

Elżbieta Kuźma-Mroczkowska<sup>1</sup>, Agata Poźniak<sup>2</sup>, Karol Stachowicz<sup>2</sup>,  
Hanna Szymanik-Grzelak<sup>1</sup>, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska<sup>1</sup>

Otrzymano: 07.01.2019  
Zaakceptowano: 12.02.2019  
Opublikowano: 31.12.2019

## Hiperkalciuria uwarunkowana mutacją genu *CYP24A1* jako przyczyna nawracających zakażeń układu moczowego – opis przypadku

### Hypercalciuria caused by *CYP24A1* mutation as the cause of recurrent urinary tract infections – a case report

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Elżbieta Kuźma-Mroczkowska, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 96 57, e-mail: ekuzma@wum.edu.pl

#### Streszczenie

Hiperkalciuria idiopatyczna jest najczęstszym zaburzeniem metabolicznym prowadzącym do rozwoju kamicy układu moczowego. W jej powstaniu odgrywają rolę: czynniki środowiskowe i dietetyczne, defekty nerkowe – prowadzące do nadmiernej utraty wapnia z moczem, stany przebiegające z nadmierną resorpcją wapnia z kości, mutacje genetyczne zaburzające metabolizm witaminy D. Objawy hiperkalciurii mogą być różnie nasilone – od zatrucia witaminą D, poprzez nefrokalcynozę, kamicę, hiperkalciurię, do postaci łagodniejszych, które ujawnią się podczas suplementacji witaminą D. Hiperkalciuria może powodować niespecyficzne objawy, takie jak: krwinkomocz, krwiomocz, jałowa leukocyturia, zakażenia układu moczowego. W pracy przedstawiono opis przypadku 10-letniej dziewczynki z nawracającymi zakażeniami układu moczowego, u której wykluczono wadę układu moczowego i zaburzenia funkcji pęcherza, stwierdzono zaś hiperkalciurię nerkową. Badania genetyczne potwierdziły mutację *CYP24A1*. Leczenie tiazydami spowodowało normalizację kalciurii, nawroty zakażeń układu moczowego ustąpiły. **Wnioski:** U pacjentów z nawrotami zakażeń układu moczowego należy brać pod uwagę możliwość występowania hiperkalciurii o podłożu genetycznym.

**Słowa kluczowe:** mutacja *CYP24A1*, hiperkalciuria, zakażenia układu moczowego

#### Abstract

Idiopathic hypercalciuria is the most common metabolic disorder leading to urolithiasis. The following factors are involved in its pathogenesis: environmental and dietary factors, kidney defects leading to excess loss of calcium in urine, conditions characterised by increased bone calcium resorption, and genetic mutations impairing vitamin D metabolism. The severity of hypercalciuria may vary, from vitamin D intoxication, through nephrocalcinosis, urolithiasis, hypercalciuria, to milder forms, which occur during vitamin D supplementation. Hypercalciuria may produce non-specific symptoms, such as erythrocyturia, haematuria, sterile leukocyturia, and urinary tract infections. We present a case of a 10-year-old girl with recurrent urinary tract infections. Following the exclusion of urinary tract defect and urinary bladder dysfunction, the patient was diagnosed with renal hypercalciuria. Genetic testing confirmed *CYP24A1* mutation. Treatment with thiazides resulted in calciuria normalisation and resolution of recurrent urinary tract infections. **Conclusions:** Genetic hypercalciuria should be suspected in patients with recurrent urinary tract infections.

**Keywords:** *CYP24A1* mutations, hypercalciuria, urinary tract infections

## WSTĘP

**H**iperkalcurią idiopatyczną nazywamy zwiększone wydalania wapnia z moczem – powyżej 4 mg/kg/dobę. W diagnostyce wykorzystuje się także oznaczenie wskaźnika wapniowo-kreatyninowego (UCa/Cr) z porannej porcji moczu. Wartości referencyjne w przypadku zastosowania tej metody są zależne od wieku pacjenta, a interpretacja wyniku może być trudna ze względu na zróżnicowanie norm w zależności od autorów<sup>(1)</sup>. Hiperkalcuria jest najczęstszym rodzajem zaburzenia metabolicznego, które prowadzi do rozwoju kamicy układu moczowego. W tej grupie chorych występuje u 30–60% dorosłych i 40% dzieci<sup>(1,2)</sup>.

Według dotychczasowych ustaleń, biorąc pod uwagę możliwy patomechanizm, hiperkalcurię podzielono na absorpcyjną, nerkową i resorpcyjną. Hiperkalcuria absorpcyjna jest spowodowana nadmiernym wchłanianiem wapnia w przewodzie pokarmowym, co może być uwarunkowane zwiększoną podażą wapnia w diecie, nadmierną suplementacją witaminy D albo zaburzeniami jej metabolizmu. Podłożem hiperkalcurii nerkowej jest upośledzone wchłanianie zwrotne wapnia, a resorpcyjnej – nadmierna resorpcja z kości w wyniku m.in. długotrwałej terapii glikokortykosteroidami, unieruchomienia, przeczutów nowotworowych do kości lub nadczynności przytarczyc<sup>(3,4)</sup>. Różnicowanie typów hiperkalcurii w zależności od przyczyny wykonuje się z wykorzystaniem testu Paka (test

doustnego obciążenia wapniem). W ostatnim czasie podkreśla się, że wymienione powyżej rodzaje hiperkalcurii mogą się pojawiać naprzemiennie i stanowić manifestację kliniczną jednej choroby<sup>(1)</sup>.

Do objawów hiperkalcurii należą: kamica nerkowa, bóle brzucha, objawy dyzuryczne, krwinkomocz, krwiomocz, jałowa leukocyturia, nawracające zakażenia układu moczowego. Ponadto mogą się dołączać symptomy ze strony układu kostnego – związane z obniżoną gęstością mineralną kości – bóle stawów, patologiczne złamania<sup>(5,6)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU

W pracy przedstawiono przypadek obecnie 10-letniej dziewczynki, u której poszerzona diagnostyka przyczyn nawracających zakażeń układu moczowego wykazała obecność hiperkalcurii o podłożu genetycznym.

Po raz pierwszy dziewczynka została przyjęta na oddział nefrologii dziecięcej w wieku 7 lat. Na podstawie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej i cystografii mikcyjnej wykluczono obecność wady w układzie moczowym. Wynik badania urodynamicznego (uroflowmetrii) był prawidłowy. W scyntygrafii dynamicznej nerek stwierdzono obecność niewielkich zmian pozapalnych w nerce lewej. Wobec obecności złoju w badaniu USG (o średnicy 4 mm w mięszu nerki lewej) badania diagnostyczne rozszerzono o ocenę gospodarki wapniowo-fosforanowej (tab. 1). W surowicy krwi stwierdzono: obniżone stężenie 25(OH)D,

Badany parametr	Wiek [lata]									
	7	7,5	7,75	8	8,5	9,0	9,5	10	10,5	
Kreatynina [mg/dl], norma: 0,2–0,7	0,4		0,4		0,4					0,4
Wapń [mEq/l], norma: 4,38–5,3	5,3		5,3		5,2					5,1
Fosfor [mEq/l], norma: 2,16–3,24	2,7		2,9		3,0					2,9
Magnez [mg/dl], norma: 1,6–2,3	2,1		2,1		2,1					2,0
Sód [mmol/l], norma: 132–145	145		142		143					140
25(OH)D [ng/ml], norma: 20–50	7,5		19,9		27					28
1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml], norma: 19,9–79,3			61,4							
PTH [pg/ml], norma: 11–67	10,4		11,8							
Fosfataza alkaliczna [j./l], norma: 156–386	164		203							230
Wydalenie minerałów [mg/kg/dobę]										
Wapń	6,02	8,22	6,15	7,52	5,03	3,13	2,45	5,2	3,7	
Fosfor	28,26	14,7	23,9	20,7	12,6	15	14,7	13	13,5	
Magnez	2,72	2,76	4,37	2,07	1,94	2,8	2,42	2,27	2,7	
Kwas moczowy	13,41	12,8	15,6	10,5	10,4	14	13	9	8	
Kreatynina	16,71	17,8	18,6	18,1	18,6	18,5	21	18,4	18,6	
Wydalenie sodu [mmol/kg/dobę]	4,16	3,13	2,0	2,61						
Wskaźnik wapń/kreatynina	0,36	0,46	0,33	0,41	0,27	0,17	0,12	0,28	0,19	
Wskaźnik fosfor/kreatynina	1,71	0,82	1,29	1,14	0,68	0,8	0,7		0,72	
Wskaźnik magnez/kreatynina	0,16	0,15	0,23	0,13	0,1	0,15	0,11	0,12	0,14	
Wskaźnik magnez/wapń	0,46	0,33	0,71	0,33	0,39	0,89	0,98	0,43	0,7	
Fe Mg [%]	3,13		3,13							
Suplementacja witaminy D <sub>3</sub> [j./dobę]	0	400	0	200	200	200	200	400	600	
Hydrochlorotiazyd [mg/dobę]						12,5	12,5	12,5	25	

Tab. 1. Badane parametry biochemiczne w okresie obserwacji i leczenia

stężenie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  w górnym zakresie normy, wartość kalcemii na górnej granicy normy, w dobowej zbiórce moczu: zwiększone wydalanie wapnia, fosforu, sodu, podwyższone wskaźniki wapniowo-kreatyninowy oraz fosforanowo-kreatyninowy. Wydalanie cytrynianów w moczu wynosiło  $0,97 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/\text{dobę}$ . Diagnostykę poszerzono o test Paka. Wartość wskaźnika  $\text{UCa}/\text{Cr}$  [mg/mg] przed obciążeniem Ca wynosiła 0,4, a po obciążeniu 0,73. Wynik sugerował nerkowe pochodzenie hiperkalciurii. Badanie densytometryczne wykazało obniżenie całkowitej gęstości mineralnej kości [*total bone mineral density* (BMD) –  $0,746 \text{ g}/\text{cm}^2$ , *Z-score* (–1,4)], zwłaszcza w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [L2–L4 BMD –  $0,5 \text{ g}/\text{cm}^2$ , *Z-score* (–2,4)]. Zdecydowano o wykonaniu badań genetycznych, które wykazały obecność heterozygotycznej mutacji w genie *CYP24A1* (p.R396W) kodującym  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -24-hydroksylazę. W leczeniu początkowo zastosowano dietę z ograniczeniem fosforanów i soli, normowapniową, która spowodowała normalizację fosfaturii, bez wpływu na hiperkalciurię. Wobec niskiego stężenia witaminy  $\text{D}_3$  i obniżenia BMD włączono suplementację witaminą  $\text{D}_3$ . Zaobserwowano jednak narastanie średnicy złogu i nasilenie hiperkalciurii. Dołączono hydrochlorotiazyd. Dawkę leku dobrano indywidualnie, pod kontrolą kalciurii i stężenia  $25(\text{OH})\text{D}$ . W miesiącach letnich pacjentka pozostawała bez suplementacji witaminą D. Obecnie parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej pozostają w granicach normy. W badaniach USG wielkość złogu nie narasta. U dziewczynki od roku nie odnotowano zakażeń układu moczowego. W kontrolnym badaniu densytometrycznym nie stwierdzono pogorszenia całkowitej BMD [*total BMD* –  $0,781 \text{ g}/\text{cm}^2$ , *Z-score* (–1,3)], w odcinku lędźwiowym zaś nastąpiła progresja zmian [L2–L4 BMD –  $0,502 \text{ g}/\text{cm}^2$ , *Z-score* (–2,8)]. Z powodu nasilającej się wady postawy (skolioza) chora pozostaje pod opieką ortopedy i rehabilitanta.

## OMÓWIENIE

Idiopatyczna hiperkalciuria u dzieci jest zaburzeniem metabolicznym prowadzącym do rozwoju kamicy nerkowej<sup>(1,5-7)</sup>. O zaburzeniu możemy mówić, gdy mamy do czynienia z normokalcemią i hiperkalciurią, która występuje bez ewidentnej przyczyny. U podłoża choroby leżą czynniki zarówno środowiskowe (ocieplenie klimatu), dietetyczne (dieta z ograniczeniem wapnia i magnezu), jak i genetyczne<sup>(1,8)</sup>. Gen *CYP24A1*, którego defekt stwierdzono u opisywanej pacjentki, koduje  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -24-hydroksylazę. Enzym ten działa zarówno na kalcydiol [ $25(\text{OH})\text{D}$ ], jak i na kalcytriol [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ], prowadząc do powstania ich nieaktywnych katabolitów:  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  oraz  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ <sup>(9)</sup>. Reakcja 24-hydroksylacji stanowi ważny mechanizm zapobiegający zatruciu witaminą  $\text{D}$ <sup>(5,10)</sup>. Defekt genu *CYP24A1* prowadzi do gromadzenia się w organizmie aktywnej witaminy  $\text{D}$ , a klinicznie wywołuje objawy jej nadmiaru: nadmierną resorpcję z kości, zwiększone wchłanianie w jelitach oraz zwiększone wydalanie

przez nerki. Zaburzenie to znane jest jako idiopatyczna hiperkalcemia niemowląt<sup>(5,6,10,11)</sup>, może jednak przebiegać zarówno z hiperkalcemią, jak i bez niej<sup>(3)</sup>. Na ogół uważa się, że przypadki mutacji homozygotycznej skutkują cięższym przebiegiem choroby, z obecnością ciężkiej hiperkalcemii w pierwszym roku po urodzeniu, jednak nawet u tych chorych możliwy jest skąpoobjawowy przebieg zaburzenia<sup>(5,11)</sup>. Porównanie prezentowanego przypadku cechującego się trudnym diagnostycznie, podstepnym przebiegiem do przypadków mutacji genu *CYP24A1* opisywanych w literaturze wskazuje, że przebieg kliniczny zaburzenia może się znacznie różnić u poszczególnych pacjentów. Opisywane są zarówno przypadki o przebiegu ostrym, z ciężką hiperkalcemią, występujące zwykle już w pierwszym roku życia<sup>(6)</sup>, jak i przypadki rozpoznania choroby dopiero w wieku wczesnodziecięcym lub dorosłym<sup>(7)</sup>. Polimorfizmy *CYP24A1* mogą się wiązać z manifestacjami łagodnymi, jak również z cięższymi – pod postacią kamicy nerkowej czy też nefrokalcynozy<sup>(9)</sup>. Warto w tym miejscu wspomnieć o innych znanych zaburzeniach genetycznych mogących prowadzić do podobnego obrazu klinicznego. Wśród przyczyn idiopatycznej hiperkalcemii niemowląt, poza mutacją *CYP24A1*, wymienia się zespół Williamsa–Beurena wywołany delecją na chromosomie 7. oraz mutacje *SLC34A1*, genu kotransportera sodowo-fosforanowego<sup>(5,8)</sup>.

W przypadku opisywanej chorej początkowo jedynym objawem były nawracające zakażenia układu moczowego. Ujawnienie złogu w nerce sugerowało, że proces chorobowy toczył się już długo przed rozpoznaniem. Jego przewlekłość potwierdziło odnotowane w badaniu densytometrycznym obniżenie BMD. Osteopenia/osteoporoza stanowi częsty element idiopatycznej hiperkalciurii<sup>(12)</sup>. Etiopatogeneza zaburzeń kostnych jest wieloczynnikowa, nie do końca poznana. Na ich rozwój mają wpływ między innymi nieprawidłowa dieta – bogatobiałkowa z ograniczeniem podaży wapnia, zaburzenia stężenia kalcytriolu czy też predyspozycje genetyczne. Udokumentowano również fakt, że dzieci z hiperkalciurią i kamicy cechują się niższym uwapnieniem kośćca w porównaniu z dziećmi z hiperkalciurią, ale bez stwierdzonej kamicy nerkowej<sup>(12)</sup>.

W leczeniu hiperkalciurii idiopatycznej stosuje się diuretyki tiazydowe, które bezpośrednio zwiększają reabsorpcję wapnia w cewce dalszej nefronu i tym samym ograniczają wielkość kalciurii<sup>(3,6)</sup>. Tiazydy zapobiegają rozwojowi kamieni w drogach moczowych, jednak ich wpływ na poprawę gęstości kości jest dyskusyjny. Istotnym problemem w tej grupie pacjentów nadal pozostają trudności terapeutyczne w doborze dawki witaminy  $\text{D}$ . Obecnie, w sytuacji powszechnie występujących niedoborów witaminy  $\text{D}$ , stosowanie jej preparatów jest bardzo częste. Dotychczasowe badania nie wykazały związku pomiędzy podażą witaminy  $\text{D}$  a zwiększeniem ryzyka powstania złożeń w nerkach. Nie ma natomiast wytycznych dotyczących jej dawkowania w przypadku dzieci z hiperkalciurią i kamicy. W tej grupie wiekowej właściwa podaż witaminy  $\text{D}$  z jednej

strony ma duże znaczenie dla prawidłowego wzrastania, z drugiej zaś zwiększa wydalanie wapnia. Niemniej jednak rozpoznanie defektu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -24-hydroksylazy ma istotne implikacje, szczególnie u pacjentów z wysokim stężeniem wapnia w moczu, wysokim stężeniem wapnia w surowicy, niskim stężeniem parathormonu (PTH)<sup>(9)</sup>. Podkreśla się też fakt, że profilaktyczne dawki witaminy D podawane osobom z nierozpoznaną mutacją mogą wywołać objawy zatrucia tym związkami. Stąd mimo bezsprzecznych korzyści, które są wynikiem przyjmowania witaminy D, należy zachować pewną ostrożność w jej stosowaniu<sup>(10)</sup>. Wydaje się, że u pacjenta z rozpoznaniem defektem *CYP24A1* decyzja o odstawieniu witaminy D lub kontynuacji jej suplementacji oraz dobór odpowiedniej dawki powinny być ustalane indywidualnie, pod kontrolą kalciurii, kalcemii, aktywności fosfatazy zasadowej, stężenia  $25(\text{OH})\text{D}$  i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ <sup>(11,12)</sup>.

## WNIOSKI

Diagnostując przyczyny nawracających zakażeń układu moczowego u dzieci, należy brać pod uwagę zaburzenia gospodarki wapniowej i ocenić kalciurię.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Milart J, Jobs K, Jung A: Hiperkalciuria idiopatyczna. *Pediatr Med Rodz* 2016; 12: 22–27.
2. Kamińska A, Bieroza I: Hiperkalciuria – najczęstsze zaburzenie metaboliczne u dzieci z kamicą nerkową. *Nowa Pediatr* 2011; 2: 49–52.
3. Wróblewski T, Wystrychowski A: Hiperkalciuria. *Przegl Lek* 2011; 68: 107–113.
4. Kamińska A, Bieroza I: Kamica układu moczowego u dzieci. *Nowa Pediatr* 2011; 2: 42–48.
5. Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP: Genetic diseases of vitamin D metabolizing enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 1097–1101.
6. Marks BE, Doyle DA: Idiopathic infantile hypercalcemia: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 127–132.
7. Jobst-Schwan T, Pannes A, Schlingmann KP et al.: Discordant clinical course of vitamin-D-hydroxylase (*CYP24A1*) associated hypercalcemia in two adult brothers with nephrocalcinosis. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40: 443–451.
8. Pronicka E, Ciara E, Halat P et al.: Biallelic mutations in *CYP24A1* or *SLC34A1* as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet* 2017; 58: 349–353.
9. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K et al.:  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}$ -24 hydroxylase (*CYP24A1*) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 649–665.
10. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S: Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 410–421.
11. Carpentier TO: *CYP24A1* loss of function: clinical phenotype of monoallelic and biallelic mutations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 337–340.
12. Jobs K, Jung A: Gęstość kości u pacjentów z hiperkalciurią idiopatyczną – przegląd piśmiennictwa w aspekcie bezpieczeństwa stosowania witaminy D. *Pediatr Med Rodz* 2013; 9: 245–249.