



İzole persistan proteinüri ile başvuran bir olguda Tip 1 Dent hastalığı

A case of Type 1 Dent disease presenting with isolated persistent proteinuria

İD Tülin Güngör¹, İD Fehime Kara Eroğlu¹, İD Fatma Yazılıtaş¹, İD Gökçe Gür¹, İD Evrim Kargın Çakıcı¹, İD Michael Ludwig², İD Mehmet Bülbül¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Almanya Bonn Üniversitesi, Klinik Kimya ve Farmakoloji Bölümü, Bonn, Almanya

Bu konuda bilinenler

Dent hastalığı, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve/veya nefrolitiazis triyadı ile karakterizedir. X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir genetik hastalıktır, *CLCN5* veya *OCRL* genlerindeki mutasyonlar neden olmaktadır.

Çalışmanın katkısı

İzole persistan proteinüri ile izlenen hastalarda düşük moleküler ağırlıklı proteinürininin araştırılması ve Dent hastalığının ayrıntı tanıda düşünülmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Öz

Dent hastalığı, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ya/ya da nefrolitiazis üçlüsü ile belirgin; X'e bağlı çekinik geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalığa *CLCN5* veya *OCRL* genlerindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Klasik üçlüsüne rağmen bazı hastaların izole proteinüri ile başvurduğu, bu hastaların bir kısmının böbrek biyopsisi ile fokal segmental glomeruloskleroz tanısı aldıkları bildirilmiştir. Etkilenen erkek hastaların %30-80'inde 3-5. dekadlarda son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir. Antiproteinürik tedavi ve hiperkalsiürininin düzeltilmesi ile hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle hastalığa ait bulguların farkında olmak ve erken tanı önemlidir. Burada, izole persistan proteinüri ile başvuran, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, hiperkalsiüri ve medüller nefrokalsinoz saptanarak Dent hastalığı düşünülen ve *CLCN5* genindeki c.328_330delT (p.Phe110Trpfs27*) mutasyon ile kesin tanı alan bir erkek hasta sunulmuştur. Bu olgu ile izole persistan proteinüri ile izlenen hastalarda düşük moleküler ağırlıklı proteinürininin araştırılması ve Dent hastalığının ayrıntı tanıda düşünülmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar sözcükler: Dent hastalığı, hiperkalsiüri, izole persistan proteinüri

Abstract

Dent disease is a rare X-linked recessive tubular disorder, characterized by the triad of low molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis and/or nephrolithiasis. It is caused by mutations in the *CLCN5* gene or *OCRL* gene. Thirty to 80% of affected males develop end-stage kidney disease between the ages of 30 and 50 years. Some children were reported to present with isolated persistent proteinuria and a part of these patients were diagnosed as having focal segmental glomerulosclerosis with kidney biopsy. Although there is no specific treatment, treatment of proteinuria and hypercalciuria is thought to delay the progression of the disease. For this reason, awareness of the disease findings and early diagnosis are important. In this case report, we present a boy followed-up with isolated persistent proteinuria and then diagnosed as having Dent disease with mutation analysis that showed c.328_330delT (p.Phe110Trpfs27*) in the *CLCN5* gene. The importance of researching low-molecular-weight proteinuria and considering Dent disease in the differential diagnosis of children presenting with isolated persistent proteinuria has been emphasized.

Keywords: Dent disease, hypercalciuria, isolated persistent proteinuria

Cite this article as: Güngör T, Kara Eroğlu F, Yazılıtaş F, et al. A case of Type 1 Dent disease presenting with isolated persistent proteinuria. Turk Pediatr Ars 2020; 55(1): 72-5.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Tülin Güngör E-posta/E-mail: tulingungor84@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.08.2018

©Telif Hakkı 2020 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.6540

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Giriş

Dent hastalığı ilk kez 1964 yılında Dent ve Friedman tarafından tanımlanmış genetik bir hastalıktır. X'e bağlı çekinik geçiş gösterir. Düşük moleküler ağırlıklı (LMW) proteinüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ya/ya da nefrolitiazis üçlüsü ile belirgindir (1-4). Bugüne kadar yaklaşık 250 ailede tanımlanmıştır, yaygınlığı kesin olarak bilinmemektedir. Hastalarda klasik üçleme yanı sıra Fankoni sendromu bulguları, hiperfosfatüri, poliüri, mikroskobik hematüri, aminoasidüri ve raşitizm bulguları görülebilmektedir.

Hasta erkeklerin %60'ında Xp11.22 kromozomundaki klor kanal 5 (*CLCN5*) geninde, %15'inde ise Xq26.1 kromozomundaki *OCRL1* geninde mutasyon vardır. Bu genler, proksimal tübülde megalin ve kubulin sisteminde işlev gösteren; klor kanal 5 ve fosfoinositol 4,5 bifosfat fosfataz proteinlerini kodlar. Mutant proteinler LMW proteinüriye neden olmaktadır. *CLCN5* gen mutasyonu saptanan hastalar Dent hastalığı tip 1, *OCRL1* gen mutasyonu saptanan hastalar Dent hastalığı tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır (5, 6). Aynı mutasyon, farklı ailelerde genetik ve çevresel bazı belirleyicilerin rolüyle farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Hastalık özellikle erkeklerde görülmekle birlikte taşıyıcı kadınlar da fenotipik özellikler taşıyabilir. Ancak kronik böbrek hastalığı bu güne kadar sadece erkeklerde bildirilmiştir. Etkilenen erkek hastaların %30-80'inde 3-5. dekadlarda son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmektedir. Özgün bir tedavisi olmakla birlikte erken tanı ve proteinüriyi azaltan ilaçların erken dönemde başlanmasıyla SDBH'ye gidişin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir (2, 3). Bu olgu ile uzun süredir izole proteinüri nedeniyle izlenen ve Dent hastalığı tanısı konulan bir erkek çocuk sunulmuştur. Olgunun annesinden onam alınmıştır.

Olgu

Beş yaşında erkek hasta, kliniğimize yaklaşık 1 yıl önce rastlantısal saptanan ve sebat eden proteinüri nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde ödem, hematüri, idrar yolu enfeksiyonu ve bilinen sistemik hastalığı yoktu. Soygeçmişinden anne-babasının akraba olmadığı, ailede böbrek hastalığı (nefrolitiazis dahil) tanısıyla izlenen birey olmadığı öğrenildi. Fizik bakışında vücut ağırlığı 18,5 kg (50-75.p), boyu 110 cm (50-75.p) idi. Kan basıncı 100/60 mmHg ölçüldü, periferik ödemi yoktu. Serum biyokimyasal incelemelerinde; BUN: 10 mg/dL, kreatinin: 0,49 mg/dL (glomerüler filtrasyon hızı 105 mL/dak/1,73 m²), albumin: 4,6 g/dL idi. Elektrolit düzeyleri normaldi. Kan gazında pH: 7,38, HCO₃: 20,1 mmol/L; idrar tetkikinde dansite 1018, protein eser miktarda saptandı. Buna karşılık 24

saatlik idrar tetkikinde anlamlı proteinürisi (30 mg/m²/saat) vardı. Dış merkezdeki böbrek ultrasonografisi (US) "normal" olarak yorumlanmışken hastanemizde yinelenen US medüller nefrokalsinoz ile uyumlu bulundu. 24 saatlik idrarda hiperkalsiüri (5,9 mg/kg/gün; N <4 mg/kg/gün) saptandı. Tübülopati açısından yapılan idrar analizlerinde aminoasidüri ve spot idrar β2 mikroglobulin düzeyinde yükseklik (76 mg/L) saptandı. Göz muayenesi ve iştme testi normaldi. Böbrekte skar varlığını belirlemek için çekilen statik böbrek sintigrafisinde (DMSA) zemin aktivitesi normalden yüksek, böbreklerde solda daha belirgin olmak üzere iki taraflı aktivite tutulumları azalmış olarak bulundu. Medüller nefrokalsinoz, hiperkalsiüri ve düşük moleküler ağırlıklı proteinüri saptanan hastada Dent hastalığı ön tanısı ile Almanya Bonn Üniversitesine DNA örneği gönderildi. Genetik incelemesinde *CLCN5* geninde c.328_330delT (p.Phe110Trpfs27*) olarak tanımlanan bir mutasyon tespit edildi. Hastaya enalapril ve hidroklorotiyazid (0,2 mg/kg/gün) tedavileri başlandı. Anne, kız kardeş ve erkek kuzenin incelemelerinde proteinüri saptanmadı, spot idrarda beta 2 mikroglobulin düzeyleri normaldi, kız kardeş ve erkek kuzenden genetik analiz planlandı. İzlemede proteinürisi azalan (10 mg/m²/saat) ve hiperkalsiürisi 2,8 mg/kg/gün'e kadar gerileyen hasta halen kliniğimizde böbrek işlevleri normal olarak izlenmektedir. Olgunun annesinden onam alınmıştır.

Tartışma

İzole persistan proteinüri, nefroloji polikliniklerinde sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıda birçok hastalığın dışlanması gereken zor bir durumdur. Bu olgu ile izole persistan proteinüri ile başvuran hastalarda düşük moleküler ağırlıklı proteinüri ve hiperkalsiürinin araştırılmasının önemini, özellikle erkek çocuklarda Dent hastalığı gibi proksimal tübül hastalıklarının da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

Olgumuzda Dent hastalığının tipik üçlüsü bulunmaktaydı. Fakat bu hastalık ile ilgili yayımlanan olgu serilerinde hastaların %25'inde bu üçlünün bulunmadığı ve hastaların sadece izole proteinüri ile başvurabildikleri gösterilmiştir. Bazı hastaların böbrek biyopsisinde fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), interstisyel fibrozis gibi bulguların görüldüğü ve bu hastaların FSGS tanısı ile izlenip uzun dönem immün baskılayıcı tedaviler aldıkları bildirilmiştir. Bu nedenle idiyopatik FSGS ya da asemptomatik proteinüri ayırıcı tanısında Dent hastalığının düşünülmesi önerilmektedir. Bu iki durumun ayırımında idrar protein/kreatinin oranı ile idrar albumin/kreatinin oranının karşılaştırılması yararlıdır. Glomerül kaynaklı proteinürilerde, glomerüler filtrata patolojik olarak çok miktarda protein geçişi söz konusudur ve idrardaki proteininin önemli bir

kısmını albümin oluşturur. Tübüler proteinüride ise glomerüler filtrata fizyolojik koşullarda geçen ve çoğu düşük molekül ağırlıklı olan proteinlerin tübüllerde geri emilimi bozulmuştur. Bu durumda idrarda daha çok düşük ağırlıklı proteinler bulunur. Proteinürinin %40–50'den daha azı albümin kaynaklı ise, tübüler proteinüri düşünülmelidir ki, buna yol açan hastalıklardan biri de Dent hastalığıdır. Pratik olarak günde 1 gramın üzerinde proteinürisi olan bir hastanın idrar daldırma çubuğu kullanılarak yapılan rutin idrar incelemesinde protein eser ya da 1+ saptanmışsa tübüler proteinüri akla gelmelidir; çünkü idrar daldırma çubuğundaki ayıraç sadece albümine duyarlıdır, idrardaki diğer proteinleri göstermez (7, 8).

Statik böbrek sintigrafisi izole proteinüri ayırıcı tanısında renal skar dışlanması için önerilen bir tetkiktir. Hastamızın DMSA sintigrafisinde zemin aktivitesi normalden yüksek bulunmuş, böbreklerde iki taraflı aktivite tutulumlarında azalma saptanmıştır. Bu görünüm, özellikle proksimal tübülde megalin kubulin sistemi fonksiyon bozukluğuna bağlı patolojilerde rastlanılan bir bulgudur. DMSA maddesi, normalde aynı LMW proteinler gibi glomerüler filtrata geçtikten sonra ağırlıklı olarak proksimal tübülustan emilir ve burada birikerek böbrek parenkimini sintigrafik olarak gösterir (9, 10). Dent hastalığında DMSA'nın tübüllerde emilimi bozulduğu için diğer dokularda birikir. Bu nedenle zemin aktivitesi yüksek olarak bulunur. Glomerül işlevleri normal kişilerde DMSA'da zemin aktivitesi yüksek saptandığında Dent hastalığı akla gelmelidir (6, 9).

Hastamızda *CLCN5* geninde c.328_330delT (p.Phe110Trpfs27*) olarak tanımlanan bir mutasyon saptandı. Dizinde tanımlanan Dent hastalarının %60'ında Xp11.22 kromozomundaki klor kanal 5 (*CLCN5*) geninde, %15'inde ise Xq26.1 kromozomundaki *OCRL1* geninde mutasyon vardır (5). Bu nedenle LMW proteinüri varlığında ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken diğer bir hastalık *OCRL* genindeki mutasyonun sebep olduğu okulose-rebrorenal sendrom olarak da bilinen Lowe sendromudur. Klasik üçlüsü zeka geriliği, doğumsal katarakt ve proksimal tübülopatidir. Lowe sendromunda Fanconi sendromunun bulguları (aminoasidüri, glukozüri, renal tübüler asidoz), Dent hastalığından daha sık görülürken, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve nefrolitiyazis daha nadirdir (5–7).

Her iki gende mutasyon saptanamayan farklı fenotipler de bulunmaktadır. X kromozom inaktivasyonu nedeniyle taşıyıcı kadınlar klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Aynı mutasyon farklı ailelerde genetik ve çevresel bazı belirleyicilerin etkisi ile farklı fenotipler gösterebilir, aynı ailede mutasyon taşıyan bireylerde bulgular farklı zamanlarda ve farklı şekillerde ortaya çıkabilir, bu nedenle hasta

yakınlarının kadınlar dahil taranması çok önemlidir (2, 3). Tarama amacıyla idrarda $\beta 2$ mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein bakılması, kesin tanı için ise mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir (6, 7).

Sonuç olarak, izole persistan proteinüri ile izlenen hastalarda Dent hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken, nadir ancak SDBH'na neden olması açısından erken tanı konulması önemli olan genetik geçişli bir hastalıktır. Bu hastalığın tanısının konulmasında hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ipucu veren bulgulardır.

Hasta Onamı: Olgunun annesinden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.G., F.E.; Tasarım - T.G, M.B.; Denetleme - M.B., F.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - T.G., F.Y.; Analiz ve/veya Yorum - M.L., G.G.; Literatür Taraması - E.Ç., G.G.; Yazıyı Yazan - T.G., F.E.; Eleştirel İnceleme - M.B., F.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient's mother.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.G., F.E.; Design - T.G, M.B.; Supervision - M.B., F.E.; Data Collection and/or Processing - T.G., F.Y.; Analysis and/or Interpretation - M.L., G.G.; Literature Review - E.Ç., G.G.; Writing - T.G., F.E.; Critical Review - M.B., F.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

- Claverie-Martín F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 693–704. [CrossRef]
- Lloyd SE, Pearce SH, Fisher SE, et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 1996; 379: 445–9. [CrossRef]
- Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al. Dent Disease with mutations in *OCRL1*. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 260–7. [CrossRef]
- Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 28. [CrossRef]
- Tosetto E, Ghiggeri GM, Emma F, et al. Phenotypic and

- genetic heterogeneity in Dent's disease--the results of an Italian collaborative study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2452–63. [\[CrossRef\]](#)
6. Bökenkamp A, Böckenhauer D, Cheong HI, et al. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr* 2009; 155: 94–9. [\[CrossRef\]](#)
 7. van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk JAE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1851–9. [\[CrossRef\]](#)
 8. Cramer MT, Charlton JR, Fogo AB, Fathallah-Shaykh SA, Askenazi DJ, Guay-Woodford LM. Expanding the phenotype of proteinuria in Dent disease. A case series. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2051–4. [\[CrossRef\]](#)
 9. Christensen EI, Gburek J. Protein reabsorption in renal proximal tubule-function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 714–21. [\[CrossRef\]](#)
 10. Müller-Suur R, Gutsche HU. Tubular reabsorption of technetium-99m-DMSA. *J Nucl Med* 1995; 36: 1654–8.