

Familiarna hipomagnezemija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo

Familiar hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis

Nina Olas Kar, Tanja Kersnik Levart

Izvleček

Družinska hipomagnezemija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo (angl. *familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, FHHNC) je redka avtosomno recesivna presnovna bolezen s prizadetostjo ledvičnih tubulov. Zanj je značilna izgubljanje magnezija in kalcija preko ledvic s pridruženimi nefrokalcinozo in/ali ledvičnimi kamni že v zgodnjem otroštvu, zaradi česar gre tudi za napredujočo ledvično okvaro, ki se klinično izrazi v drugem ali tretjem desetletju življenja. FHHNC uvrščamo med redke presnovne vzroke za nastanek ledvičnih kamnov, nefrokalcinoze in kronične ledvične bolezni pri otrocih. Zaradi neizogibne napredujoče in nepovratne okvare ledvic pa moramo pri vseh otrocih, pri katerih odkrijemo ledvične kamne ali nefrokalcinozo, pomisliti tudi na redke presnovne razloge za njihov nastanek, saj lahko samo z doslednimi simptomatskimi ukrepi podaljšamo čas do nastanka kronične ledvične okvare in s tem pomembno izboljšamo kakovost življenja.

Ključne besede: nefrokalcinoza, hiperkalciurija, hipomagnezemija.

Abstract

Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC) is a rare autosomal recessive disorder. It is characterized by renal wasting of magnesium and calcium, associated with the development of nephrocalcinosis and renal stones in early childhood. FHHNC is a rare cause of nephrocalcinosis and/or kidney stones and should be considered when encountered in small child since it progressively and irreversibly leads to chronic kidney disease and end stage kidney failure no later than in the second or third decade of life. With aggressive therapy which is exclusively symptomatic and includes fluid, dietary restrictions, potassium citrate and magnesium supplementation, progression to an end stage kidney disease could be postponed.

Key words: nephrocalcinosis, hypercalciuria, hypomagnesemia.

Uvod

Ledvični kamni so nekovinski skupki mineralov v sečilih, medtem ko se pojem nefrokalcinoza nanaša na povečano odlaganje kalcija v ledvičnem parenhimu. Poleg kalcija se lahko odlagajo tudi nekateri drugi minerali (urat, oksalat), kar ima enak videz pri ultrazvočni preiskavi (UZ) kot odlaganje kalcija, zato je sam pojem lahko zavajajoč. Ob upoštevanju umestitev odlaganja kalcija ali drugih mineralov v ledvici je nefrokalcinoza lahko medularna (v ledvični meduli), kortikalna (v ledvičnem korteksu) ali globalna (po celotni ledvici) (1, 2).

Vzroki za ledvične kamne in nefrokalcinozo so pri otrocih lahko enaki in so številni (1, 2). Velja pravilo: čim mlajši je otrok in čim več ima kamnov ali bolj kot je izražena nefrokalcinoza, tem večja je verjetnost, da ima otrok vrojeno presnovno motnjo. Med njimi so nekatere, ki sicer sodijo med redke bolezni. Vendar pri otrocih predstavljajo zelo pomemben razlog za ponavljajoče se ledvične kamne/nefrokalcinozo, kronično ledvično bolezen in celo končno ledvično odpoved (3). Zato velja pravilo, da je pri otrocih z ledvičnimi kamni in/ali nefrokalcinozo treba čim prej skrbno laboratorijsko diagnosticirati morebitne vrojene presnovne bolezni, ob utemeljenem sumu nanje pa opraviti še molekularnogenetske preiskave za njihovo potrditve (1–3).

Familiarna hipomagnezemija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo (angl. *familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, FHHNC; OMIM 248250) je redka avtosomno recesivna presnovna bolezen, ki jo povzročajo mutacije v genih CLDN16 ali CLDN19, ki nosita zapis za proteine klauadin-16 in klauadin-19. Gre za proteine, ki so odgovorni za paracelularni prenos magnezija in kalcija v debeli ascendntni Henlejevi zanki. Odgovorni so za glavni no tubulne reabsorpcije magnezija. Značilna laboratorijska znaka bolezni

sta hipomagnezemija in hiperkalciurija, na UZ pa medularna nefrokalcinoza. Bolezen je lahko dolgo klinično nema in se lahko klinično izrazi kadar koli v življenju. Klinična slika bolezni je lahko zelo neznčilna in heterogena (ponavljajoče se okužbe sečil, težave z ledvičnimi kamni, poliurija, polidipisija in/ali zaostanek v rasti), zaradi česar ima marsikateri bolnik ob postavitvi diagnoze že kronično ledvično bolezen. Klinični znaki, ki so posledica akutne hipomagnezemije, kot so konvulzije ali mišični krči, pa so redkejši (4–8).

Bolezen je napredujoča, vodi v končno ledvično odpoved, večinoma v drugem do tretjem desetletju življenja. S simptomatskim zdravljenjem z velikim vnosom tekočin, manj slano prehrano, dodatkom magnezija, kalijevega citrata ter tiazidov lahko napredovanje bolezni upočasnimo oz. obratno: ob neupoštevanju teh ukrepov, zlasti z nenadzorovano dehidriranostjo ob vzporednih boleznih, pa je lahko napredovanje kronične ledvične bolezni hitrejše (4–8).

Članek prikazuje klinični primer dojenčka, ki je bil sprejet v bolnišnico zaradi suma na akutno okužbo sečil, kar je nakazoval tudi pregled urina. Po negativnem izvidu mikrobioloških preiskav urina ter po z UZ dokazani nefrokalcinozi pa smo ob izvidih biokemijskih preiskav posumili na tubulopatijo z izgubo magnezija in jo končno tudi dokazali z molekularnogenetskim diagnosticiranjem. V članku poudarjamo: pomen metabolnega diagnosticiranja pri otroku z nefrokalcinozo in/ali ledvičnimi kamni, zgodnje izvedbe molekularnogenetskih preiskav za potrditve diagnoze, strogega upoštevanja sicer simptomatske terapije in izogibanje dodatnim škodljivim vplivom na ledvično funkcijo, kot so stanja z dehidranostjo, kolikor želimo upočasniti napredovanje sicer neizbežne kronične ledvične bolezni.

Starši predstavljenega otroka so se strinjali z objavo kliničnega primera.

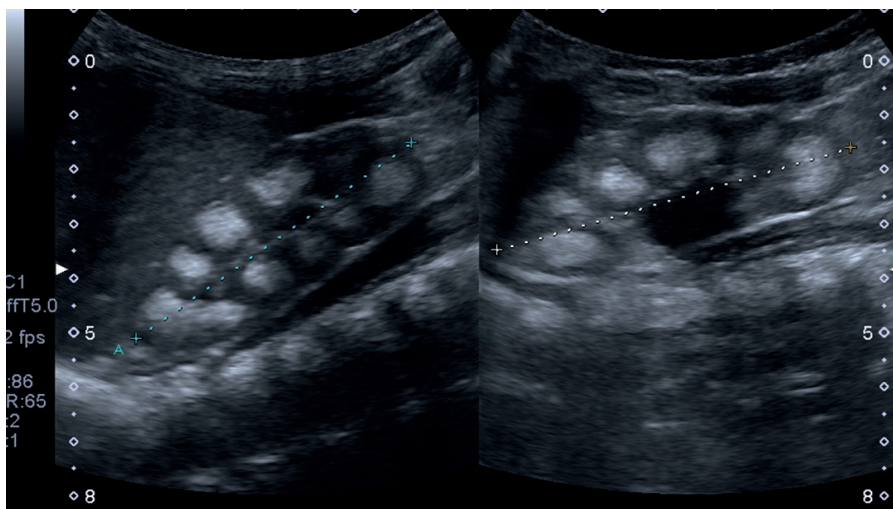
Prikaz primera

3-mesečni deček je bil z napotno diagnozo okužbe sečil sprejet na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS) UKC Ljubljana zaradi slabšega razpoloženja, kašlja, zamašenega nosu, zavračanja hranjenja in temnejšega urina. Povišane telesne temperature ni imel.

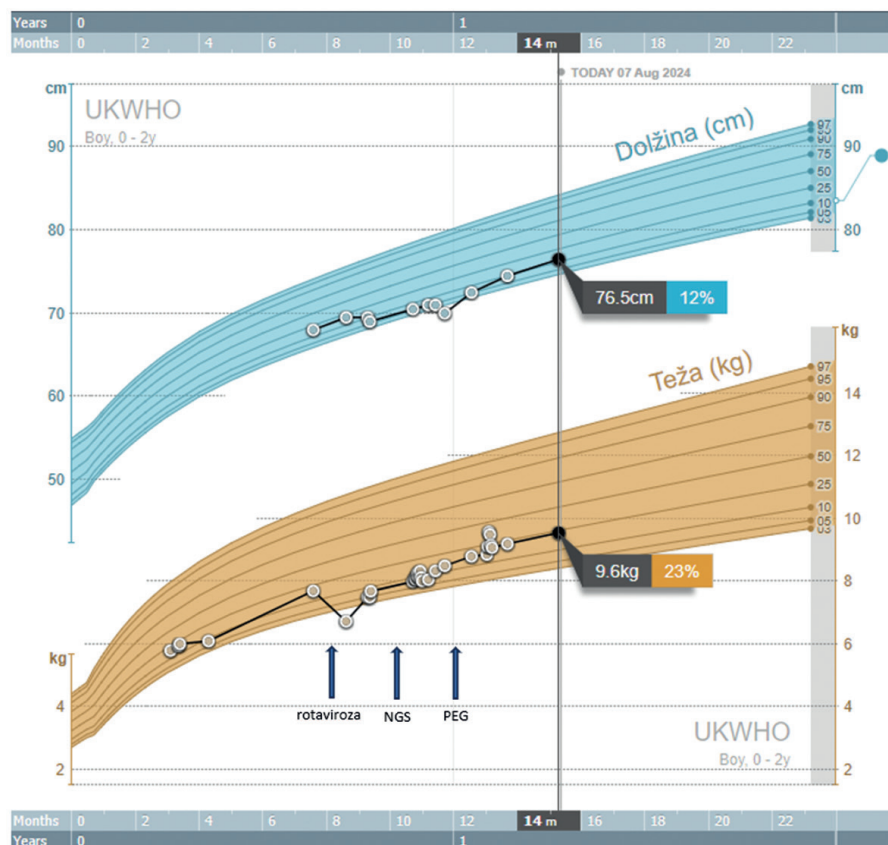
V družinski anamnezi smo izvedeli, da ima starejši bratec Dias-Loganov sindrom. Pri dečku je bila zato že izvedeno usmerjeno prenatalno diagnosticiranje, ki je možno prisotnost tega sindroma izključila. Ostali člani v družini so bili sicer zdravi.

Deček je plod druge nosečnosti, med katero je mamica imela gestacijski diabetes. Porod je bil spontan in vaginalen, fantek pa se rodil po dopolnjevanju 38. tednih gestacije z normalnimi porodnimi merami (porodna teža 3.970 g in dolžina 52 cm, obseg glavice 34 cm). Do 3. meseca niso opazili posebnosti v razvoju otroka ali drugih nenormalnosti; otrok je bil zdrav.

Ob sprejemu na KIBVS so ugotavljali normalen somatski in nevrološki status. Bil je še primerno prehranjen (5,8 kg; 19. percentil). V laboratorijskih izvidih so bili vnetni kazalci nizki, izstopala je levkociturija ob negativni urinokulturi in normalnem elektrolitskem in acidobaznem ravnoevju, a ob opombi, da serumska koncentracija magnezija ni bila pregledana. Že tedaj je imel vrednosti ocenjene glomerulne filtracije na spodnji meji normale za starost (naš bolnik 65; normalno 67–80 ml/min/1,73 m²). Z UZ sečil smo ugotavljali znake izrazite medularne nefrokalcinoze (Slika 1). Slednje je narekovalo dodatno metabolno diagnosticiranje, da bi ugotovili vzroka opisane UZ najdbe. Zato je bil otrok premeščen na Klinični oddelek za nefrologijo Pediatrične klinike. Poleg medularne nefrokalcinoze smo ugotavljali hiperkalciurijo ob normokalcemiji ter hipomagnezemijo. Pri genetski analizi sekvencioniranja eksoma v zasnovi trio, je bila ugotovljena patogena homozigotna različica v genu CLDN16 (c243G>T; p (Leu81Phe)).



SLIKA 1. ULTRAZVOČNI ZNAKI IZRAZITE MEDULARNE NEFROKALCINOZE.
FIGURE 1. SONOGRAPHIC IMAGE OF A SEVERE MEDULAR NEPHROCALCINOSIS.



SLIKA 2. RASTNE KRIVULJE S ČASOVNICO ROTAVIROZE IN TERAPEVTSKIH UKREPOV. LEGENDA: NGS – NAZO-GASTRIČNA SONDA; PEG – PERKUTANA GASTROSTOMA.
FIGURE 2. GROWTH CHART WITH INDICATED TIME OF ROTAVIRUS INFECTION AND THERAPEUTIC MEASURES. LEG-
END: NGS – NASOGASTRIC TUBE; PEG – PERCUTANEOUS GASTROSTOMY.

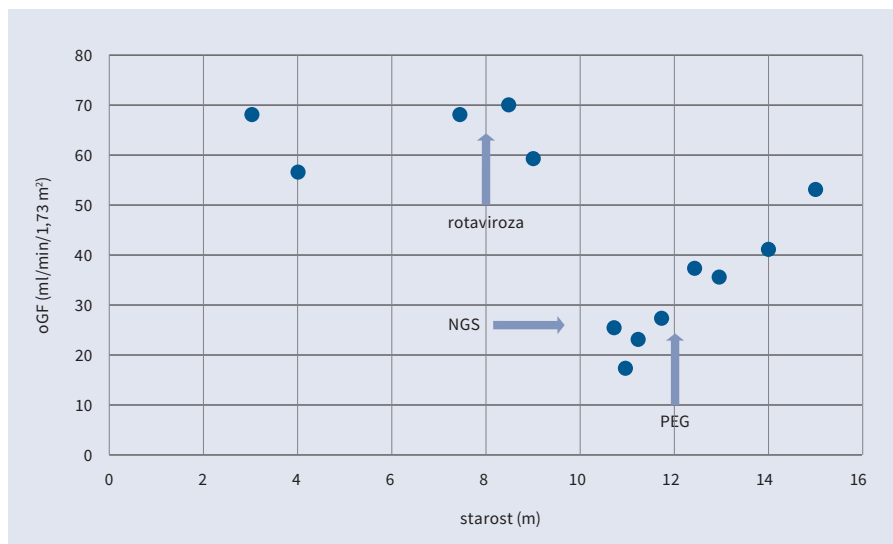
Tako je bila potrjena diagnoza FHHNC (ledvična hipomagnezemijska tipa 3). Pri obeh starših je bilo ugotovljeno, da sta prenašalca heterozigotne patogene različice v genu CLDN16. Različice v genu BCL11A, prisotne pri bratu preiskovanca, s tarčnim pregledom sekvenčnih podatkov pa pri našem bolniku nismo ugotavljali.

Po postavitvi diagnoze smo priporočili simptomatsko zdravljenje z dodatkom magnezija, kalijevega citrata ter hidrokortizida, povečan vnos tekočin (3.000 ml/m²) ter hrano z manjšo vsebnostjo kuhinjske soli. Ob kontrolnih ambulantnih pregledih smo ugotavljali, da otrok zaostaja v pridobivanju telesne mase in telesne višine (Slika 2), dodatno pa je začel zaostajati tudi v motoričnem razvoju.

Ves ta čas smo kljub nadomeščanju magnezija ugotavljali hipomagnezemijo. Vztrajala je tudi sterilna levkociturija. Najbolj očiten razvojni zaostanek, predvsem v grobem motoričnem razvoju, vključno s poslabšanjem ledvične funkcije, smo zabeležili v starosti 9–10 mesecev, ko je malo pred tem prebolel rotavirusno okužbo. Otrok se v tej starosti še ni posedal ali pivotiral in bil hipotoničen. Opravljene dodatne genetske preiskave mikromrež so kazale na normalen molekularni kariotip in zaostanka v otrokovem motoričnem razvoju niso pojasnile. Otroka smo začeli dohranjevati ter mu vnašati tekočine in zdravila sprva po nazogastrični sondi, kasneje po gastrostomi, po kateri se dohranjuje in prejema tekočine in medikamentno terapijo še danes. S temi ukrepi se je izboljšal tako motorični razvoj kot napredek v pridobivanju telesne mase in višine, izboljšala se je tudi ledvična funkcija, ki pa je še vedno okrnjena (Slika 3).

Razpravljanje

Članek predstavi 3-mesečnega dojenčka, ki je bil obravnavan v sprejemno-urgentni ambulanti KIBVS zaradi slabšega razpoloženja, kašlja, zamaše-



SLIKA 3. OCENJENA GLOMERULNA FILTRACIJA (OGF) S ČASOVNICO ROTAVIROZE IN TERAPEVTSKIH UKREPOV. NGS: NAZOGASTRIČNA SONDA; PEG: PERKUTANA GASTROSTOMA.

FIGURE 3. ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION (GF) WITH INDICATED TIME OF ROTAVIRUS INFECTION AND THE-RAPEUTIC MEASURES. LEGEND: NGS – NASOGASTRIC TUBE; PEG – PERCUTANEOUS GASTROSTOMY.

nega nosa, zavračanje hrane in temnejšega urina, ob tem pa tudi zaradi suma na akutno okužbo sečil. Ob prehladnih znakih, negativnih vnetnih kazalcih in negativni urinokulturi smo zaključili, da fantek verjetno preboleva virusno bolezen. Ob UZ najdbi izrazite medularne nefrokalcinoze so otroka pravilno usmerili v pediatrično nefrološko obravnavo, kjer so bile narejene ustrezne metabolne preiskave, ki so nakazale sum za tubulopatijo (hipomagnezemija, hiperkalcemija ob normokalcemiji in nefrokalcinoza). Diagnozo FHHNC smo potrdili z molekularnogenetskimi preiskavami.

Poleg FHHNC so pomanjkanje adenin fosforiboziltransferaze (APRT), cistinurija, Dentova bolezen in primarna hiperoksalurija (PH) sicer zelo redke bolezni, čeprav zelo pomemben razlog za ponavljajoče se ledvične kamne oz. nefrokalcinozo in kronično ledvično bolezen ter končno ledvično odpoved pri otrocih (3). Na žalost te bolezni še vedno pogosto, zaradi nepoznavanja le-teh, ostanejo predolgo neprepoznane, kar vodi v prepozno dia-

gnosticiranje in zlasti prepozen začetek ustrezne obravnave. Zdravljenje je pri vseh naštetih boleznih simptomatsko, pri nekaterih pa, v novejšem času, tudi specifično (PH, cistinurija). Zlasti zaradi teh dejstev in ker dosledno simptomatsko zdravljenje upočasni napredovanje kronične ledvične bolezni, je diagnostični nihilizem pri otrocih z nefrokalcinozo in/ali ledvičnimi kamni strokovno nedopusten.

Diagnoza pri našem otroku je bila postavljena zgodaj, s tem pa se je tudi uvedlo intenzivno simptomatsko zdravljenje z dodatkom magnezija, kalijevega citrata, tiazidnega diuretika s povečanim vnosom tekočin (vsaj 3.000 ml/m²). Glede na danes dostopno literaturo je napoved izida pri bolnikih s FHHNCs glede ledvične funkcije sicer slaba, saj bolezen nezadržno napreduje in vodi v končno ledvično odpoved. Ob zgodnji diagnozi in doslednem upoštevanju simptomatskega zdravljenja do končne ledvične odpovedi pride kasneje, in sicer šele v drugem ali tretjem desetletju življenja (4–9). Tako kot pri našem bolniku pa so pri mnogih drugih

pediatričnih bolnikih s kronično ledvično boleznijo, sicer dobronamerna priporočila za simptomatsko zdravljenje, pogosto težko izvedljiva. Razlog je v tem, da majhni otroci pogosto ne morejo ali pa zavračajo jemanje vseh predpisanih zdravil. Mnogi zelo slabo uživajo tudi tekočine oz. hrano. V teh primerih si mnogokrat pomagamo s sondnim hranjenjem (hranjenje po nazogastrični ali orogastrični sondi ali pa po perkutani gastrostomi). Sondno hranjenje je sicer eno od priporočil in se s pridom uporablja pri vseh pediatričnih pacientih s kronično ledvično boleznijo (10). Dokazano upočasni napredovanje kronične ledvične bolezni in izboljša rast in razvoj otroka s kronično ledvično boleznijo, kolikor se s tem načinom hranjenja uspe pokriti potrebe po vseh hranilih in kaloričnih potrebah rastočega organizma (10). Dodatno jim je sonda v pomoč tudi pri prejetju predpisane terapije ter pri vzdrževanju primerne hidracije ob prebolevanju hkratnih infekcijskih bolezni. Slednje je razumljivo prikazano tudi na Sliki 2 in Sliki 3 tudi pri našem

bolniku. Rotavirusna okužba je bila pri našem otroku vzrok za znatne posledice pri ledvični funkciji. Šele po uvedbi sondnega hranjenja, primerne hidracije in jemanja zdravil se je slednja delno popravila. Enako sta se izboljšala tudi otrokov razvoj in njegova rast.

Zaključek

Ledvični kamni in/ali nefrokalcinoza so lahko pri otroku znak hude metabolne motnje, ki lahko vodi v končno ledvično odpoved. Ena od njih je FHHNC. Za ugodnejši potek bolezni je bistvenega pomena zgodnja prepoznavna bolezni in čimprejšnji začetek intenzivnega simptomatskega zdravljenja, ob katerem ima pri malem otroku ključno vlogo tudi sondno hranjenje, izrazito dodajanje tekočin in jemanje zdravil. Izrednega pomena je tudi izogibanje dodatnim dejavnikom, ki lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija ob prestajanju hkratnih okužb ali jemanje nefrotoksičnih zdravil.

Literatura:

1. Reusc GS, Hosszu A, Kis E. Evaluation of a child with suspected nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32: 265–72.
2. Kokorowski PJ, Hubert K, Nelson CP. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian Journal of Urology*. 2010; 26(4): 531–5.
3. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, Beara-Lasic L, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary Causes of Kidney Stones and Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28 (10): 1923–42.
4. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 465–72.
5. Praga M, Vara J, González-Parra E, Andres A, Almo C, Araque A, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1419–25.
6. Benigno V, Canonica CS, Bettinelli A, von Vigier RO, Truttmann AC, Bianchetti MG. Hypomagnesaemia-hypercalciuria-nephrocalcinosis: a report of nine cases and a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (5): 605–10.
7. Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Ronenfarth G, Boswald M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1872–81.
8. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int*. 2001; 59: 2206–15.

9. Vujović A, Kersnik Levart T. Pravilno diagnostiranje akutne okužbe sečil pri otrocih. *Slovenska pediatrija*. 2023; 30: 164–8.
10. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. *AJKD* 2009; 53 (3 Suppl 1): 11–104.

Nina Olas Kar, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za nefrologijo,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija
e-naslov: nina.olas.kar@kclj.si

prof. dr. Tanja Kersnik Levart, dr. med.

Klinični oddelek za nefrologijo,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija

Prejeto / *Received*: 21. 9. 2024

Sprejeto / *Accepted*: 22. 4. 2025

Olas Kar N, Kersnik Levart T. Familiarna hipomagnezija s hiperkalciurijo in nefrokalcinozo – prikaz primera. *Slov Pediatr* 2025; 32(4): 181–185.
<https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2025-4-02>.