Una nueva mutación de la enfermedad de Dent en un niño de 11 años con nefrolitiasis y nefrocalcinosis

A novel mutation of Dent's disease in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis

Dra. Ozlem Sancakli,^a Dra. Bahar Kulu^a y Dr. Onur Sakallioğlu^a

RESUMEN

La enfermedad de Dent es una tubulopatía recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular (bpm), hipercalcemia, nefrocalcinosis o nefrolitiasis, disfunción tubular proximal e insuficiencia renal en la adultez. Las mujeres son portadoras y, en general, padecen una forma leve de la enfermedad. La progresión hacia la insuficiencia renal en estadio terminal se da entre los 30 y los 50 años de edad en el 30-80% de los varones afectados. A falta de un tratamiento dirigido al defecto molecular, en la actualidad, los pacientes con enfermedad de Dent reciben tratamientos complementarios orientados a prevenir la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis. El caso que presentamos es el de un niño de 11 años con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, en quien se detectó una nueva mutación en el gen *CLCN5*.

Palabras clave: Nefrolitiasis, disfunción tubular renal proximal, nefrocalcinosis, enfermedad de Dent, *CLCN5*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e442>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e442>

Cómo citar: Sancakli O, Kulu B, Sakallioğlu O. Una nueva mutación de la enfermedad de Dent en un niño de 11 años con nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):e442-e444.

INTRODUCCIÓN

La nefrocalcinosis se caracteriza por el depósito de calcio en el parénquima y los túbulos renales. Se asocia con afecciones que provocan hipercalcemia e hiperfosfatemia, y una mayor excreción de calcio, fosfato y/u oxalato en la orina.¹

La enfermedad de Dent es una causa poco frecuente de hipercalcemia sin hipercalcemia. Se caracteriza por presentar proteinuria de bajo peso molecular (bpm), hipercalcemia, nefrocalcinosis o nefrolitiasis, disfunción tubular proximal e insuficiencia renal en la adultez.^{2,3} La fisiopatología de la tubulopatía se debe a la inactivación del intercambiador del *CLCN-5* (canal 5 de cloruro dependiente de voltaje) en los túbulos proximales. Los pacientes con una mutación en el gen *CLCN5* que codifica para el canal *CLCN-5* padecen enfermedad de Dent tipo 1, mientras que aquellos con una mutación en el gen *OCRL* que codifica para inositol polifosfato-5-fosfatasa, padecen enfermedad de Dent tipo 2.⁴ Ambas formas de la enfermedad están vinculadas con el cromosoma X, y los varones, que son hemicígotos, presentan los casos de mayor gravedad. Las mujeres, normalmente afectadas solo levemente, son portadoras.⁵

El caso que presentamos es el de un niño de 11 años con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, en quien se detectó una nueva mutación en el gen *CLCN5*.

A propósito de un caso

Un niño de 11 años de edad fue derivado por nefrolitiasis y nefrocalcinosis detectadas al investigar un dolor abdominal agudo en el departamento de urgencias. Negó toda enfermedad renal, traumatismo, diarrea o estreñimiento en sus antecedentes médicos. Los padres no son consanguíneos y, según los antecedentes médicos familiares, la abuela tuvo insuficiencia renal de origen desconocido. El examen físico, incluidos los parámetros de crecimiento y la presión arterial correspondiente al grupo etario, no reveló patologías. Los resultados de laboratorio fueron normales, con excepción de la hipercalcemia (9 mg/kg/d), la tasa de reabsorción tubular de fósforo (TRP, 88%), la proteinuria de bajo peso molecular (β_2 -microglobulina: 5080 mcg/L, $n < 250$ mcg/L) en la orina de 24 horas, nefrolitiasis bilateral

a. Departamento de Pediatría, Başkent University Zübeyde Hanım Research Hospital, İzmir, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ozlem Sancakli: sancakliozlem@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2017

Aceptado: 15-11-2017

no obstructiva de 4 mm y nefrocalcinosis observada ecográficamente. También fueron normales los valores de oxalato, citrato, ácido úrico, bicarbonato de sodio y fósforo en orina, vitamina D y hormona paratiroidea. Sobre la base de los criterios clínicos para la enfermedad de Dent, se previó el análisis genético para esta enfermedad. La mutación en el gen *CLCN-5* (c.2010_2010 del G o p.Asp671fs) se detectó con desplazamiento del marco de lectura y se la identificó como un codón de terminación (Figura 1).

En el seguimiento del caso, nuestro paciente recibió citrato de potasio y tiazida durante tres años. Los análisis de laboratorio no arrojaron ningún resultado patológico de progresión a una insuficiencia renal terminal. La familia del paciente recibió asesoramiento genético sobre la enfermedad de Dent.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de laboratorio, los pacientes con nefrocalcinosis pueden asignarse a tres grupos de diagnóstico diferencial: hipercalcemia con hipercalcemia, hipercalcemia sin hipercalcemia e hipercalcemia con hipercalcemia. Entre los tres grupos de nefrocalcinosis, nuestro paciente respondía más bien a los criterios del grupo de hipercalcemia sin hipercalcemia, y no a los grupos de hipercalcemia o hipercalcemia con hipercalcemia. La acidosis renal tubular distal,

la poliquistosis renal medular, la nefrocalcinosis neonatal, los diuréticos del asa, las tubulopatías heredadas (enfermedad de Dent, etc.), la hipopotasemia crónica y la talasemia β son enfermedades subyacentes relacionadas con el grupo de nefrocalcinosis de hipercalcemia sin hipercalcemia.¹ El diagnóstico clínico de la enfermedad de Dent se establece sobre la base de todos los criterios siguientes: proteinuria de bajo peso molecular (bpm, aumento de la excreción de β_2 -microglobulina en la orina, proteína secretora de células de Clara y/o proteína ligada al retinol [RBP] al menos 5 veces el límite superior normal, el signo patognomónico de la enfermedad de Dent), hipercalcemia (> 4 mg/kg en la recolección de 24 horas o $> 0,25$ mg Ca^{2+} /mg de creatinina en una muestra puntual) y al menos uno de los siguientes criterios: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hematuria, hipofosfatemia y nefropatía crónica.^{6,7} En nuestro paciente, la enfermedad de Dent fue determinada por nefrocalcinosis, nefrolitiasis, pH sanguíneo normal, proteinuria bpm, hipercalcemia y TRP más baja sin hipercalcemia. El análisis genético también confirmó el diagnóstico con la mutación en el gen *CLCN-5*.

Aunque alrededor del 60% de los pacientes con nefrolitiasis vinculada al cromosoma X presentan mutaciones del gen *CLCN5*, el 15% presenta mutaciones del gen *OCRL*. Ambos genes son normales en el 25% restante de

FIGURA 1. La mutación (c.2010_2010 del G o p.Asp671fs) en el gen *CLCN-5*

los pacientes.^{2,3} La prevalencia exacta de la enfermedad de Dent no está determinada: hasta la fecha, se han identificado más de 250 familias.⁵ En los varones afectados, la prevalencia de hipercalcemia y nefrocalcinosis es del 95% y el 75%, respectivamente. En el 30-80% de los varones afectados, la progresión hacia la insuficiencia renal en estadio terminal se da entre los 30 y los 50 años de edad.^{8,9} Dado que es el primer informe y en un estadio inicial, no pudimos definir las correlaciones entre genotipo y fenotipo para la nueva mutación. La presentación relativamente silenciosa en nuestro paciente puede ser un aspecto específico de esta mutación en la etapa inicial. Es posible que nuestro paciente, con esta nueva mutación, presente el resto de los posibles aspectos (incluida la insuficiencia renal terminal) o aspectos no informados de la enfermedad más adelante. Pero, sin ninguna duda, puede observarse enfermedad de Dent en pacientes con esta mutación en el gen *CLCN5*.

A falta de un tratamiento dirigido al defecto molecular, en la actualidad, los pacientes con enfermedad de Dent reciben tratamientos complementarios orientados a prevenir la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis. Para tratar la hipercalcemia pueden usarse diuréticos tiazídicos.^{10,11}

Aunque es poco frecuente, creemos que la nueva mutación del gen *CLCN5* echará luz sobre los posibles hallazgos y estudios futuros en relación con la enfermedad de Dent. La

enfermedad de Dent deberá tenerse en cuenta en los casos de pacientes varones con nefrocalcinosis con hipercalcemia, proteinuria bpm y pH sanguíneo normal. ■

REFERENCIAS

1. Wrong O. Nephrocalcinosis. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J, et al. eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:1257-80.
2. 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.
3. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2000;57(3):787-93.
4. 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.
5. Ludwig M, Utsch B, Balluch B, et al. Hypercalcemia in patients with CLCN5 mutations. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1241-50.
6. Hoopes RR Jr, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int*. 2004;65(5):1615-20.
7. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):1923-42.
8. Devuyst O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:28.
9. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*. 1998;53:3-17.
10. Raja KA, Schurman S, D'mello RG, et al. Responsiveness of hypercalcemia to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2938-44.
11. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1084-95.