

INFORMACJE DLA PACJENTÓW



CHOROBA DENTA



CHOROBA DENTA



Koordynator projektu:

Prof. Franz Schaefer
Szpital Uniwersytecki w Heidelbergu
Im Neuenheimer Feld 130.3
D-69120 Heidelberg
Tel: +49 (0)6221/56-34191
Email: contact@erknet.org

Rzecznicy praw pacjenta:

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

Patient Engagement Manager:

Vera Cornelius-Lambert
Email: patients@erknet.org

Odwiedź naszą stronę internetową i zapisz się na nasz newsletter pod adresem:

<https://pacjenci.erknet.org>

Śledź nas na Twitterze:

@EuRefNetwork



SPIS TREŚCI

CO TO JEST CHOROBA DENTA	4
Dlaczego mam / moje dziecko ma chorobę Denta	5
Czy wiesz, że?	6
GENETYKA, CZYLI DZIEDZICZENIE CHOROBY DENTA	6
Genetyka, podstawowe pojęcia	8
Choroba Denta typu 1, 2, 3	10
OBJAWY	11
Białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej	12
Hiperkalciuria - zwiększone wydalanie wapnia z moczem	13
Zwapnienia nerek i kamica nerkowa	13
Hematuria (zwykle mikrohematuria)	14
Zespół Fanconiego i niskie stężenie fosforanów w surowicy krwi	14
Przewlekła choroba nerek i niewydolność nerek	15
Inne objawy	15
ROZPOZNANIE	16
Czy chorobę Denta można pomylić z inną chorobą?	17
LECZENIE	19
A. Działania profilaktyczne /Zapobieganie tworzeniu się kamieni nerkowych	19
B. Leczenie objawowe kamicy nerkowej	21
C. Leczenie przewlekłej niewydolności nerek	22
D. Dalsze perspektywy leczenia choroby	23
E. Stany nagłe	23
F. Opieka przedoperacyjna	23
G. Opieka psychologiczna	23
ROKOWANIE	24
DODATKOWA POMOC	24
SŁOWNICZEK	26
PIŚMIENNICTWO	28
KONTAKT	31
ZASTRZEŻENIA PRAWNE	31



CO TO JEST CHOROBA DENTA?

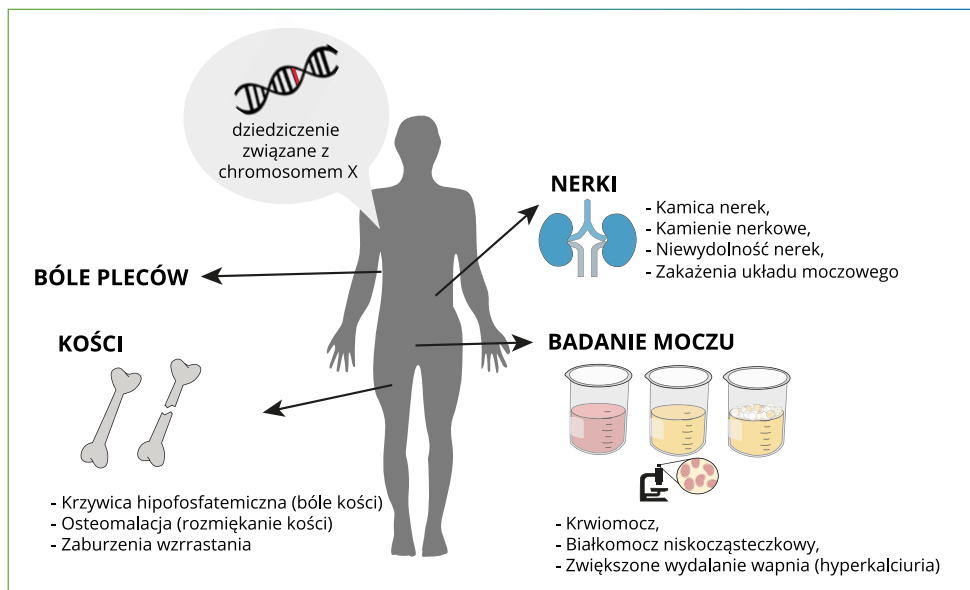
Choroba Denta to bardzo rzadko występująca wrodzona choroba nerek prowadząca do rozwoju kamicy nerkowej, a nierzadko również niewydolności nerek. Objawy choroby zwykle występują już w dzieciństwie, ale mogą również pozostać niezauważone aż do wieku dorosłego.

Główną cechą choroby jest występowanie **białka w moczu, głównie białka o niskiej masie cząsteczkowej** (patrz niżej) w połączeniu z **hiperkalciurią**, czyli zwiększonym wydalaniem wapnia z moczem oraz tworzenie się złożeń wapnia w nerkach (**nefrokalcynoza**) i kamieni nerkowych (**kamica nerkowa**). Postęp choroby prowadzi do niewydolności nerek zwykle we wczesnej dorosłości.

Do mniej typowych cech należy **krzywica**, czyli deformacja kości wtórna do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz zaburzenia **wzrostu**.

Choroba występuje na ogół tylko u mężczyzn, ponieważ jej dziedziczenie związane jest z chromosomem płciowym X (patrz niżej).

Częstość występowania choroby, prawdopodobnie ze względu na brak dolegliwości u wielu pacjentów i mało znany charakter, może być niedoszacowana. Choroba często rozpoznawana jest zbyt późno, w zaawansowanych stadiach niewydolności nerek.



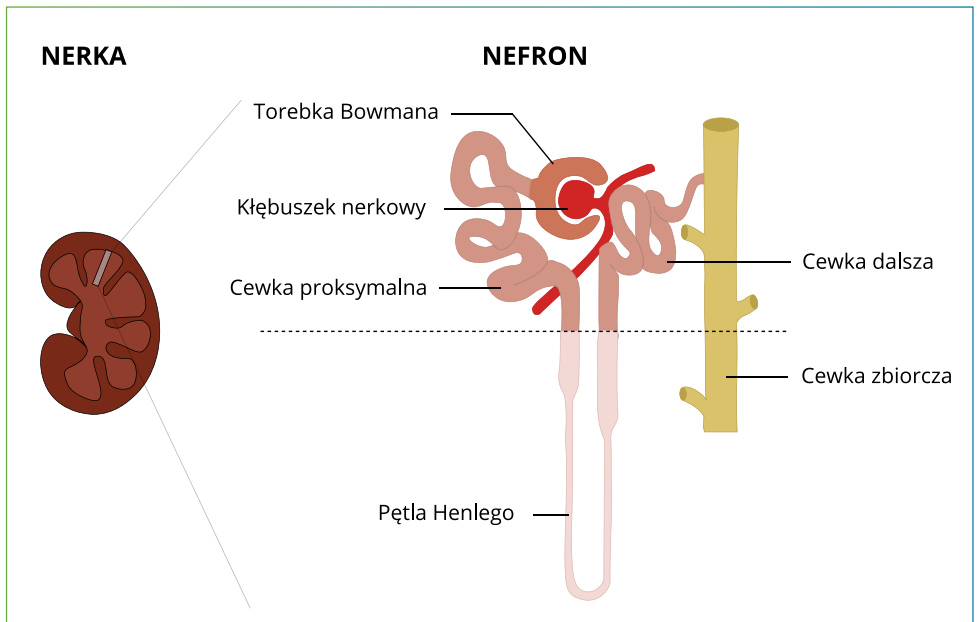
Rycina 1. Charakterystyka choroby Denta

Dlaczego mam / moje dziecko ma chorobę Denta?

Choroba Denta jest chorobą wrodzoną, czyli uwarunkowaną genetycznie, **monogenetyczną**, co oznacza, że jej wystąpienie jest spowodowane mutacją konkretnego, pojedynczego genu (w tym przypadku albo genu **CLCN5**, albo **OCRL1**) i należy do grupy chorób zwanych tubulopatiami.

Tubulopatie to choroby, w których defekt, czyli nieprawidłowe działanie dotyczy kanalików nerkowych (patrz poniżej). Wyróżnia się tubulopatie proksymalne i dystalne lub mieszane, w zależności od tego, w którym odcinku kanalików nerkowych występuje defekt działania.

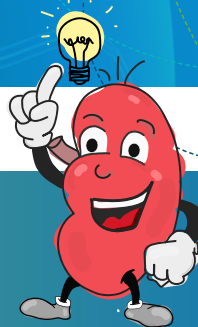
W chorobie Denta defekt działania dotyczy przede wszystkim kanalików proksymalnych. W tych odcinkach kanalików wiele substancji, które pierwotnie zostały przefiltrowane w kłębuszkach (filtrach nerkowych), jest ponownie wchłaniane, ponieważ organizm nadal je potrzebuje. Geny **CLCN5** i **OCRL1** kodują specyficzne enzymy, które są niezbędne do reabsorpcji niskocząsteczkowych białek a także minerałów, takich jak potas, fosforan, wapń oraz wodorowęglanów.



Rysunek 2. Budowa nefronu, zaadoptowano z Infokid.org.uk

CHOROBA DENTA

CZY WIESZ, ŻE?



Głównym zadaniem nerek i układu moczowego jest usuwanie z ustroju nadmiaru wody oraz zbędnych produktów przemiany materii, jak również substancji dostarczonych z pokarmem, które nie są potrzebne, a niekiedy nawet szkodliwe.

Każda nerka zawiera średnio około miliona nefronów, z których każdy składa się z ciała nerkowego (kłębuszek nerkowy + torebka kłębuszka) oraz kanalika nerkowego nazywanego też cewką nerkową.

W **kłębuszku nerkowym**, na zasadzie filtracji powstaje mocz pierwotny. Jest to przefiltrowana krew pozbawiona białek i komórek morfotycznych krwi.

Kanalik nerkowy to fragment nefronu, w którym zachodzi transport moczu, zwrotne wchłanianie niektórych niezbędnych składników do krwi, które pierwotnie zostały przefiltrowane w kłębuszkach nerkowych, ale są cenne dla organizmu, takie jak woda, elektrolity (jak sód, chlorki, potas, wapń, magnez, fosfor i wiele innych), glukoza, aminokwasy i białka. Kanaliki nerkowe regulują również homeostazę kwasowo-zasadową, odpowiadają za zakwaszanie oraz zagęszczanie moczu.

U dorosłego człowieka nerki filtrują około 150 litrów wody dziennie, z czego 99% jest reabsorbowane zwrotnie w kanalikach nerkowych a mocz ostateczny wydalany jest w ilości około 1,5 litra. Jest to możliwe dzięki temu, że kanaliki nerkowe mają łączną długość **80 km!**

Kanalik nerkowy składa się z następujących odcinków: kanalika proksymalnego, pętli Henlego, kanalika dalszego i kanalika zbiorczego.

W **kanalikach proksymalnych** odbywa się większość procesów reabsorpcji.

Nerki produkują również hormony, które wpływają na funkcjonowanie innych narządów. Na przykład, hormon stymulujący produkcję czerwonych krwinek, hormony regulujące ciśnienie krwi, czy uczestniczące w metabolizmie wapnia.

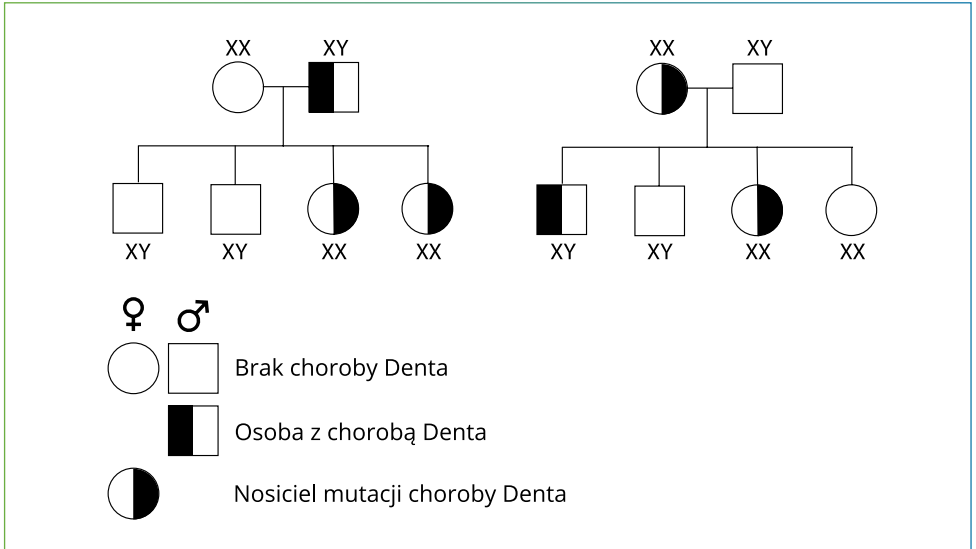


GENETYKA, CZYLI DZIEDZICZENIE CHOROBY DENTA

Przyczyną choroby Denta jest mutacja pojedynczego genu **CLCN5** lub **OCRL1**. Oba te geny znajdują się na chromosomie X, dlatego dziedziczenie tych mutacji i choroby Denta jest sprzężone z płcią.

U mężczyzn każda komórka ciała zawiera jeden chromosom X i jeden chromosom Y, u kobiet są to zawsze dwa chromosomy X.

Dziedziczenie choroby Denta jest **recesywne i związane z chromosomem X**. Oznacza to, że zwykle dotyczy tylko u mężczyzn, ponieważ kobiety mają dwa chromosomy X, z których jeden może kompensować defekt innego chromosomu X. Choroba objawia się tylko wtedy, gdy dana osoba nie posiada przynajmniej jednego zdrowego chromosomu X.



Rysunek 3. Dziedziczenie choroby Denta jest recesywnie związane z chromosomem X; zwykle objawia się tylko u mężczyzn, ponieważ mężczyźni mają tylko jeden chromosom X, dziedziczony od matki i tylko jedną kopię genów *CLCN5* lub *OCRL1*

Chłopcy dziedziczą zaburzenie po matce, ponieważ zawsze otrzymują chromosom X od matki i chromosom Y od ojca. Jeśli matka jest nosicielką mutacji *CLCN5* lub *OCRL1*, istnieje 50 procent szans, że przeekaże mutację swoim dzieciom. Dziewczynki nie zachorują, ponieważ posiadają drugą kopię genu od ojca, dziedziczą drugi chromosom X od ojca. Chłopcy dziedziczą po ojcu chromosom Y i mają tylko jedną kopię genów dziedziczonych z chromosomem X, w tym przypadku dziedziczonych zawsze od matki. Kobieta z wadliwą jedną kopią genów dziedziczonych z chromosomem X, nazywana jest nosicielką choroby, zwykle nie ma objawów, ale może przekazać chorobę swoim dzieciom.

Zasadniczo w każdej komórce ciała tylko jeden chromosom X jest aktywny, dlatego w przypadku kobiet jeden z nich ulega zawsze inaktywacji. Jest to zdarzenie losowe występujące w każdej komórce ciała osobno. Tak więc kobiety będące nosicielkami choroby mają mieszaną zmutowanych i niezmutowanych komórek. W niektórych przypadkach kobiety mogą mieć korzystną inaktywację X, w której dotknięty chromosom X jest wyciszony w większości komórek. U tych kobiet mogą nie wystąpić żadne lub tylko bardzo łagodne objawy zaburzenia. W innych przypadkach, kobiety mając tzw. dominującą niekorzystną inaktywację chromosomu X / nieuszkodzony chromosom X jest

CHOROBA DENTA

wyciszony w większości komórek/ mogą prezentować objawy choroby Denta.

W niezwykle rzadkich przypadkach mutacja pojawia się losowo bez wyraźnej przyczyny, gdyż oboje rodzice nie są jej nosicielami. Nazywa się to „mutacją de novo”, a przyczyną jest mutacja występująca w komórce zarodkowej (jajo lub plemnik) jednego z rodziców lub powstająca już w zapłodnionej komórce, podczas wczesnej embriogenezy. W tej sytuacji mutacja pojawia się po raz pierwszy u danego członka

rodziny, a całe pozostałe potomstwo jego rodziców nie będzie nią dotknięte. Mimo to, osoba dotknięta – chory mężczyzna - przekaże mutację wszystkim swoim córkom.

Ustalenie pochodzenia mutacji (de novo vs. odziedziczona) może mieć znaczenie dla dalszego planowania rodziny (ocena ryzyka dla rodzeństwa), ale także w przypadku rodziców chorego dziecka ustalenia potencjalnej możliwości bycia dawcą nerki.

Genetyka, pojęcia podstawowe

Ciało człowieka składa się z milionów komórek. Większość komórek zawiera kompletny zestaw genów.

Geny to tzw. “przepis na życie” działający jako zestaw instrukcji kontrolujących m.in. nasz wzrost i funkcjonowanie naszego organizmu. Odpowiadają za wiele naszych cech, takich jak kolor oczu czy wysokość ciała.

Kiedy dochodzi do mutacji określonego genu, produkt białkowy tego genu może być wadliwy, nieskutecznie działający lub nieobecny. W zależności od funkcji danego białka, może to dotyczyć funkcji i budowy jednego lub kilku narządów.

Geny składają się z substancji chemicznej zwanej DNA i znajdują się wewnątrz nitkowatych struktur zwanych **chromosomami**.

Każdy człowiek w większości komórek posiada 46 chromosomów. Są to 22 pary chromosomów autosomalnych i 1 para chromosomów płciowych, czyli X i/lub Y. Chromosomy są dziedziczone od rodziców, 23 od matki i 23 od ojca, więc każda osoba ma 2 pełne zestawy 23 chromosomów lub 23 “pary”. Ponieważ chromosomy zbudowane są z genów, każdy dziedziczy 2 kopie większości genów, po jednej kopii od każdego z rodziców. Nieco inaczej wygląda sytuacja w przypadku chromosomów płci, gdzie w przypadku płci męskiej występuje jeden chromosom X i Y, a w przypadku płci żeńskiej odpowiednio dwa chromosomy X.

Dziedziczenie autosomalne

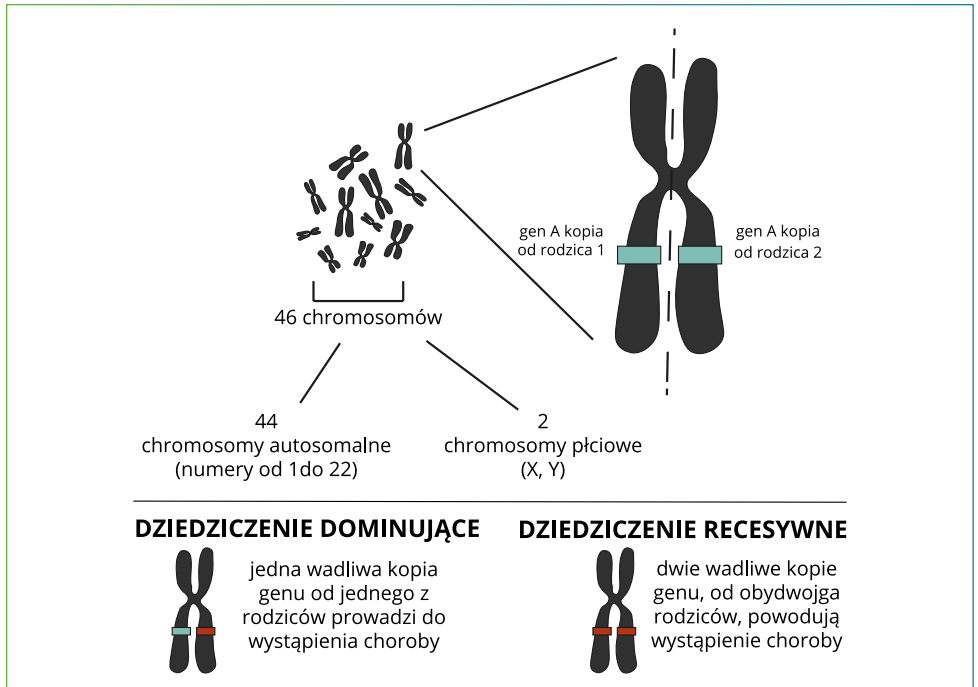
Ten typ dziedziczenia dotyczy genów zlokalizowanych na chromosomach autosomalnych, czyli nie związanych z płcią.

W przypadku dziedziczenia dominującego wystarczy jedna kopia wadliwego genu, aby wystąpiły objawy choroby.

W przypadku dziedziczenia recesywnego posiadanie jednej prawidłowej wersji genu uniemożliwia ujawnienie się choroby, czyli do ujawnienia się choroby niezbędne są dwa wadliwe geny.

Dziedziczenie typu X

O dziedziczeniu X mówimy wtedy, gdy geny, których mutacje powodują daną jednostkę chorobową, zlokalizowane są na chromosomie X. Choroby te różnią się od chorób autosomalnych tym, że w inny sposób dotykają kobiet i mężczyzn. Dzieje się tak dlatego, że obie płcie mają inny zestaw chromosomów płciowych: Podczas gdy kobiety mają dwa chromosomy X, a więc dwie wersje każdego genu na chromosomie X, mężczyźni mają tylko jeden chromosom X, czyli tylko jedną wersję danego genu. Dlatego wadliwy gen na chromosomie X będzie prowadził do choroby u mężczyzny, podczas gdy u kobiety drugi chromosom X może to zrekompensować (**dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X**).

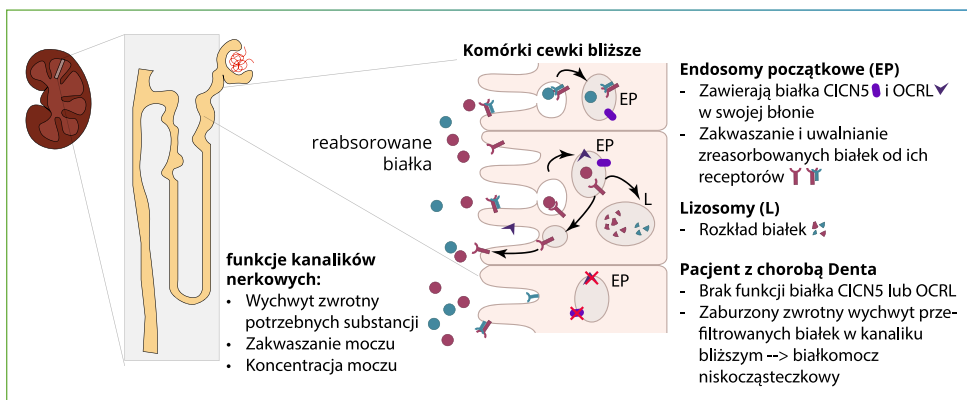


Rysunek 4. Typy chromosomów i sposoby dziedziczenia genów

CHOROBA DENTA

Choroba Denta typ 1, 2 i 3

Dotychczas zidentyfikowano dwa typy choroby. Obie formy są dziedziczone w sposób recesywny, ale mutacje dotyczą dwóch różnych genów.



Rycina 5. Rnaczenie białek CICN5 i OCRL w wychwytywanie filtrowanego białka w komórkach kanalikula proksymalnego i uwalnianiu endosomalnym. Defekty objawiają się białkomoczem o niskiej masie cząsteczkowej.

Typ 1

Przyczyną choroby jest mutacja w genie **CLCN5**, która warunkuje funkcję kanału chlorowego CLC-5. Kanał CLC-5 odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu kwaśnego odczynu w endosomach (strukturach komórkowych m.in. odpowiedzialnych za transport substancji) komórek kanalików proksymalnych, co ma istotne znaczenie dla prawidłowej reabsorpcji białek o niskiej masie cząsteczkowej (LMW).

Jest to najczęstszy typ choroby i stanowi około 65% wszystkich przypadków choroby Denta. Istnieje wiele różnych mutacji tego genu, a objawy mogą się znacznie różnić nawet u pacjentów posiadających tę samą mutację.

Typ 2

Typ 2 występuje u około 10-15% pacjentów z chorobą Denta i jest spowodowany mutacjami w genie **OCRL1**. Ten typ choroby charakteryzuje się tymi samymi objawami nerkowymi, które mogą wystąpić w typie 1, ale dodatkowo obserwuje się takie objawy jak: **niepełnosprawność intelektualna**, zwykle w stopniu lekkim, zmiany w oczach w postaci łagodnej **zaćmy** (zmętnienie soczewki), krótkowzroczność, a także zaburzenia wzrastania czy zmniejszone napięcie mięśniowe.

Gen OCRL koduje białko zaangażowane w transport wewnątrzkomórkowy w komórkach kanalików proksymalnych, ale również zaangażowany jest w wiele innych proce-

sów w organizmie. Niektóre rodzaje mutacji w genie OCRL powodują chorobę Denta typu 2, podczas gdy inne powodują znacznie cięższą chorobę zwaną zespołem Lowe'a (patrz poniżej).

Typ 3

Dotyczy pozostałych pacjentów z cechami choroby Denta (25–35%, u których nie udało się określić żadnej z wyżej wymienionych mutacji. Prawdopodobnie inne, niezidentyfikowane jeszcze geny mogą powodować tę chorobę.



OBJAWY

Chorobę Denta należy podejrzewać w przypadku współistnienia następujących cech:

- 1. Płeć męska**
- 2. Wysoki poziom białek o niskiej masie cząsteczkowej w moczu**
- 3. Nadmierne wydalanie wapnia z moczem**
- 4. Obecność jednej z następujących cech:**
 - **Zwapnienie nerek**
 - **Kamienie nerkowe**
 - **Krew w moczu**
 - **Niski poziom fosforanów w surowicy krwi**
 - **Upośledzona czynność nerek**
 - **Dowody na dziedziczenie recesywne sprzężone z chromosomem X.**

Rycina 6. Charakterystyczny zespół objawów choroby Denta.

Choroba Denta została po raz pierwszy opisana przez Charlesa Enrique Denta i M. Friedmana w 1964 roku, którzy zaobserwowali współwystępowanie krzywicy ze zwiększonym wydalaniem wapnia, fosforanów, wodorowęglanów i niskocząsteczkowych białek w moczu u dwóch

niespokrewnionych brytyjskich chłopców. 30 lat później nefrolog Oliver Wrong szczegółowo opisał chorobę i nazwał ją imieniem swojego mentora.

Choroba występuje prawie wyłącznie u mężczyzn, a objawy mogą pojawiać się już od wczesnego dzieciństwa. Nasile-

CHOROBA DENTA

nie objawów choroby Denta może być bardzo różne, nawet wśród dotkniętych nią członków tej samej rodziny. Niestąla liczba występujących objawów, niewielka liczba zidentyfikowanych przypadków, brak dużych badań klinicznych i możliwość wpływu innych genów na te zaburzenia, uniemożliwia opracowanie pełnego obrazu powiązanych objawów i rokowania. Osoby dotknięte chorobą mogą nie mieć wszystkich objawów omówionych poniżej. W każdym konkretnym przypadku należy indywidualnie ocenić występujące niepra-

widowości, ich sposób leczenia, a także ogólne rokowanie.

Możliwe są przypadkowe rozpoznania choroby w fazie bezobjawowej, ale najczęściej ma to miejsce wtórnie do rozpoznanej zaawansowanej przewlekłej choroby nerek o nieznannej etiologii w wieku 30-50 lat.

U kobiet nosicielek mutacji choroby Denta mogą być obecne łagodne objawy takie jak proteinuria drobnocząsteczkowa oraz hiperkalciuria, natomiast niezwykle rzadko dochodzi do rozwoju kamicy nerkowej czy upośledzenia funkcji nerek.

Białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej (LMW proteinuria, ang. low molecular weight proteinuria) ~~low molecular weight~~

Zwykle jest to ponad 5-krotnie zwiększone wydalanie beta 2-mikroglobuliny w moczu!

Pacjenci z chorobą Denta mają podwyższony poziom białka w moczu, co jest jedynym stałym laboratoryjnym objawem choroby.

Typ białkomoczu obserwowany w chorobie Denta jest znany jako białkomocz o niskiej masie cząsteczkowej (LMW proteinuria).

Białka LMW są małymi białkami, które przechodzą przez barierę filtracyjną w kłębuszkach nerkowych do moczu pierwotnego, ale w normalnych warunkach w kanalikach proksymalnych ulegają ponownej reabsorpcji, dlatego są nieobecne w moczu osób zdrowych. Pomiar białek LMW wymaga specjalnych testów, dlatego obecność białkomoczu niskocząsteczkowego w rutynowych badaniach moczu może zostać niewykryta. Przykładami białek LMW wykorzystywanych w diagnostyce są beta-2 mikroglobulina, alfa-1 mikroglobulina i białko wiążące retinol. Ich obecność w moczu wskazuje na upośledzoną funkcję kanalika proksymalnego. W chorobie Denta stężenie beta-2 mikroglobuliny w moczu co najmniej pięciokrotnie przewyższa górną granicę normy.

W celu ilościowej oceny białkomoczu można wykonać 24-godzinną zbiórkę moczu lub ocenić stosunek beta 2-mikroglobuliny (jako przykład białka LMW) do kreatyniny w przypadkowej porcji moczu.

W bardziej zaawansowanych stadiach choroby w moczu mogą pojawiać się także inne rodzaje białka, w tym albumina, co wynika z postępującego wtórnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych. To powoduje, że choroba Denta, szczególnie w swoich zaawansowanych stadiach może również być błędnie mylona z kłębuszkowym zapaleniem nerek czy w skrajnych przypadkach, przebiegających z bardzo dużymi stratami białka, zespołem nerczycowym (patrz słowniczek).

Hiperkalciuria - zwiększone wydalanie wapnia z moczem

Hiperkalciurię podobnie jak białkomocz niskocząsteczkowy można stwierdzić tylko w testach laboratoryjnych, mocz w ocenie makroskopowej zwykle nie budzi zastrzeżeń, choć hiperkalciurii może towarzyszyć krwinkomocz.

Przyczyna hiperkalciurii w chorobie Denta nie jest jeszcze w pełni poznana. Potencjalnym mechanizmem jest brak zwrotnej cewkowej reabsorpcji hormonu przytarczyc (PTH), niskocząsteczkowego białka, które reguluje wydalanie wapnia. W grę może wchodzić również utrata białka wiążącego witaminę D.

Innym mechanizmem może być zwiększone uwalnianie wapnia, pochodzącego z nadmiernej resorpcji kości, będącej skutkiem kwasicy metabolicznej, która jest kolejną cechą choroby Denta.

Aby ocenić wydalanie wapnia z moczem, zaleca się wykonanie pomiaru stężenia wapnia w 24-godzinnej zbiorce moczu. Jeśli nie jest to możliwe, np. gdy dziecko nosi jeszcze pieluchy, zaleca się kilkukrotne wykonanie oceny stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w porcji moczu, choć jest to metoda mniej dokładna.

Zwapnienia w nerkach (nefrokalcynoza) lub kamienie nerkowe (kamica nerkowa)

Zwiększone stężenie wapnia w moczu prowadzi do krystalizacji i tworzenia zwapnień w tkance nerkowej (nefrokalcynoza), a także do powstawania kamieni nerkowych (kamica nerkowa).

Zwapnienia i kamienie nerkowe mogą być uwidocznione w badaniu ultrasonograficznym. Niekiedy pierwszym objawem sugerującym kamienie nerkowe jest obecność krwi w moczu, niekiedy widocznej tylko w

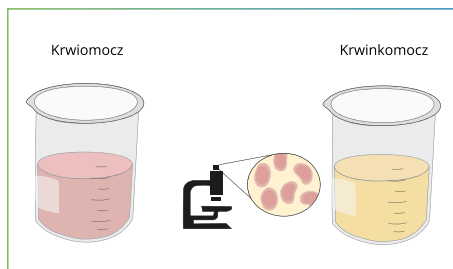
badaniu mikroskopowym moczu ("mikrohematuria").

Kamienie nerkowe mogą powodować również inne objawy, takie jak bolesne oddawanie moczu (dysuria), chęć częstego oddawania moczu (częstomocz), ból brzucha (kolka nerkowa), utrudniony odpływ moczu lub nawracające zakażenia układu moczowego.

CHOROBA DENTA

Hematuria (zwykle mikrohematuria)

Hematuria występuje bardzo często u pacjentów z chorobą Denta i jest konsekwencją kamicy nerkowej / nefrokalcynozy. W wyjątkowych przypadkach krwimocz może być również objawem wtórnego uszkodzenia kłębuszków nerkowych (kłębuszkowe zapalenie nerek), gdy choroba wykrywana jest w zaawansowanym stadium i współistnieje z białkomoczem kłębuszkowym (albuminuria).



Rycina 7. Obecność krwi w moczu: widocznej gołym okiem - makrohematuria i rozpoznawanej tylko na podstawie badania mikroskopowego - mikrohematuria.

Zespół Fanconiego i niskie stężenie fosforanów w surowicy krwi

Upośledzona reabsorpcja białek o niskiej masie cząsteczkowej w kanaliku proksymalnych cewek nerkowych często współistnieje z innymi zaburzeniami wskazującymi na ogólne upośledzenie funkcji cewek proksymalnych. W niektórych przypadkach zaburzone jest zwrotne wchłanianie fosforanów lub aminokwasów lub wodorowęglanów, lub wszystkie te zaburzenia mogą występować jednocześnie.

W zależności od rodzaju współistniejących zaburzeń występuje niepełnoobjawowy lub pełnoobjawowy zespół Fanconiego.

Pełnoobjawowy zespół Fanconiego (zespół De Toniiego–Debrégo–Fanconiego) to całkowite upośledzenie funkcji cewki bliższej (kanalików proksymalnych), powodujące zaburzenie resorpcji aminokwasów, glukozy, fosforanów, kwasu moczowego, cytrynianów, białek drobnocząsteczkowych oraz jonów magnezu, potasu, wapnia, wodorowęglanów oraz wody.

Niepełnoobjawowy zespół Fanconiego dotyczy utraty tylko wybranych z wyżej wymienionych składników. U większości pacjentów z chorobą Denta nie wszystkie funkcje kanalika proksymalnego są zaburzone - zwykle występuje niepełnoobjawowy zespół Fanconiego.

Objawy są zależne od rodzaju traconych substancji. Zwiększone wydalanie fosforanów prowadzi do **hipofosfatemii**, potasu do **hipokaliemii**, zwiększone wydalanie wodorowęglanów do **kwasicy kanalikowej nerek**. Ponieważ fosforan jest niezbędny do tworzenia kości, hipofosfatemia może powodować **krzywicę** lub **osteomalację** (patrz w słowniczku), które (w przeciwieństwie do innych postaci krzywicy) nie reagują na podaż dużych dawek witaminy D. Uszkodzenie kości pogłębia kwasica nerkowa, która przyczynia się do zwiększonej resorpcji kostnej. U pacjentów mogą wystąpić deformacje kostne,

a także upośledzenie wzrastania. Hipokaliemia może powodować osłabienie mięśni i upośledzenie wchłaniania wody, co prowadzi do zwiększonego wytwarzania moczu (**poliuria**) zwiększonego pragnienia (**polidipsia**), czasem również odwodnienia.

Przewlekła choroba nerek i niewydolność nerek

Postęp choroby może spowodować przewlekłą chorobę nerek (CKD, ang. chronic kidney disease) z postępującą utratą funkcji nerek.

Objawy związane z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek obejmują m.in. utratę apetytu, zaburzenia wzrastania, niezamierzoną utratę masy ciała, zmęczenie i anemię.

W niektórych przypadkach, czasem już w wieku 30-50 lat, u osób dotkniętych chorobą może rozwinąć się zaawansowana niewydolność nerek z koniecznością wdrożenia leczenia nerkozastępczego (dializoterapia, przeszczep nerki).

Inne objawy

1. U osób z chorobą Denta mogą występować zmiany kostne takie jak **rozmiękanie kości (osteomalacja) i krzywica hipofosfatemiczna**, stan spowodowany upośledzonym transportem fosforanów i zmienionym metabolizmem witaminy D w nerkach.
2. U dzieci z chorobą Denta tempo wzrostu może zaburzone, co skutkuje **niskim wzrostem**. Dzieci mogą również odczuwać ból kości i trudności w chodzeniu. Z powodu nieprawidłowości kości zarówno dzieci, jak i dorośli mogą mieć zwiększone ryzyko złamań kości
3. U niektórych osób z chorobą Denta występuje niedobór witaminy A, co może prowadzić do **upośledzenia widzenia nocnego i suchości oczu (xerophthalmia)**. Niedobór witaminy A w tym przypadku spowodowany jest utratą z moczem niskocząsteczkowego białka wiążącego retinol. Objawy można skorygować poprzez odpowiednią suplementację witaminy A.
4. Niektóre osoby z chorobą Denta typu 2 mogą mieć inne dodatkowe objawy, w tym **łagodną niepełnosprawność intelektualną, obniżone napięcie mięśniowe i związany z tym opóźniony rozwój motoryczny**, a także zmętnienie **soczewek oczu (zaćma)**, które zwykle nie upośledza widzenia.



ROZPOZNANIE

Niskocząsteczkowy białkomocz w połączeniu z hiperkalciurią lub nefrokalcynozą czy kamicą nerkową u chłopca/mężczyzny może być jedynym objawem choroby i dlatego jest wskazaniem do dalszej diagnostyki.

Rozpoznanie kliniczne choroby Denta opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów (patrz **ryc. 1 i 6**),

szczegółowej ocenie wywiadu rodzinnego, dokładnej ocenie klinicznej oraz wykonaniu dalszych badań specjalistycznych.

Ze względu na zróżnicowany charakter objawów choroby, choroba Denta powinna być zawsze brana pod uwagę u **mężczyzn**, którzy mają:

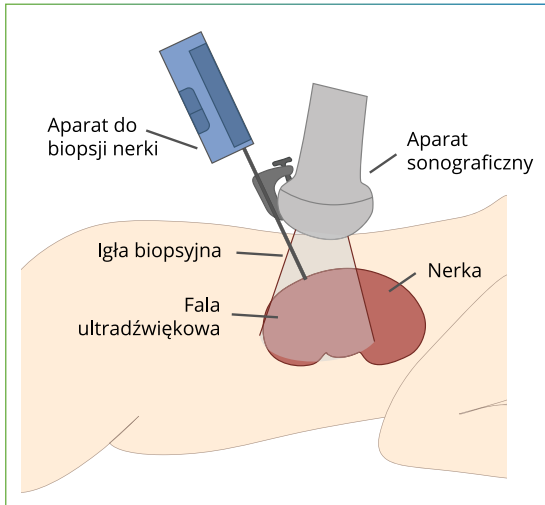
- objawy choroby kłębuszków nerkowych (steroidooporny zespół nercycowy)
- dysfunkcję kanalików nerkowych/zespół Fanconiego
- idiopatyczną kamicę nerkową
- nieokreśloną przewlekłą chorobę nerek, o nieznannej etiologii

Molekularne **badania genetyczne** mogą wykryć mutacje w genach, o których wiadomo, że powodują chorobę Denta, ale badania te nie są konieczne, jeśli rozpoznanie kliniczne (na przykład współwystępowanie niskocząsteczkowej proteinurii i hiperkalciurii u mężczyzny) nie ulega wątpliwości. Natomiast badania molekularne zalecane są w celu odróżnienia tego schorzenia od innych genetycznych przyczyn nefrokalcynozy i przewlekłej choroby nerek. Należy pamiętać, że brak mutacji w obu genach Denta stwierdza się u około 1/3 mężczyzn z typowym obrazem choroby Denta.

Biopsja nerki (pobranie małej próbki tkanki nerki do oceny mikroskopowej) często wykonywana jest u pacjentów z niejasną przyczyną choroby nerek, szczególnie w przypadku występowania zaawansowanego białkomoczu. Wyniki biopsji nerki u pacjentów z chorobą Denta są niespecyficzne i wykazują stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS) (patrz w słowniczku),

włóknienie śródmiąższowe (bliznowacenie) i nefrokalcynozę. Są to zmiany wtórne, nie wskazujące przyczyny choroby, dlatego uważa się, że:

Biopsja nerki nie jest konieczna do rozpoznania choroby Denta/w przypadku jej podejrzenia, a jej wynik może być mylący.



Rycina 8. Biopsja nerki - zabieg, który zwykle nie jest konieczny do oceny i rozpoznania choroby Denta.

Czy chorobę denta można pomylić z inną chorobą?

Istnieje kilka rzadkich zaburzeń genetycznych charakteryzujących się powstawaniem w dzieciństwie kamieni w nerkach lub drogach moczowych, podobnych do tych obserwowanych w chorobie Denta.

Do takich zaburzeń należą: pierwotna hiperoksaluria, rodzinna hiperkalciuria z hipomagnezemią i nefrokalcynozą (zespół Michelisa-Castrillo), niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej (APRT) czy cystynuria.

Pierwotna hiperoksaluria (PH) to grupa rzadkich genetycznych zaburzeń metabolicznych, które charakteryzują się odkładaniem złogów zawierających szczawiany w nerkach i drogach moczowych, a w dalszych fazach choroby także w innych narządach. Chorobę powoduje defekt jednego z enzymów uczestniczących w metabolizmie szczawianów.

Rodzinna hiperkalciuria z hipomagnezemią i nefrokalcynozą (zespół Michelisa-Castrillo, FHHNC) jest rzadką chorobą genetyczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, charakteryzującą się utratą magnezu i wapnia z moczem. Charakterystyczne cechy choroby to hipomagnezemia, hiperkalciuria i nefrokalcynozą, a pacjenci prezentują klinicznie poliurię/polidypsję i krzywicę oporną na witaminę D. FHHNC wynika z

mutacji w genach CLDN16 lub CLDN19. CLDN16 i CLDN19 kodują białka, odpowiednio kładynę-16 i kładynę-19, które ulegają ekspresji w grubym wstępującym odcinku pętli Henlego i tworzą kompleks niezbędny do tzw. międzykomórkowej reabsorpcji magnezu i wapnia. W odróżnieniu od choroby Denta, rzadko występują niedobory potasu. Pacjenci z mutacjami w genie CLDN19 prezentują również zmiany w oku, takie jak krótkowzroczność, oczopląs i coloboma /rozszczerp plamki żółtej w siatkówce oka.

Niedobór fosforybozylotransferazy adeninowej (APRT) charakteryzuje się nadmiernym wytwarzaniem i wydalaniem nerkowym 2,8-dihydroksyadeniny (DHA), co prowadzi do powstawania kamieni nerkowych i uszkodzenia nerek wywołanego przez kryształy (tj. nefropatii kryształowej DHA), powodując epizody ostrej niewydolności nerek i postępującą przewlekłą chorobę nerek.

Cystynuria jest dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą charakteryzującą się wysokim stężeniem cystyny w moczu, co prowadzi do powstawania kamieni cystynowych w nerkach i drogach moczowych.

Wiele dziedzicznych zaburzeń charakteryzuje się zespołem Fanconiego i dlatego powinny być również brane pod uwagę w różnicowaniu choroby Denta. Przykładem są zaburzenia genetyczne, takie jak cystynoz, dziedziczna nietolerancja fruktozy, galaktozemia, tyrozynemia, choroba Wilsona i choroby związane z magazynowaniem glikogenu.

Zespół Fanconiego może być również nabyty, jako skutek działań niepożądanych

niektórych leków (np. Kwasu **walproinowego, cisplastyny, ifosfamidu**) lub być wtórny do niektórych innych chorób nerek, nowotworów, takich jak szpiczak mnogi, zespołu Sjögrena lub nadczynności przytarczyc. U dzieci narażenie na metale ciężkie może również powodować zespół Fanconiego.

Zespół Lowe'a jest rzadkim zaburzeniem genetycznym charakteryzującym się problemami widzenia, w tym zmętnieniem soczewek oczu (zaćma), które występują przy urodzeniu, problemami z nerkami, które zwykle rozwijają się w pierwszym roku życia, oraz niepełnosprawnością intelektualną. Specyficzne objawy i nasilenie zaburzenia mogą znacznie się różnić. Zespół Lowe'a jest również dziedziczony z chromosomem X i spowodowany jest mutacjami w tym samym genie (OCRL1), który powoduje chorobę Denta typu 2. Pełnobjawowa choroba dotyczy tylko mężczyzn.

Jeśli białkomocz jest charakterystycznym objawem, choroba Denta może być mylona z chorobami kłębuszków nerkowych (kłębuszkowe zapalenie nerek i zespół nercycowy). Choroby te często leczone są kortykosteroidami, które w przypadku choroby Denta nie przynoszą poprawy, a choroba może błędnie być zaklasyfikowana jako **"steroidooporny zespół nercycowy"**, zanim zostanie postawione prawidłowe rozpoznanie. Szczególnie mylące może być wykonanie biopsji nerki, która wykazuje ogniskowe stwardnienie kłębuszków nerkowych.



LECZENIE

Kto będzie zaangażowany w moje leczenie /leczenie mojego dziecka?

Leczenie choroby Denta powinno być kierowane przez nefrologa i zwykle ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów poprzez przyjmowanie leków hamujących powstawanie kamieni nerkowych, a także przyjmowanie suplementów korygujących zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne. Leczenie może wymagać skoordynowanej współpracy zespołu lekarzy specjalistów: pediatrów, nefrologów i urologów, dietetyków i innych pracowników służby zdrowia.

Leczenie polega na:

- Minimalizacji odkładania się złogów wapnia (leczenie profilaktyczne, zapobiegające powstawaniu kamieni)
- Usuwanie kamieni z dróg moczowych (leczenie objawowe)
- Leczenie skutków choroby, w tym korygowanie zaburzeń elektrolitowych i zmian wynikających z postępującej przewlekłej niewydolności nerek

A. Działania profilaktyczne/ zapobieganie powstawaniu kamieni nerkowych

1. Odpowiednie nawodnienie > 3 litry / m² powierzchni ciała.

- Odpowiednie, w tym przypadku większe niż przeciętnie zalecane, spożycie płynów zmniejsza odkładanie się złogów wapnia w nerkach. Uważa się, że brak odpowiedniego nawodnienia zmniejsza skuteczność pozostałych metod profilaktycznych.
- Aby oszacować dzienne zapotrzebowanie na płyny, powierzchnię ciała (BSA) można obliczyć za pomocą kalkulatorów dostępnych w Internecie lub za pomocą wzoru::

$$BSA = \sqrt{(masa\ ciała\ (kg) \times\ wzrost\ (cm)) / 3600}$$

- Należy pamiętać, że w sytuacjach takich jak biegunka, gorączka, wymioty czy przebywanie w gorącym klimacie, wzrasta zapotrzebowanie na płyny!
- Zwiększona utrata płynów wymaga natychmiastowej interwencji. W takich przypadkach konieczne może być dożylnie uzupełnienie strat płynów, jeśli droga doustna okaże się niemożliwa. Pacjenci, opiekunowie, nauczyciele i osoby mające kontakt z osobą z chorobą Denta muszą być tego świadomi.

CHOROBA DENTA

- Posiadanie dokumentu z tymi informacjami może być szczególnie ważne w okresie wakacyjnym, podczas podróży, zwłaszcza gdy dziecko przebywa poza domem, bez rodziców lub bliskich opiekunów.

Uwaga!

- Zawsze miej przy sobie dokument z rozpoznaniem Twojej choroby/choroby Twojego dziecka.
- Dzienna porcja dostarczanych płynów powinna przekraczać 2- 3 litry/m² powierzchni ciała.
- Upewnij się, że zawsze masz dużo płynów do dyspozycji.
- Zawsze zabieraj ze sobą wodę, gdy odwiedzasz nowe miejsca.
- Pij nawet jeśli nie jesteś spragniony - w regularnych odstępach czasu przez cały dzień.
- Zaplanuj częste wizyty w toalecie.
- Możesz ustawić sobie przypomnienia w telefonie, aby pamiętać o piciu wody, możesz także używać specjalnych aplikacji, aby zarejestrować, ile wody pijesz.
- Pamiętaj, aby zawsze mieć przy sobie butelkę z wodą, w mieszkaniu, w samochodzie, w plecaku czy torbie, niezależnie gdzie i na jak długo tam przebywasz.

2. Dieta.

Ograniczone spożycie soli kuchennej zmniejsza ilość wapnia wydalanego z moczem, a tym samym zmniejsza ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

3. Leczenie farmakologiczne.

Suplementacja potasu i fosforanów

Ponieważ choroba Denta charakteryzuje się kanalikowymi stratami ważnych minerałów, takich jak potas, należy je uzupełniać, aby utrzymać stężenie we krwi w normalnym zakresie.

U pacjentów z niskim poziomem fosforanów (hipofosfatemia) i krzywicą przepisuje się suplementy fosforanów. Suplementacja fosforanów może zmniejszyć hiperkalciurię, nawet przy braku hipofosfatemii.

Leki zmniejszające krystalizację wapnia (w połączeniu z przyjmowaniem płynów) mogą dodatkowo zmniejszyć ryzyko tworzenia się kamieni.

Najlepsze efekty uzyskuje się, gdy leki są przyjmowane w regularnych odstępach czasu w ciągu dnia.

Cytrynian potasu tworzy z wapniem w moczu rozpuszczalne kompleksy, zmniejszając w ten sposób dostępność wapnia do tworzenia kryształów.

Cytrynian jest metabolizowany do wodorowęglanu w wątrobie i prowadzi do bardziej zasadowego odczynu krwi i moczu (wyższe pH krwi i moczu). W tych warunkach mniej cytrynianu jest reabsorbowane w kanalikach nerkowych, a ten w większej ilości jest wydalany z moczem. Cytrynian wiąże wapń i zmniejsza tym samym jego dostępność do tworzenia kamieni.

Dawkowanie cytrynianów alkalicznych jest indywidualnie dopasowywane na podstawie wyniku badania pH moczu, które można sprawdzić za pomocą papierka wskaźnikowego pH. Docelowe wartości pH wynoszą od 6,2 do 7,4.

Przewlekłe leczenie cytrynianem może opóźnić postęp choroby nerek, a nawet zapobiec tworzeniu się kamieni.

Diuretyki tiazydowe są często przepisywane w chorobie Denta w celu zmniejszenia hiperkalciurii. Ich stosowanie

jest jednak ograniczone przez działania niepożądane, takie jak hipowolemia (zmniejszenie ilości płynów w organizmie, utrata wody) i hipokaliemia (zmniejszenie stężenia potasu w surowicy). Dlatego leczenie to musi być ściśle monitorowane przez leczącego nefrologa i zalecana jest dodatkowa ostrożność w przypadku zmniejszonego spożycia płynów lub zwiększonej ich utraty.

Inhibitory ACE są przepisywane przez niektórych nefrologów w celu obniżenia białkomoczu. Leki te obniżają ciśnienie filtracyjne w kłębuszkach nerkowych, a tym samym mogą zmniejszać tyw. Białkomocz kłębuszkowy, wynikający z nieszczelnej bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych. Leczenie to jest kontrowersyjne, gdyż problemem w chorobie Denta jest zmniejszony wychwyty białek w kanalikach nerkowych, a nie zwiększona filtracja w kłębuszkach. Do tej pory nie przeprowadzono badań sprawdzających, czy inhibitory ACE mają korzystne działanie w chorobie Denta.

B. Leczenie objawowe kamicy nerkowej

Litotrypsja pozaustrojowa jest nieinwazyjną procedurą, która wykorzystuje ultradźwiękowe fale uderzeniowe do rozbijania kamieni w drogach moczowych i nerkach. Jej zastosowanie jest ograniczone do mniejszych kamieni. Procedura u dzieci wymaga znieczulenia ogólnego.

Ureteroskopowa litotrypsja laserowa jest mało inwazyjną metodą usuwania kamieni z dróg moczowych poprzez dostęp do nerki przez moczowód i bezpośrednie kruszenie kamieni za pomocą lasera. W znieczuleniu ogólnym przez cewkę moczową wprowadzany się wziernik do pęcherza moczowego i moczowodu, a kamienie lub po rozkruszeniu ich fragmenty są usuwane za pomocą wziernika.

C. Leczenie przewlekłej niewydolności nerek

Nawet obecnie choroba Denta rozpoznawana jest często dopiero wtedy, gdy czynność nerek jest już znacznie upośledzona. W takich przypadkach konieczne jest leczenie przewlekłej niewydolności nerek i jej powikłań.

Aby **jak najdłużej zachować sprawność nerek, należy** zwrócić szczególną uwagę na czynniki, które mogą być dla nich niekorzystne.

Z tego powodu należy:

1. Unikać leków, które mogą uszkodzić nerki, do nich należą m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne („NSAID”) - takie jak Ibuprofen, Naproxen, itp., dostępne bez recepty w wielu aptekach. Z tego powodu wszystkie stosowane leki należy skonsultować.
2. Unikać lub zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania barwników i środków kontrastowych w badaniach radiologicznych, takich jak tomografia komputerowa (TK).
3. Zawsze, niezależnie od rodzaju innych schorzeń, należy powiadomić lekarza o rozpoznaniu choroby Denta, aby w razie potrzeby móc dostosować leczenie lub zaplanować dodatkowe kontrole.

W schyłkowej niewydolności nerek, rozpoczyna się dializoterapię lub wykonuje **przeszczep nerki**.

Dializa to zabieg, w którym podstawowe funkcje nerek, czyli usuwanie wody i metabolicznych produktów odpadowych przejmuje maszyna. Istnieją dwa rodzaje dializ: hemodializa i dializa otrzewnowa.

W hemodializie krew jest przepompowywana przez filtr, gdzie jest oczyszczana, a nadmiar płynów usuwany. Metoda ta wykonywana jest najczęściej w szpitalu, np. 3-4 razy w tygodniu przez kilka godzin.

Dializa otrzewnowa polega na wielokrotnym podawaniu i usuwaniu płynu dializacyjnego do/z jamy brzusznej za pomocą cewnika do dializ. Przewlekłą dializę otrzewnową wykonuje się w domu przy użyciu specjalnej maszyny, zwykle w nocy, gdy pacjent śpi.

D. Jakie są dalsze perspektywy leczenia choroby denta

Sak dotąd nie opracowano jeszcze leczenia przyczynowego choroby Denta. Również ze względu na różnorodność występujących objawów nie ma standardowego leczenia. Ze względu na rzadkość występowania choroby Denta nadal brakuje badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, które udowodniłyby skuteczność leków takich jak cytryniany czy tiazidy.

Trwają badania nad terapią genową w leczeniu choroby Denta. Dane eksperymentalne wskazują, że wadliwą funkcję białka CLC5 zmutowanego w chorobie Denta typu 1 można zmodyfikować wprowadzając odpowiednie czynne na poziomie molekularnym małącząsteczkowe substancje.

E. Stany nagłe

Pacjenci z chorobą Denta mają wysokie ryzyko odwodnienia i nagłe przypadki, takie jak gorączka, biegunka/wymioty mogą wymagać leczenia i terapii płynowej w warunkach szpitalnych. Ważne jest również ściśle monitorowanie stężenia elektrolitów krwi.

Jeśli u pacjentów występuje kamica nerkowa, kamienie nerkowe mogą prowadzić do nagłej niedrożności dróg moczowych, wymagającej pilnej interwencji urologicznej.

F. Opieka przedoperacyjna i zabieg operacyjny

W przypadku konieczności wykonania operacji, niezależnie z jakiego powodu, należy zawsze poinformować chirurga i anestezjologa o istniejącej chorobie Denta. Choroba wymaga szczególnej kontroli funkcji nerek i elektrolitów we krwi (w szczególności potasu) przed operacją, a także w okresie okołoperacyjnym. Przed operacją lub innymi interwencjami medycznymi, aby omówić specjalne wymagania/potrzeby lub ograniczenia dla Ciebie/Twojego dziecka, należy skontaktować się z nefrologiem.

G. Opieka psychologiczna

Nieprzewidywalny przebieg i ryzyko nagłego pogorszenia funkcji nerek stanowią duże obciążenie psychiczne - zarówno dla chorych, jak i ich rodzin. Większość pacjentów, w tym ich rodzice, wymaga wsparcia psychologicznego.



ROKOWANIE

Czyli jakie będą długoterminowe wyniki leczenia?

Na podstawie wcześniejszych obserwacji pacjentów z chorobą Denta, zwykle między 30-50 rokiem życia u 30-80% mężczyzn z chorobą Denta dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek.

Ze względu na rzadkość występowania choroby brak jest danych oceniających wpływ wczesnego rozpoznania na dalsze rokowanie.

Wydaje się jednak, że podjęte w porę interwencje mogą zahamować tworzenie się kamieni nerowych, a tym samym spowolnić postęp choroby i zapobiec powstaniu niewydolności nerek.

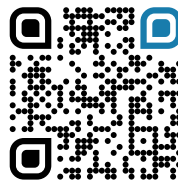


DODATKOWA POMOC

Jak i gdzie mogę uzyskać dodatkową pomoc?

W wielu krajach istnieją grupy wsparcia dla pacjentów z chorobą Denta. Choroba Denta jest chorobą rzadką i nie do końca poznaną. Wymiana informacji i doświadczeń może być bardzo pomocna dla pacjentów i ich rodzin. Grupy wsparcia pacjentów i fundacje organizują spotkania, wykłady, jak również obozy wakacyjne.

Linki do grupy pacjentów z chorobą Denta znajdują się na stronie dla pacjentów ERKNet:



Jeśli masz jakiegokolwiek inne pytania lub potrzebujesz wsparcia, nie wahaj się zgłosić tego do swojego lekarza ogólnego, nefrologa dziecięcego lub nefrologa.



SŁOWNICZEK

Aminoaciduria - nieprawidłowo wysoka ilość aminokwasów w moczu.

Dializa - metoda usuwania z krwi produktów odpadowych przemiany materii i nadmiaru płynów. Istnieją dwa główne rodzaje dializ: hemodializa i dializa otrzewnowa. W przypadku hemodializy krew jest przepompowywana przez filtr za pomocą maszyny. Dializa otrzewnowa polega na wielokrotnym podawaniu i usuwaniu płynu dializacyjnego do/z jamy brzusznej, co również oczyszcza krew z toksyn.

Gen - jednostka genetyczna zawierająca instrukcję ("przepis") jak zbudowane ma być każde białko w organizmie.

(GFR, ang. Glomerular Filtration Rate), czyli wskaźnik filtracji kłębuszkowej - opisuje szybkość, z jaką nerki filtrują produkty odpadowe z krwi. GFR jest zwykle wyższy niż 90 ml/min/1,73 m², niższa wartość świadczy o upośledzonej funkcji nerek. Wartość poniżej 30 ml/min/1,73 m² odpowiada ciężkiej niewydolności nerek, przy około 10 ml/min/1,73 m² konieczne jest leczenie nerkozastępcze.

Inhibitory ACE - klasa leków obniżających ciśnienie filtracyjne w nerkach, stanowiąca filar leczenia chorób kłębuszków nerkowych.

Kamica moczowa - tworzenie się kamieni w drogach moczowych (w nerce).

Kanalik nerkowy - część nefronu, w której mocz pierwotny z kłębuszka nerkowego jest modyfikowany przez resorpcję i wydzielanie cząsteczek. W kanalikach

dziennie produkowane jest około 150 litrów moczu pierwotnego, w wyniku czego powstaje około 1,5 litra moczu ostatecznego. Kanalik składa się z kilku odcinków: kanalika proksymalnego, pętli Henlego, kanalika dystalnego i przewodu zbiorczego.

Kłębuszki nerkowe - małe filtry w nerce na początku każdego nefronu. Każda nerka mieści od 250 000 do 1 miliona kłębuszków.

Kreatynina - produkt przemiany materii krążący we krwi, który jest filtrowany przez nerki i wydalany z moczem. Kreatynina nie jest szkodliwa, ale jest wykorzystywana jako wskaźnik funkcji nerek: Im wyższe stężenie kreatyniny we krwi, tym gorsza funkcja nerek.

Krzywica - deformacje kości spowodowane zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Makrohematuria - obecność krwi w moczu widoczna gołym okiem.

Mikrohematuria - obecność niewielkiej ilości czerwonych krwinek (erytrocytów) w moczu. Kolor moczu jest prawidłowy, erytrocyty są widoczne tylko w badaniu mikroskopowym.

Nefrokalcynoza - występowanie w tkance nerkowej licznych zwapnień odzwierciedlających odkładanie się kryształów wapnia. Zmiany te są łatwo widoczne w badaniu ultrasonograficznym. Nefrokalcynoza może predysponować do rozwoju kamicy nerkowej.

Nefron - jest podstawową jednostką czynnościową i strukturalną nerki, składa się z dwóch części: filtra nerkowego (kłębuszka) i kanalika, w którym odbywa się reabsorpcja, czyli zwrotne wchłanianie przefiltrowanych substancji.

Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS) - schorzenie, w którym w filtrach nerkowych (kłębuszkach) rozwija się tkanka bliznowata i może prowadzić do niewydolności nerek. FSGS zwykle objawia się dużymi ilościami białka w moczu.

Osteomalacja - rozmiękczenie kości spowodowane upośledzeniem metabolizmu kostnego głównie z powodu niedostatecznej podaży fosforanów, wapnia i witaminy D. Może być również spowodowana zwiększonym uwalnianiem wapnia z kości.

Polidypsja - nadmierne pragnienie. Może być objawem wielu chorób powodujących straty wody i skutkujących nadmiernym pragnieniem.

Poliuria - nieprawidłowo duża produkcja moczu (np. ponad 3 litry na dobę u dorosłych).

Przeszczep nerki - operacja polegająca na umieszczeniu zdrowej nerki u osoby, której nerki przestały pracować (schyłkowa choroba nerek).

Przewlekła choroba nerek (CKD, ang. chronic kidney disease) - postępujące i nieodwracalne uszkodzenie nerek, które może prowadzić do ich niewydolności w ciągu miesięcy lub lat. Ponieważ nerki nie mogą się zregenerować, nie ma

leczenia, które odwróciłoby przewlekłą chorobę nerek, ale istnieją zabiegi, które spowalniają postęp choroby, jeśli zostaną wdrożone w odpowiednim czasie.

Schyłkowa choroba nerek (ESKD, ang. endstage kidney disease) - najcięższa postać choroby nerek, kiedy nerki przestają skutecznie pracować. Nerki nadal mogą produkować mocz ale zaburzone jest usuwanie produktów przemiany materii czy produkcja innych ważnych czynników. W tym przypadku konieczne jest leczenie nerkozastępcze (dializa lub przeszczep nerki).

Tubulopatie - rzadkie choroby nerek, w których zaburzona jest funkcja kanalików nerkowych, podczas gdy kłębuszki nerkowe funkcjonują normalnie.

Zespół Fanconiego - zespół objawów spowodowany defektem pierwszej części nefronu (kanalika proksymalnego), powodujący zaburzenia resorpcji aminokwasów, glukozy, fosforanów, kwasu moczowego, cytrynianów, białek o niskiej masie cząsteczkowej, magnezu, potasu, wapnia, wodorowęglanów i wody.

Zespół Lowe'a - zespół oczno-czołowo-nerkowy, spowodowany mutacjami w tym samym genie (OCRL1), który powoduje chorobę Denta typu 2. Dziedziczenie jest sprzężone z chromosomem X, a choroba dotyczy mężczyzn.

Zespół nercycowy - stan, w którym filtry nerkowe przepuszczają nadmierne ilości białek, co prowadzi do niskiej zawartości białek we krwi i zatrzymania płynów w organizmie, często skutkuje widocznym obrzękiem m.in. twarzy i nóg.

PIŚMIENNICTWO

Gianesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA. Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet.* 2021;140(3):401-421. doi: 10.1007/s00439-020-02219-2. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32860533

Anglani F, Gianesello L, Beara-Lasic L, Lieske J. Dent disease: a window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.* 2019; 23:7132-7142. doi: 10.1111/jcmm.14590. - DOI - PMC - PubMed

van Berkel Y, Ludwig M, van Wijk J, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(10): 1851-1859. Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1007/s00467-016-3499-x

PMCID: PMC5579149 PMID: 27757584

Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Zhang H, Liu X, Su B, Guan N, Zhong X, Wang S, Ding J, Wang F. Phenotypic spectrum and antialbuminuric response to angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in pediatric Dent disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Aug;8(8):e1306. doi: 10.1002/mgg3.1306. Epub 20203. PMID: 32495484

Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I, Adamczyk P, Kiliś-Pstrusińska K, Haliński A, Zawadzki J, Lipska-Ziętkiewicz BS, Pawlaczyk K, Sikora P, Ludwig M, Szczepańska M. Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(11):2005-2017. doi: 10.1007/s11255-017-1676-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815356

<https://rarediseases.org/rare-diseases/dent-disease/>

Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):169-178. doi: 0.1016/j.pcl.2018.09.003. PMID: 30454742 Review.

Jin YY, Huang LM, Quan XF, Mao JH. Dent disease: classification, heterogeneity and diagnosis. *World J Pediatr.* 2021; 17(1):52-57. doi: 10.1007/s12519-020-00357-1. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32248351

Liu J, Sadeh TT, Lippiat JD, Thakker RV, Black GC, Manson F. Small molecules restore the function of mutant CLC5 associated with Dent disease. *J Cell Mol Med.* 2020; 25(2):1319-1322. doi: 10.1111/jcmm.16091. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200471

CHOROBA DENTA

A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.



ERKNet @05/2022 **Dr.med. Joanna Śladowska-Kozłowska**

Grafika: **Dr. Stefanie Haeberle**

Layout & Design: **Agné Ručytė**, www.umlautmedia.de

Recenzja: **Dr.med. Arend Bokenkamp**

KONTAKT

Koordynator projektu:

Prof. Franz Schaefer

Szpital Uniwersytecki w Heidelbergu

Im Neuenheimer Feld 130.3

D-69120 Heidelberg

Tel: +49 (0)6221/56-34191

Email: contact@erknet.org

Rzecznicy praw pacjenta:

Susana Carvajal Arjona, Uwe Korst

Patient Engagement Manager:

Vera Cornelius-Lambert

Email: patients@erknet.org

Odwiedź naszą stronę internetową i zapisz się na nasz newsletter pod adresem:

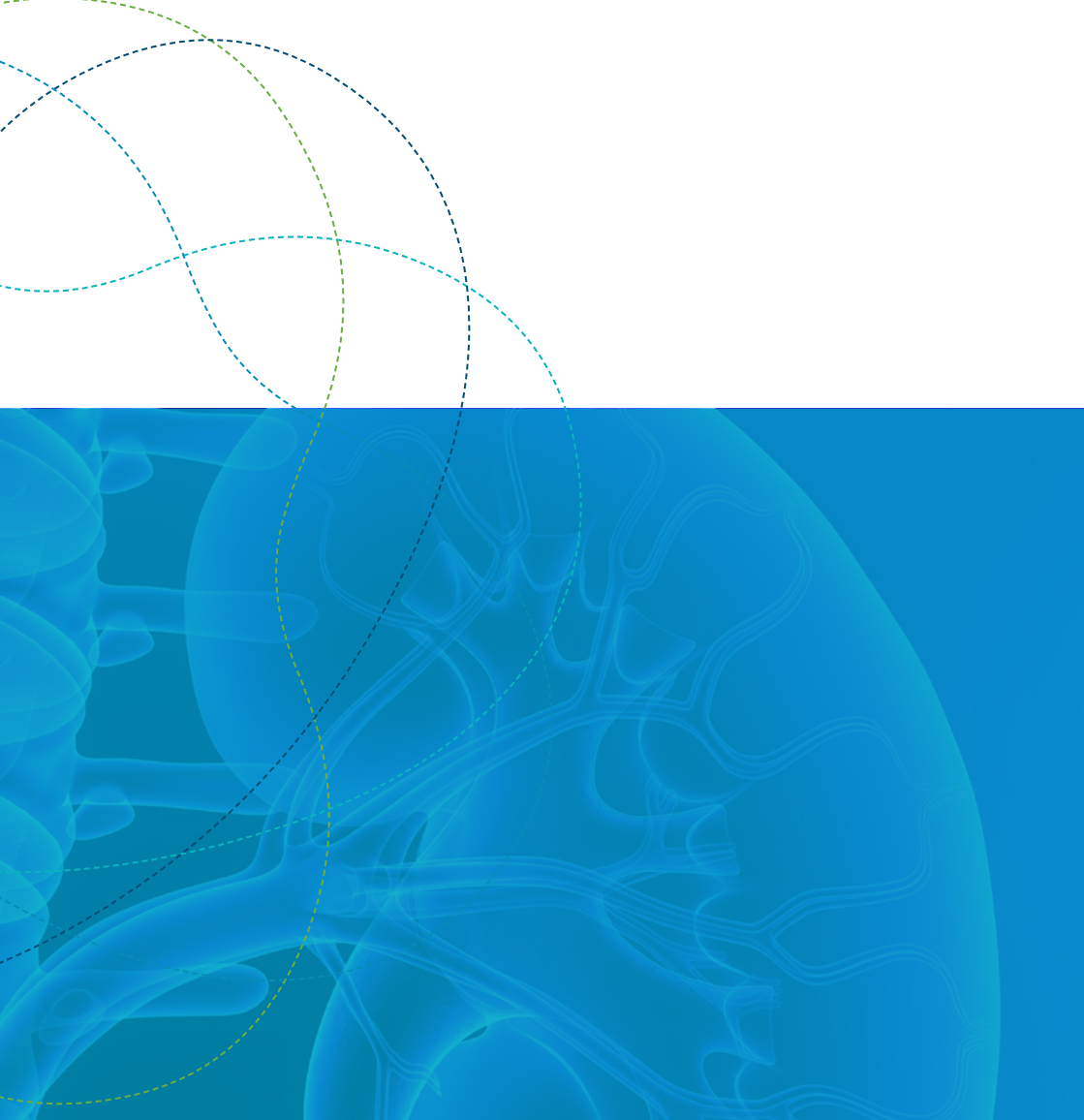
<https://pacjenci.erknet.org>.

Śledź nas na Twitterze:

@EuRefNetwork

KLAUZULA WYŁĄCZENIA ODPOWIEDZIALNOŚCI

Treść niniejszej publikacji reprezentuje wyłącznie poglądy autora i ponosi on za nie wyłączną odpowiedzialność; nie można uznać, że odzwierciedla on poglądy Komisji Europejskiej i/lub DG SANTE lub jakiegokolwiek innego organu Unii Europejskiej. Komisja Europejska i Agencja nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za wykorzystanie zawartych w nim informacji.



European
Reference
Network



Współfinansowane ze
środków Unii Europejskiej



ERKNet

The European Rare Kidney Disease Reference Network