefrokalcynoza

Przemysław Sikora

Klinika Nefrologii Dziecięcej UML



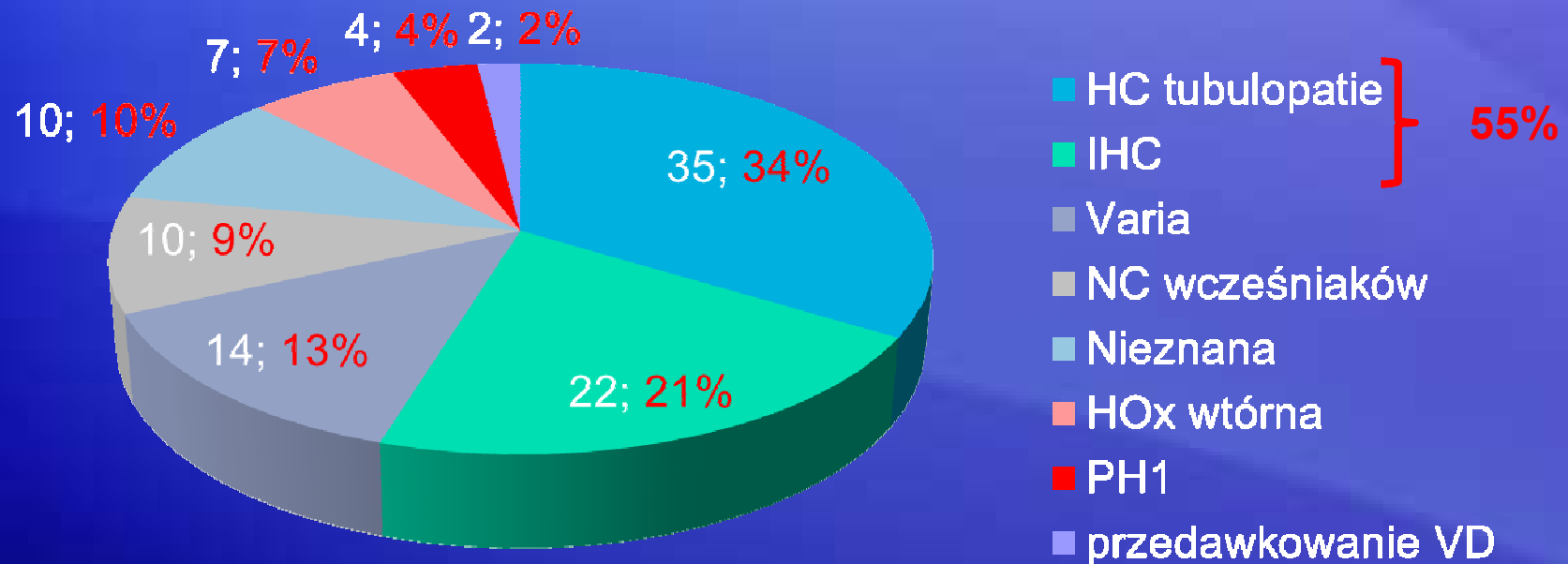
XVI Konferencja
Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej
11-13 maja 2017r.

Nefrokalcynoza- definicja

- Nagromadzenie soli szczawianowo lub fosforanowo wapniowych w obrębie tkanki cewkowo-śródmiażdżowej nerek, widoczne jako hiperechogeniczne ogniska w obrębie rdzenia, rzadziej kory lub rdzenia i kory nerek w badaniu USG.
- Zazwyczaj skutek zaburzonej równowagi pomiędzy promotorami (Ca, P, Ox), a inhibitorami krystalizacji w moczu (cytryniany, Mg).

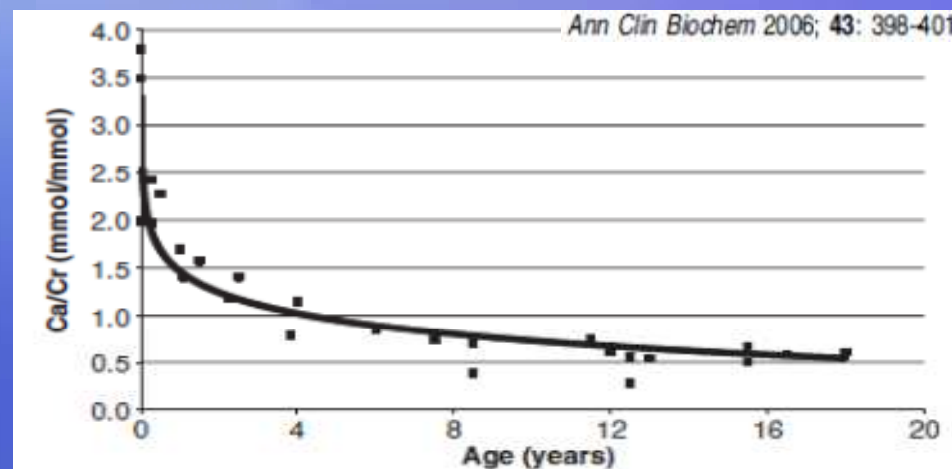


Etiologia nefrokalcynozy u dzieci w Polsce na podstawie badania wieloośrodkowego



Hiperkalciuria- definicja

- Zwiększone wydalenie wapnia z moczem
 - mocz dobowy
 - >4 mg/kg m.c./24h
(>0,1 mmol/kg m.c./24h)
 - poranna porcja moczu
 - >0,21 mg/mg kreatyniny
(>0,6 mmol/mmol kreatyniny)*



Wiek (lata)	Ca/krea (mg/mg)	Ca/krea (mmol/mmol)
<1	>0,8	>2
1-3	>0,5	>1,4
3-5	>0,4	>1,1
6-7	>0,3	>0,8
>7*	>0,21	>0,6

Hiperkalciuria- epidemiologia

- 5-10% ogółu dorosłych
 - 15- 50% z kamicią moczową
 - 20% kobiet z osteoporozą
- 10% ogółu dzieci
 - 30-50% z kamicią moczową (najczęstsza metaboliczna przyczyna)
 - >50% (?) z nefrokalcynozą
 - ok. 20- 30 % z izolowanym krwinkomoczem/nawracającym krwimoczem
 - ok 20% z monosymptomatycznym moczeniem nocnym
 - sugeruje się potencjalny związek HC z nawracającymi infekcjami dróg moczowych, objawami dyzurycznymi i bólami brzucha
 - u ok. 30-40% dzieci z HC stwierdza się obniżoną gęstość kości

Patomechanizm hiperkalciurii w ujęciu klasycznym

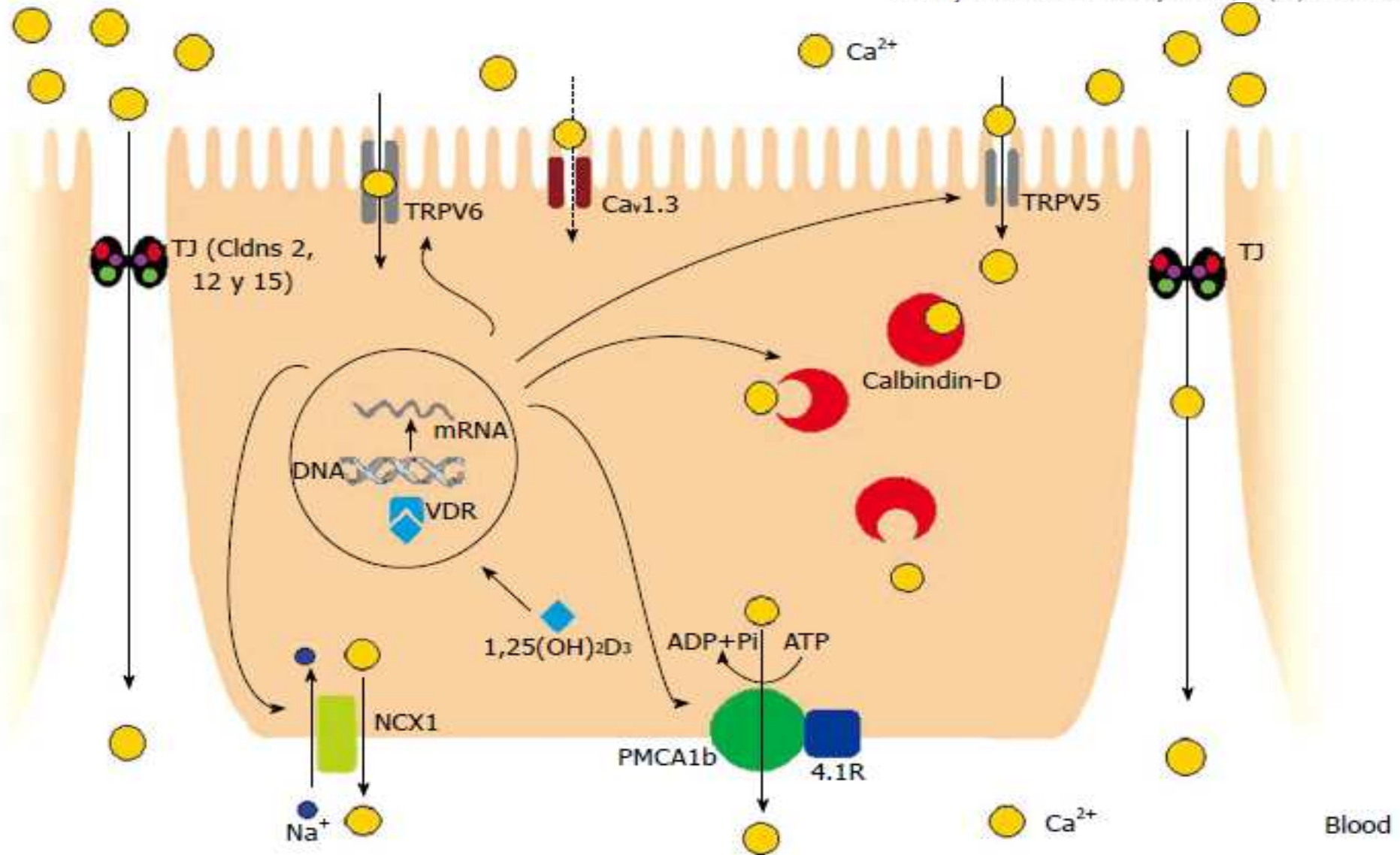
- Zwiększona absorpcja jelitowa wapnia >20 % spożytego (HC absorpcyjna)- najczęstsza przyczyna.
- Zwiększona nerkowa (cewkowa) utrata wapnia (HC nerkowa).
- Zwiększone uwalnianie wapnia z kości, wtórne do różnych chorób i stanów, np. pierwotna nadczynność przytarczyc (HC resorpcyjna).

dotychczas w większości przypadków tzw. HC idiopatyczna

Termin wprowadzony w 1953 r. przez Fullera Albrighta. Oznacza normokalcemiczną HC o nieznanej przyczynie

Mechanizmy jelitowej absorpcji wapnia

World J Gastroenterol 2015 June 21; 21(23): 7142-7154



TRPV6/5- nabłonkowe kanały wapniowe, Cldns- kładyny, VDR- jądrowy receptor witaminy D, calbindin- kalbindyna, PMCA1b- pompa wapniowa – Ca²⁺-ATPaza, NCX1- wymiennik Na⁺/Ca²⁺

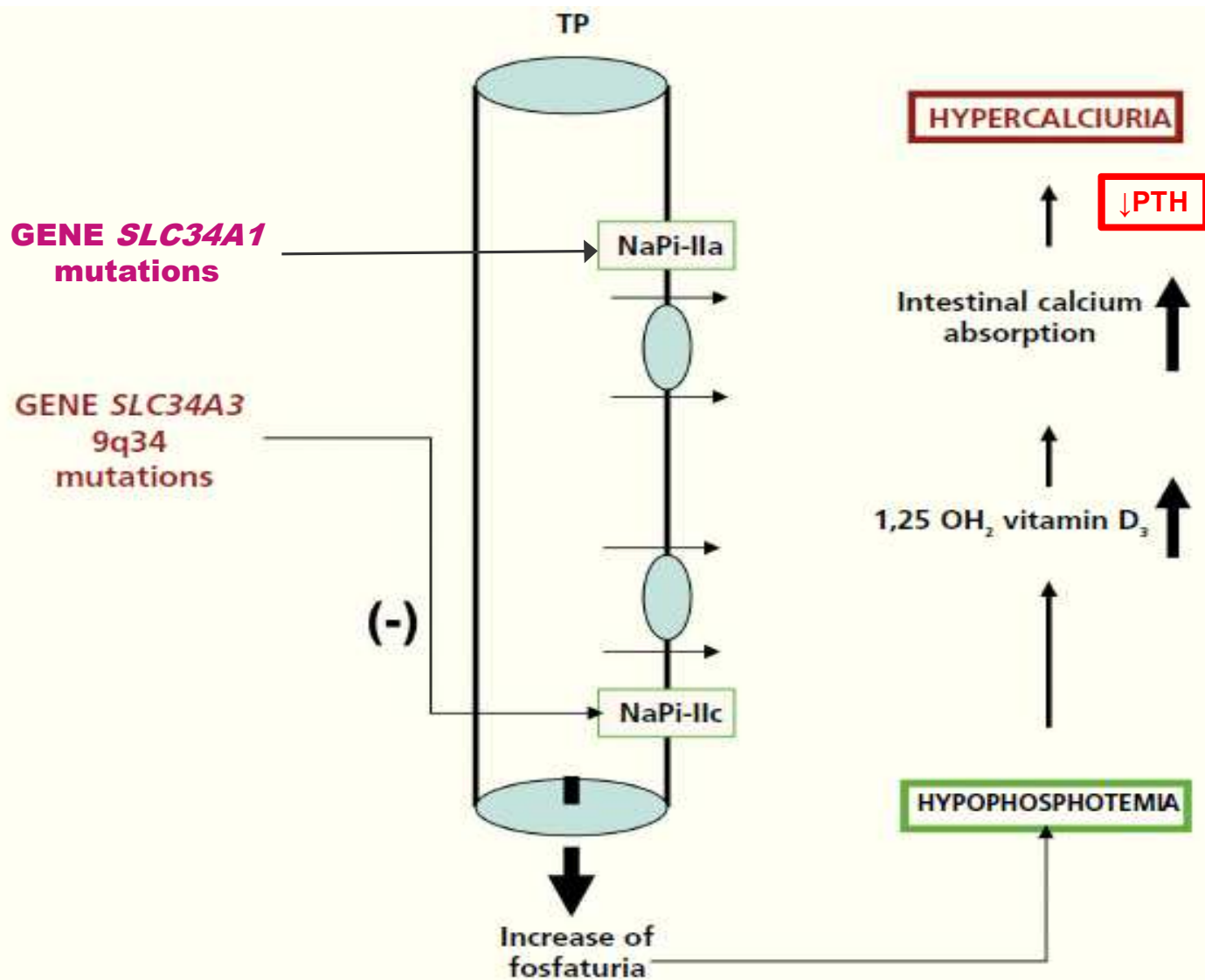
Genetyczne uwarunkowania HC absorpcyjnej

- Zależne od podwyższonych poziomów kalcytriolu- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
 - Zwiększona synteza kalcytriolu
 - Mutacje genów *SLC34A1*; *SLC34A3* kodujących ko-transportery Na-P- **tubulopatie proksymalne**
 - Zmniejszona degradacja kalcytriolu
 - Mutacje genu *CYP24A1* kodującego $1,25-(\text{OH})_2$ -24-hydroksylazę
- Zależne od zwiększonej ekspresji receptora dla witaminy D (kalcytriolu) (VDR)
 - Mutacje genu *VDR* ?

Mutacje genów dla ko-transporterów Na-P

- *SLC34A3* (9q33.2-34.2) koduje sodowo- zależny ko-transporter fosforanowy 2c (NPT2c), który odpowiada za reabsorpcję fosforanów w cewce proksymalnej nefronu.
 - Homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne inaktywujące mutacje *SLC34A3* są przyczyną wrodzonej krzywicy hipofosfatemicznej z hiperkalciurią (HHRH; OMIM: 241530) o dziedziczeniu AR (klinicznie witamino-D- oporna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią, nefrokalcynozą/kamicą, podwyższonym poziomem kalcytriolu i obniżonym PTH).
- *SLC34A1* (5q35.3) koduje sodowo- zależny ko-transporter fosforanowy 2c (NPT2a), który odpowiada za reabsorpcję fosforanów w cewce proksymalnej nefronu.
 - Homozygotyczna całkowita delecja *SLC34A1* może powodować podobny obraz chorobowy do HHRH.

Patomechanizm HC wskutek mutacji *SLC34A3/SLC34A1*



Mutations in *SLC34A3/NPT2c* Are Associated with Kidney Stones and Nephrocalcinosis

- Złożone heterozygotyczne inaktywujące mutacje genu *SLC34A3* mogą powodować łagodny fenotyp HHRH sugerujący idiopatyczną hiperkalciurię (HC, NC/kamica +/- niewielkie obniżenie TRP, podwyższony poziom kalcytriolu, supresja PTH, przy braku zmian krzywicznych).
- U 16% nosicieli heterozygotycznych mutacji genu *SLC34A3* stwierdzono kamice/nefrokalcynozę z laboratoryjnymi cechami łagodnego fenotypu HHRH j.w.

***NPT2a* gene variation in calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak**

- Identyfikacja kilku heterozygotycznych wariantów sekwencji genu *SLC34A1* powiązanych z utratą fosforanów i HC u pacjentów z kamicią wapniową.

ORIGINAL ARTICLE

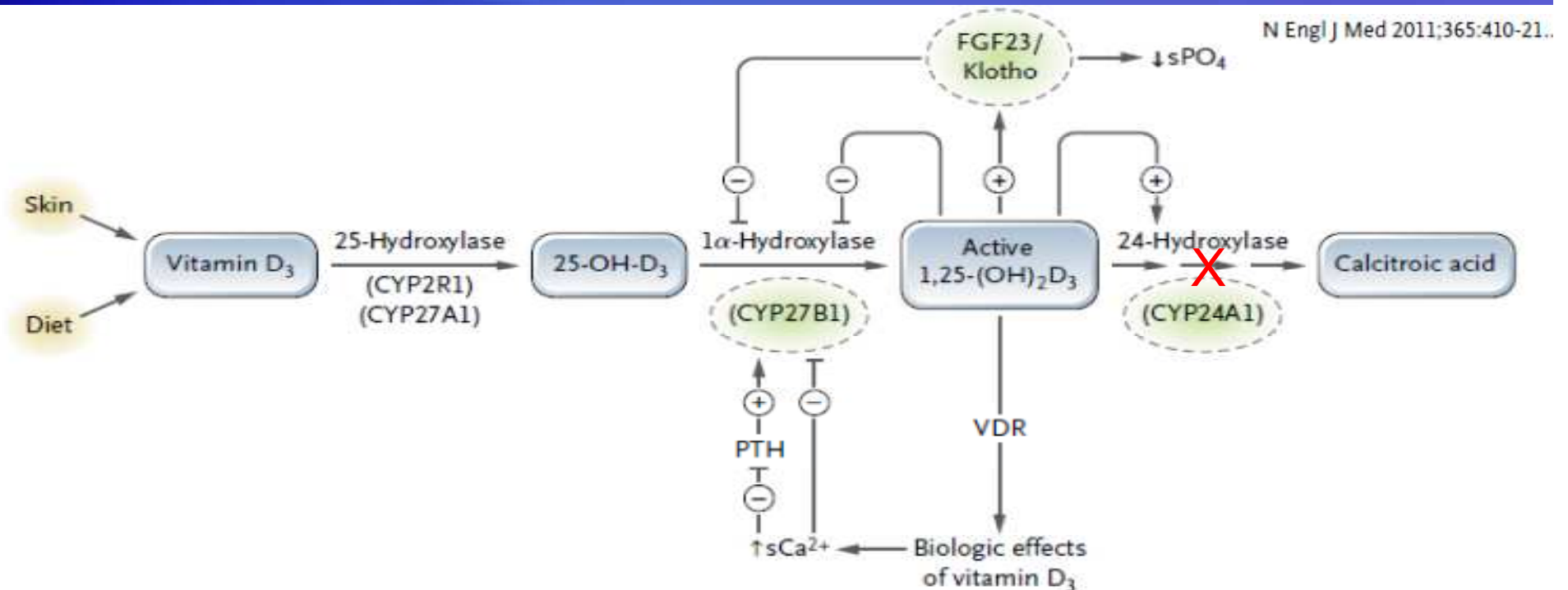
Pediatr Nephrol (2016) 31:2289–2297

Loss of function of NaPiIIa causes nephrocalcinosis and possibly kidney insufficiency

- Inaktywująca homozygotyczna mutacja genu *SLC34A1* może powodować nerkową utratę fosforanów, z towarzyszącym podwyższonym poziomem kalcytriolu i obniżonym PTH, HC i NC.

Mutacje genu *CYP24A1* dla 1,25-(OH)₂-24- hydroksylazy

- *CYP24A1* (20q13.2) koduje 1,25-(OH)₂-24- hydroksylazę, enzym inaktywujący kalcytriol do rozpuszczalnego w wodzie metabolitu-kwasu kalcytrionowego, usuwanego w tej formie z organizmu.
- Homozygotyczne i złożone heterozygotyczne inaktywujące mutacje *CYP24A1* mogą być powodem idiopatycznej hiperkalcemii niemowląt (nadwrażliwość na witaminę D, hiperkalcemia, hiperkalciuria, podwyższony poziom kalcytriolu, supresja PTH, nefrokalcynoza).



Autosomal-Recessive Mutations in *SLC34A1* Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia

- Homozygotyczne inaktywujące mutacje genu *SLC34A1* mogą powodować idiopatyczną hiperkalcemię niemowląt, wtórną do cewkowej utraty fosforanów (z towarzyszącą HC i często NC) o dziedziczeniu AR.
- Nosiciele heterozygotycznych mutacji genu *SLC34A1* mają zwiększone ryzyko rozwoju kamicy moczowej.

1,25-(OH)₂D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis

ORIGINAL PAPER

Urolithiasis 2016

DOI 10.1007/s00240-016-0923-4

***A novel CYP24A1* genotype associated to a clinical picture of hypercalcemia, nephrolithiasis and low bone mass**

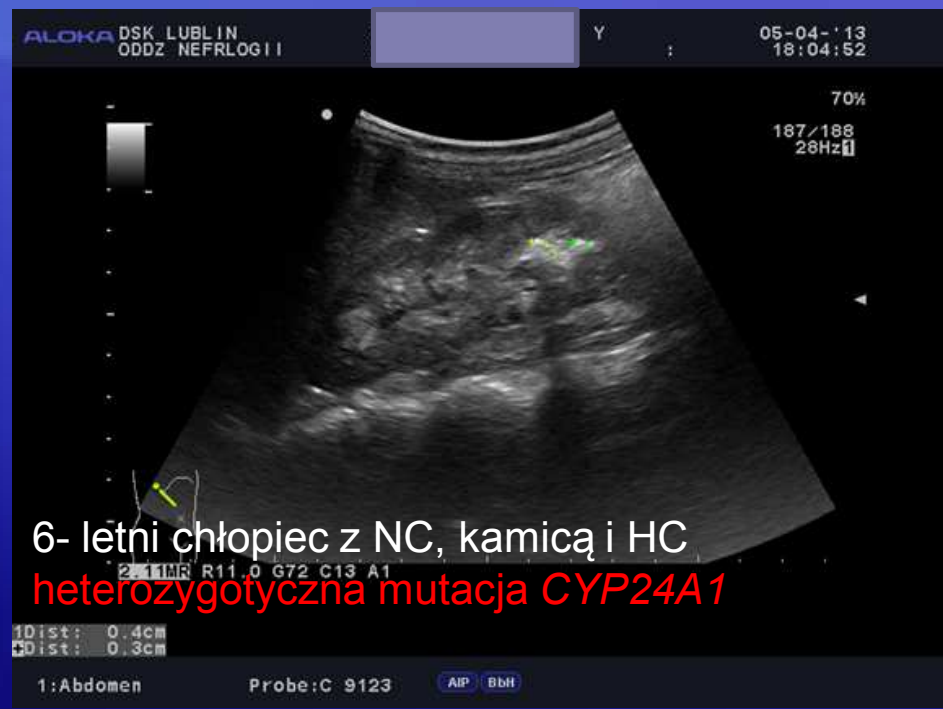
Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of *CYP24A1* mutations: A cross-sectional study

Bone. 2015 Dec;81:89-96

- Złożone heterozygotyczne inaktywujące mutacje *CYP24A1* mogą być powodem nawracającej kamicy moczowej, nefrokalcynozy na podłożu hiperkalciurii (z tendencją do hiperkalcemii, supresji PTH, podwyższonego poziomu kalcytriolu).
- Nosiciele heterozygotycznych mutacji *CYP24A1* mają zwiększone ryzyko rozwoju kamicy moczowej i nefrokalcynozy.

„Epidemiologia” mutacji SLC34A3/SLC34A1 oraz CYP24A1 u polskich dzieci z nefrokalcynozą/kamicą/HC

	<i>SLC34A3</i>	<i>SLC34A1</i>	<i>CYP24A1</i>
Homozygoci (n)	2	2	1
Złożeni heterozygoci (n)	3	4	2
Prości heterozygoci (n)	7	18	3
Ogółem (n)	12	22	6



Association of vitamin d receptor genotypes with calcium excretion in nephrolithiatic subjects in northern India

Urol Res (2004) 32: 236–240

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS AND FASTING IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN RECURRENT STONE-FORMING PATIENTS

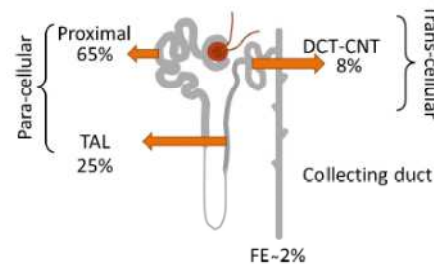
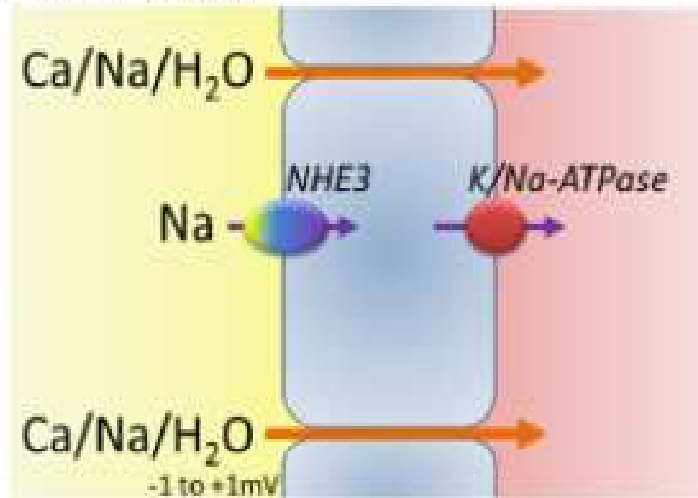
UROLOGY 64: 833–838, 2004.

- Dotychczasowe badania są niejednoznaczne- niektóre wskazują na związek niektórych polimorfizmów genu VDR (12q12-14) z hiperkalciurią i kamicą moczową, inne tego nie potwierdzają.

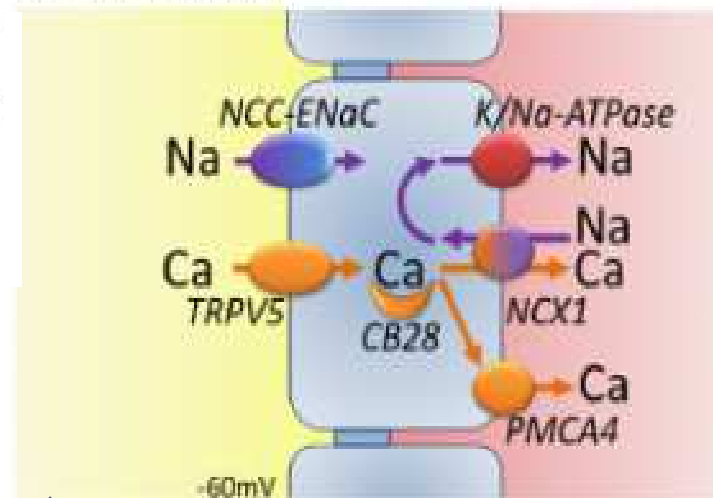
Mechanizmy cewkowej reabsorpcji wapnia

Am J Physiol Renal Physiol 310: F1337–F1350, 2016.

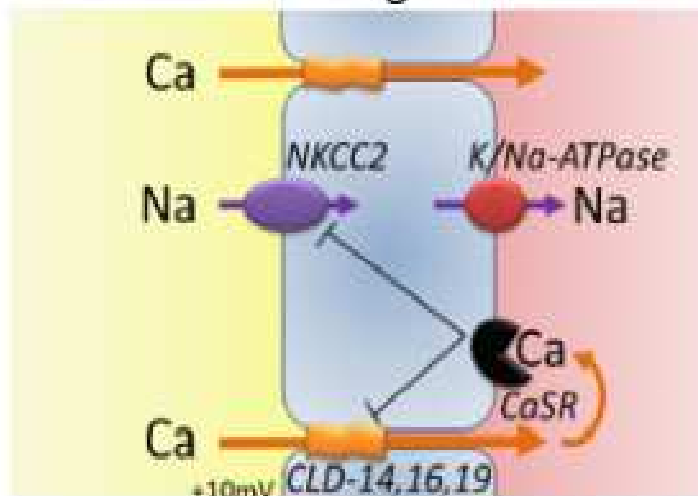
A Proximal



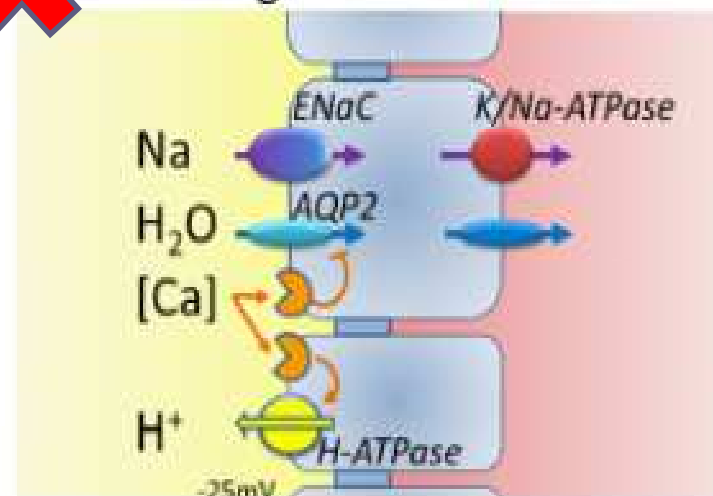
C DCT-CNT



B Thick Ascending Limb



Collecting Duct



NHE3 (SLC9A3)- wymiennik sodowo-protonowy, CLD- kładyny, NKCC2 (SLC12A1)- ko- transporter Na/K/2Cl;

TRPV5-nabłonkowy kanał wapniowy, CB28- kalbindyna, NCX1 (SLC8A1)- wymiennik Na/Ca

PMCA4- pompa wapniowa- Ca²⁺-ATPaza, ENaC- nabłonkowy kanał sodowy, NCC- ko- transporter Na/Cl; AQP2- akwaporyna 2

Genetycznie uwarunkowane tubulopatie hiperkalciuryczne

- Cewka proksymalna
 - Mutacje ko- transporterów Na-P (*SLC34A1/SLC34A3*)
 - Choroba Denta
 - Zespół Fanconiego
 - m. in. cystynoza, choroba Denta, zespół Lowe'a, choroba Wilsona, tyrozyndemia t.1, glikogenoza t.1- van Gierke)
- Część gruba wstępująca pętli Henlego
 - FHHNC
 - Zespół Barttera (typ 1, 2)
- Cewka kręta dystalna
 - Kwasica cewkowa dystalna (dRTA)

Choroba Denta/zespół Lowe'a

- Proksymalna tubulopatia o dziedziczeniu X- recesywnym spowodowana mutacjami genu *CLCN5* (typ 1) kodującego kanał chlorkowy ClC-5, zlokalizowany głównie w błonach endosomów komórek cewki proksymalnej i biorącego udział w reabsorpcji i przetwarzaniu białek niskocząsteczkowych lub rzadziej *OCRL1* (typ 2)- kodującego fosfatazę 5 polifosforanu inozytolu, biorącą udział w procesach wewnątrzkomórkowej endocytozy.
- Mutacje skutkują niskocząsteczkowym białkomoczem, hiperkalciurią, nefrokalcynozą i/lub kamicią nerkową. Czasami dołączają się inne objawy zespołu Fanconiego, postęp PChN.
- Mechanizm hiperkalciurii jest niejasny.
- Znajdowano mutacje genu *CLCN5* u pacjentów z idiopatyczną hiperkalciurią.
- Mutacje genu *OCRL1* są również powodem zespołu Lowe'a (zwykle objawy zespół Fanconiego + pozanerkowe, m. in. upośledzenie umysłowe, zaćma, hipotonia mięśniowa).

Rodzinna hipomagnezemia z hiperkalciurią i nefrokalcynozą (FHHNC)

- Tubulopatia o dziedziczeniu AR, spowodowana mutacjami genu *CLDN16* lub *CLDN19* kodujących białka ścisłych połączeń komórkowych kładynę-16 oraz kładynę-19.
- Mutacje kładyn powodują upośledzenie parakomórkowej reabsorpcji magnezu i wapnia w TALH i ich nadmierną utratę z moczem. W przypadku mutacji *CLDN19* dodatkowo występują objawy oczne (miopia, oczopląs, szczeliny oka).
- Obraz chorobowy obejmuje hipomagnezemię, hiperkalciurię, wzrost PTH, nefrokalcynozę, kamice nerkową i postęp PChN.



Zespół Barttera

- Heterogenna grupa 5 tubulopatii o dziedziczeniu AR spowodowana mutacjami genów kodujących białka biorących udział w przezbłonowym transporcie NaCl, głównie w TALH.
- Mutacje powodują zespół utraty soli, hipokaliemię, alkalozę metaboliczną, hiperaldosteronizm przy normalnym RR, utratę PG.
- W typie I (mutacja genu *SLC12A1* kodującego furosemidowrażliwy ko- transporter sodowo-potasowo-2- chlorkowy NKCC2 i II (mutacja genu *KCNJ1* kodującego luminalny kanał potasowy ROMK) stwierdza się hiperkalciurię wskutek wtórnie upośledzonej parakomórkowej reabsorpcji wapnia w TALH i nefrokalcynozę.

Patomechanizm zespołu Barttera

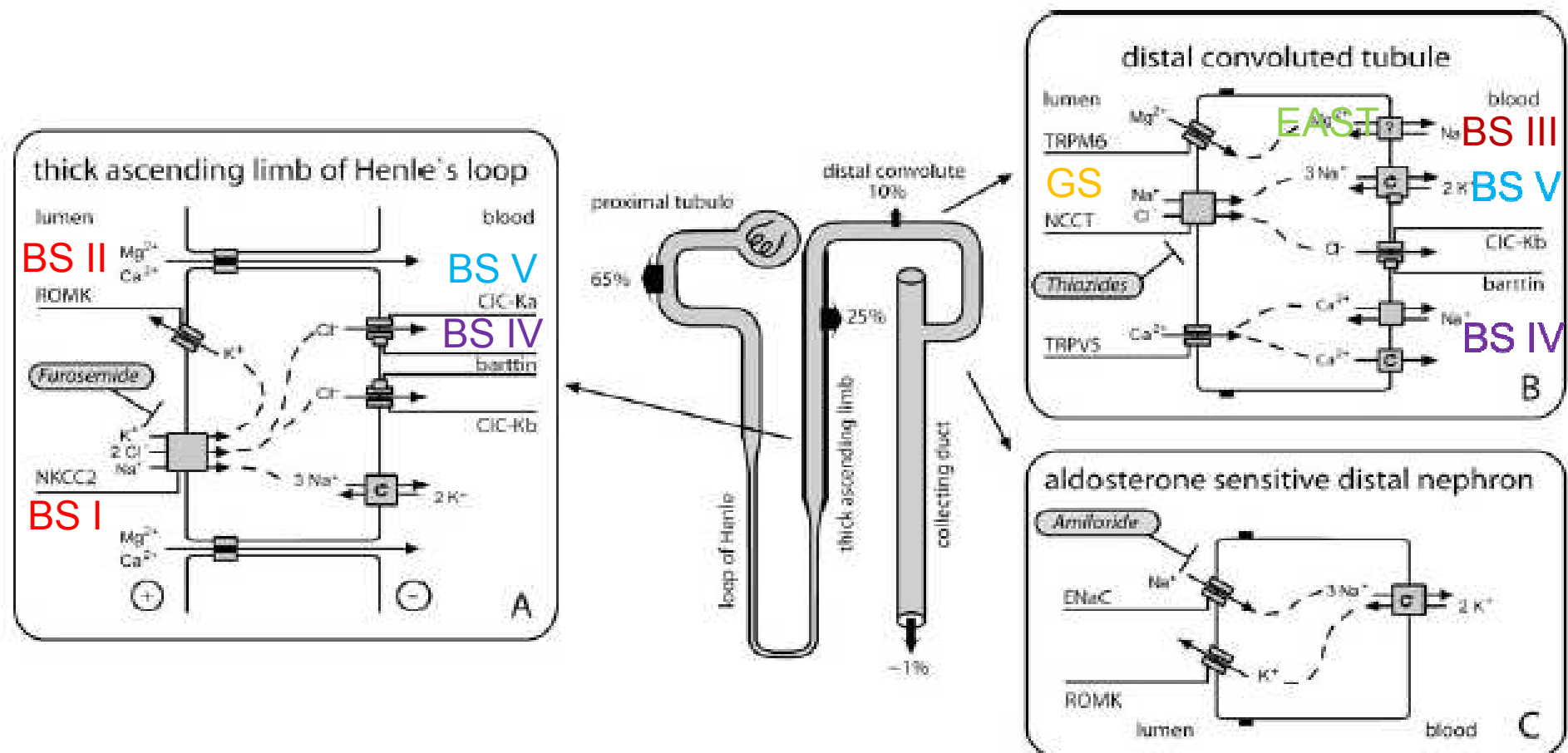


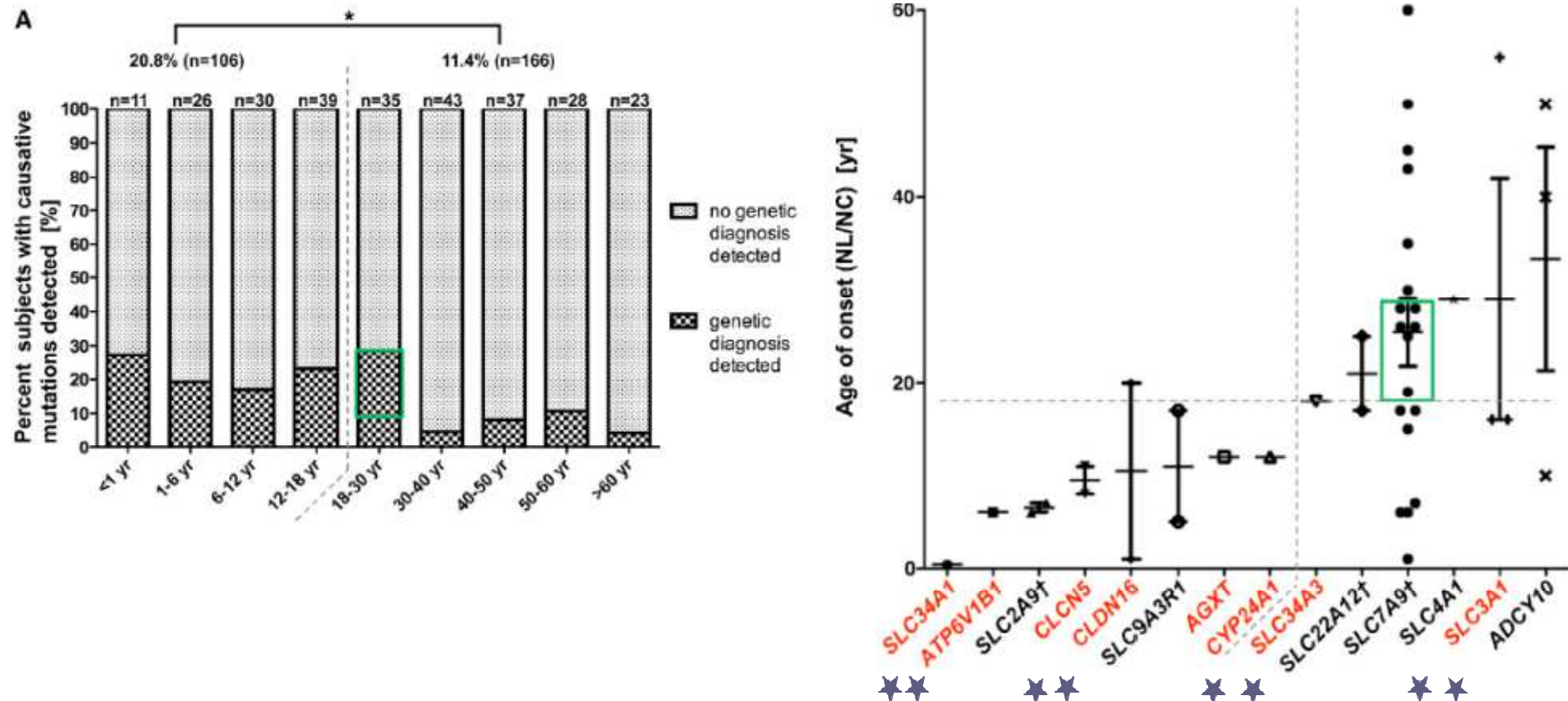
Fig. 1 Salt reabsorption in the thick ascending limb (TAL) of Henle's loop, the distal convoluted tubule (DCT), and the aldosterone-sensitive distal nephron (ASDN). In the TAL (a), sodium chloride is reabsorbed by furosemide-sensitive sodium–potassium–2-chloride cotransporter (NKCC2) together with potassium, which has to be recycled via the renal outer medullary potassium channel, Kir 1.1 (ROMK) into the tubular lumen. Calcium and magnesium are reabsorbed passively via the paracellular pathway driven by lumen-positive transepithelial potential. In the DCT (b), salt reabsorption occurs via thiazide-sensitive sodium cotransporter (NCCT). As in the

TAL, sodium is extruded basolaterally by sodium–potassium–adenosine triphosphatase (Na–K–ATPase), and chloride leaves the cell through chloride channels (ClC). Reabsorption of magnesium and calcium in the DCT is active and transcellular in nature, consisting of uptake through selective ion channels (TRPM6 and TRPV5, respectively). In the ASDN (c), ROMK potassium channels – in addition to their role in the TAL – are essential for potassium ion secretion in exchange for the electrogenic reabsorption of sodium via amiloride-sensitive epithelial sodium channels (ENaC) under the influence of aldosterone

Kwasica cewkowa dystalna- dRTA

- Heterogenna grupa tubulopatii spowodowana mutacjami 3 różnych genów o dziedziczeniu AD- *SLC4A1* (koduje wymiennik chlorkowo- dwuwęglanowy EA1) oraz AR- *ATP6V1B1* i *ATP6V0a4* (koduują podjednostki H⁺-ATP- azy).
- Mutacje powodują upośledzenie zakwaszania moczu w cewce dystalnej, co klinicznie objawia się zróżnicowanym obrazem klinicznym o różnym nasileniu, obejmującym m. in. kwasicę metaboliczną hiperchloremiczną z prawidłową luką anionową, upośledzeniem wzrastania, krzywicę/osteomalację, fosforanowo- wapniową kamica moczową i nefrokalcynozę oraz w przypadku mutacji *ATP6V1B1* czuciowo- nerwową głuchotę.
- Patomechanizm hiperkalciurii tłumaczony jest nadmiernym uwalnianiem wapnia z kości w stanie kwasicy, precypitację CaP ułatwia wysokie pH moczu i hipocitraturia.

Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis





DZIEKUJE ZA UWAGE