

## GENSKI UZROCI UROLITIJAZE U DJECE

VELIBOR TASIĆ\*

*Urolitijaza je danas svjetski problem zbog njene povećane incidencije osobito u zapadnom svijetu. Etiologija urolitijaze je multifaktorska i uključuje čimbenike sredine, stil i način života, ishranu, no svakako je tu i genska predispozicija. Urolitijaza u djece je izazov za svakog pedijatra zbog složenosti problema, potrebe za cjelovitom kliničkom, funkcionalnom, metaboličkom i genskom obradom. Korektno uzeta obiteljska anamneza, detaljan fizikalni pregled i detekcija ekstrarenalnih manifestacija uputit će nas k mogućoj dijagnozi. U ovom radu biti će prikazana suvremena saznanja o kliničkoj slici, metaboličkim čimbenicima, kao i o genskoj osnovi urolitijaze i nefrokalcinoze kod djece uključujući slijedeće entitete: renalnu tubulsku acidozu, renalnu hipofosfatemiju, idiopatsku infantilnu hiperkalcemiju, Dentovu bolest, obiteljsku hipomagnezijemiju s hiperkalciurijom i nefrokalcinozom, hipocitraturiju, cistinuriju, primarnu hiperoksaluriju i renalnu hipouricemiju. Genska dijagnoza nam je od pomoći u situacijama gdje se trebaju izbjeći invazivne pretrage i testovi (kao što je na primjer biopsija jetre ili neugodni testovi zakiseljavanja), gdje se treba procijeniti odgovor na liječenje (piridoksinosna osjetljivost kod hiperoksalurije), primijeniti rana prevencija (idiopatska infantilna hiperkalcemija) ili postaviti prenatalna dijagnoza (primarna hiperoksalurija).*

Deskriptori: UROLITIJAZA, NEFROLITIJAZA, NEFROKALCINOZA, GENETIKA

## UVOD

Urolitijaza je danas svjetski problem zbog njene povećane incidencije osobito u zapadnom svijetu. Etiologija urolitijaze je multifaktorska i uključuje čimbenike sredine, stil, način života, ishranu, no svakako je tu i genska predispozicija (1-3). Povećano konzumiranje fruktoze, pretilost i hipertenzija su danas prihvaćeni rizični čimbenici. Patofiziološki postoji neravnoteža između promotora kristalizacije, a to su prekomjerno urinarno izlučivanje kalcija, oksalata, urata, cistina i s druge strane inhibitora kristalizacije, a to su citrat, magnezij, cink, pirofosfat, Tamm-Horsfallov protein, osteopontin, nefrokalcin i dr. Dodatni čimbenici rizika su dehidracija, mali volumen urina, dugotrajna imobilizacija, dijeta bogata animalnim proteinima,

fruktozom, povećana crijevna resorpcija oksalata, kalcija i urata. Anatomske anomalije, urinarna infekcija, dijabetes, medularni spužvasti bubreg također pospešuju razvoj urolitijaze, ali nisu predmet ovog rada. Određeni lijekovi kao što je ceftriakson također dovode do urolitijaze što smo i mi utvrdili kod naših pacijenata (4, 5). Topirammat koji se danas dosta koristi u liječenju dječje epilepsije također pospešuje pojavu nefrolitijaze (6).

*Genski faktor* svakako ima važnu ulogu u nastajanju urolitijaze, bez sumnje kod jasno definiranih monogenskih bolesti kao što su npr. cistinurija, primarna hiperoksalurija ili Dentova bolest. Veoma je važna i etnička pripadnost i konsangvinitet. Na primjer u Japanu hiperkalciurija je ekstremno rijetka u pedijatrijskoj populaciji što je vjerojatno razlog niske prevalencije dječje urolitijaze (7). S druge strane, kao što su naša nedavna ispitivanja u jugoistočnoj Europi pokazala, cistinurija je jako česta kod romske populacije. Poznato je da je prevalencija nefrolitijaze na nekim hrvatskim otocima visoka, što zbog zatvorenosti populacije ukazuje na mogući

genski faktor (8). Deficit adenin fosforibozil transferaze (APRT) je jako rijetka nasljedna bolest koja vodi do nefrolitijaze, kronične bubrežne bolesti i terminalne uremije, međutim izuzetno je česta na Islandu i skoro svi pacijenti imaju tipičnu homozigotnu D65V mutaciju u ARPT genu (9).

*Pristup dijagnostici urolitijaze:* Svakako je na prvom mjestu pravilno uzeta anamneza. Obiteljska anamneza će nas uputiti na mogući način nasljeđivanja (dominantan, recesivan, X-vezan). Pored upita o postojanju simptomatske urolitijaze kod članova obitelji, potrebno je pitati i o pojavi demineralizacije, fraktura kod rođaka, što može biti dominantan znak kod renalne hipofosfatemije prije pojave urolitijaze. Mnoge nasljedne bolesti koje vode do urolitijaze mogu imati i sistemski karakter. Na primjer distalna renalna tubulska acidoza je povezana sa senzorneuralnom gluhoćom. Kod obiteljske hipomagnezijemije s hiperkalciurijom i nefrokalcinozom nositelji mutacija u CLDN19 genu imaju ozbiljne oftalmološke probleme. Sindrom mlohavog djeteta se može vidjeti kod pacijena-

\*Univerzitetska klinika za dječje bolesti  
Nefrološki Odjel, Medicinski fakultet Skopje

Adresa za dopisivanje:  
Prof. Velibor Tasić, MD, PhD  
Nefrološki Odjel, Klinika za dječje bolesti  
1000 Skopje, Vodnjanska 17, Makedonija  
E-mail: vtasic2003@gmail.com

ta s cistinurijom ako je genski poremećaj doveo do delecije gena za cistinuriju i susjednih gena (takozvani hipotonija-cistinurija sindrom). Kod pacijenata s okulocerebrorenalnim sindromom može se susresti nefrolitijaza i nefrokalcinoza, a kod ovih pacijenata prisutni su i znakovi sindroma - katarakta, mišićna slabost, psihomotorna retardacija. Primarna hiperoksalurija tip 1 je karakterizirana obiljem sistemskih znakova kada dođe do anurije, a to su oksalatani depoziti u retini (gubitak vida), kardiomiopatija, anemija, koštane frakture, gangrene itd.

**Fizikalni nalaz:** standardna antropometrijska mjerenja će nas uputiti na zastatak u rastu koji se sreće kod renalne tubulske acidioze. Mišićna slabost i paraliza mogu se također vidjeti kod djece s dekompenziranom renalnom tubulskom acidozom. Fini tremor prstiju se sreće kod hipomagnezijemije (obiteljska hipomagnezijemija sa hiperkaciurijom i nefrokalcinozom). Djeca s Lowe sindromom i Lesch Nyhanovim sindromom pokazuju psihomotornu retardaciju. Za Lesch-Nyhan sindrom je tipično samoozljeđivanje (ugrizi, agresivnost). Oftalmološki problemi su prisutni kod djece s FHHNC, Lowe sindrom (kongenitalna katarakta), cistinozom, primarom hiperoksalurijom tip 1. Gluhoća se sreće kod distalne renalne tubulske acidioze. Hipoplazija cakline je tipična za takozvani bubrežno - caklinski sindrom (engl. renal - enamel), gdje pored nefrokalcinoze postoji i hipoplazija cakline (10).

**Slikovne pretrage** - Svakako je ultrasonografija bubrega i mokraćnog mjehura metoda izbora kod djece s urolitijazom. Nedostatak metode je da se kamenci u ureteru ne mogu prikazati, no zato se kod sumnje njihovo postojanje može procijeniti indirektno preko sekundarne dilatacije pijelokaliksnog sustava. Kompjuterizirana tomografija je vrlo osjetljiva u dijagnostici urolitijaze, no njeno ograničenje je visoka doza zračenja. Daljnja radiološka obrada djece s urolitijazom ovisi od procjene dječjeg nefrologa i urologa.

**Funkcionalna i metabolička obrada** - Za razliku od odraslih kod djece je obvezna funkcionalna i metabolička obrada već pri prvoj dijagnostici urolitijaze, i

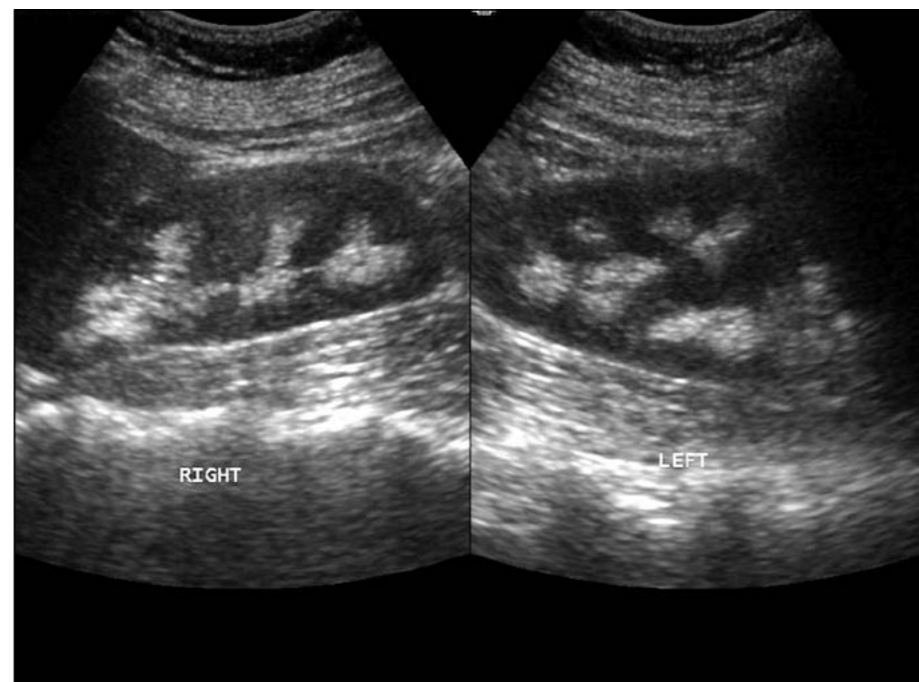
u slučajevima gdje je došlo do spontane evakuacije kamenca. Metabolički i genski skrining se treba obaviti i kod zdrave braće i sestara ako je u obitelji dijagnosticirana metabolička ili genska forma urolitijaze (npr. cistinurija, primarna hiperoksalurija), gdje se mogu rano primijeniti odgovarajuće mjere za profilaksu urolitijaze.

Kod djece s urolitijazom i nefrokalcinozom treba obvezno odrediti razinu elektrolita u serumu (posebno kalcija, fosfora, klora, bikarbonata i magnezija), urate, alkalnu fosfatazu i parathormon. Potrebno je pravilno skupiti i 24 satni urin kako se bi odredilo izlučivanje kalcija, fosfora, magnezija, urata, citrata, oksalata, aminokiselina i bjelančevina. Kod male djece mogu se koristiti pojedinačni uzorci urina u kojem se određeni element izražava u odnosu na kreatinin (na primjer kalcij/kreatinin) pri čemu se koriste tablice s referentnim vrijednostima. Poželjno je ponoviti metabolički skrining u 24 satnom urinu ili pojedinačnim uzorcima urina. Ukoliko je došlo do spontane eliminacije ili kirurškog odstranjenja kamenca, neophodno je izvršiti njegovu analizu putem infracrvene spektroskopije koja je referentna metoda. Može se koristiti i rendgenska difrakcijska tehnika. Infracrvena spektroskopija

je vrlo elegantna i dosta brza metoda za određivanje sastava kamenaca. Bitno je da laboratoriji za infracrvenu spektroskopiju imaju biblioteku svih mogućih spektara, tako da se ovom tehnikom mogu dijagnosticirati brzo i jednostavno vrlo rijetki kamenci kao što su ksantinski ili dihidroksiadeninski.

#### PREGLED NAJČEŠĆIH NASLJEDNIH BOLESTI KOJE SE MANIFESTIRAJU KAMENCIMA I NEFROKALCINOZOM

**Primarna distalna renalna tubulska acidoza (dRTA)** - se manifestira hiperkloremijskom metaboličkom acidozom, normalnim serumskim anionskim zjapom i visokim urinarnim pH. Kod dRTA povezane sa senzineuralnom gluhoćom radi se o mutacijama u ATP6V1B1 i ATP6V0A4 genu koje se nasljeđuju autosomno recesivno (11, 12). Ova dva gena su odgovorna za pravilnu funkciju protonske pumpe i zakiseljavanje urina. Bolest se lako prepoznaje kod dojenčadi koja su dehidrirana i poliurična, slabo napreduju, a na ultrazvuku bubrega se prikaže bilateralna medularna nefrokalcinoza i nefrolitijaza (Slika 1). Senzineuralna gluhoća je dugo bila enigma, no funkcionalna genomika ju je objasnila postojanjem slične pumpe i ekspresijom ova dva gena u Cortijevom organu, s ob-



Slika 1. Bilateralna medularna nefrokalcinoza kod djevojčice s distalnom renalnom tubulskom acidozom

zirom da je zakiseljavanje endolimfe veoma važno za normalnu funkciju slušnog organa. Nepotpuni oblik dRTA se rijetko i teško prepoznaju, ovi pacijenti nemaju sistemsku acidozu, jedine manifestacije mogu biti nefrolitijaza i nizak rast (13). Mutacije u anionskom izmjenjivaču 1 (anion exchanger 1 - AE1) su odgovorne za autosomno dominantnu dRTA (11, 14). Ova bolest je povezana i s ovalocitozom, vrstom hemolitičke anemije koja se sreće u jugoistočnoj Aziji, zato što je ovaj anionski izmjenjivač izražen u membrana eritrocita i u stanicama sabirnih kanalića. Mutacije u genu koji kodira citosolnu karboanhidrazu II (CAII) su asociirane s autosomno recesivnim sindromom miješane distalne i proksimalne RTA, osteopetrozom i cerebralnim kalcifikacijama.

**Renalna hipofosfatemija** - Mutacije u genima koji kodiraju dva renalna tubulska transportera fosfata NPT2a i NPT2c su odgovorne za obiteljsku pojavu nefrolitijaze i nefrokalcinoze, hipofosfatemiju, koštanu demineralizaciju i frakture (15-17). Heterozigoti imaju povećani rizik za pojavu kamenaca. U odsustvu hematurije, bubrežnih kolika i koštanih frakture, dijagnoza se može previdjeti godinama. U slučaju prisutnosti nefrolitijaze u obiteljskoj anamnezi, potrebno je provjeriti razinu serumskog fosfata i maksimalnu tubulsku resorpciju fosfata normaliziranu za razinu glomerulske filtracije (Tm/GFR). Treba imati na umu da mala djeca i dojenčad imaju niže referentne vrijednosti serumskog fosfata u usporedbi s odraslima.

**Idiopatska infantilna hiperkalcemija (IIH)** - Prezentira se kod dojenčadi, ponekad i s vrlo teškom kliničkom slikom - slab apetit, nenapredovanje, povraćanje, dehidracija, poliurija, konvulzije, poremećaj svijesti, a u najtežim slučajevima koma i smrt. Laboratorijski se nalazi hiperkalcemija (iznad 3,0 mmol/l), hiperkaciurija i jako suprimiran parathormon. Ultrazvuk bubrega pokazuje bilateralnu medularnu nefrokalcinozu. Bolest se mora razlikovati od Williams Beurenovog sindroma, koji ima isti renalni fenotip i laboratorijske nalaze, no pacijenti imaju tipični "elfin facies" (lice patuljka), kongenitalnu kardiopatiju i intelektualni zaostatak. Genska osnova

sindroma je poznata i radi se o mikrodeleciji na 7. kromosomu (7q11.23) gdje je delecijom pored elastina obuhvaćeno još 27 gena (18). Molekularna osnova IIH je dugo godina bila zagonetka, bolest se javljala sporadično, katkada u obiteljima. Schlingmann i suradnici su 2011. godine izvjestili o molekularnoj osnovi bolesti, jednostavnim pristupom analiziravši metaboličke putove degradacije vitamina D i otkrili da se radi o mutaciji gena CYP24A1 koji kodira enzim 24.25 hidroksilazu, a koji je bitan u razgradnji vitamina D (19). Ove inicijalne nalaze elegantno su potvrdili na odraslim pacijentima iz bivše Istočne Njemačke (DDR), koji su kao djeca primili milijunske profilaktičke doze vitamina D i razvili toksične simptome. U nekadašnjem DDR-u, praksa je bila da se profilaksa rahitisa vrši parenteralno (2 milijuna jedinica vitamina D tijekom prve dvije godine života). Testiranje ovih odraslih osoba je pokazalo da su i oni nositelji mutacija CYP24A1. Koncept da je IIH isključivo bolest dojenčadi je narušen pojavom narednih radova koji su pokazali da i odrasli pacijenti s idiopatskom kalcij oksalat nefrolitijazom također nose mutacije u CYP24A1 genu. Tako je Dinour sa suradnicima opisala malu seriju pacijenata s rekurentnom nefrolitijazom od kojih su neki progredirali u terminalnu uremiju i kod kojih se desetljećima nije mogla postaviti dijagnoza (20). Svi ovi pacijenti su testirani i utvrđene su mutacije u CYP24A1 genu. Zašto je genska dijagnoza bitna? Prenatalna ili rana postnatalna dijagnoza IIH omogućava da se kod dojenčadi nositelja CYP24A1 mutacija rano počne s preventivnim liječenjem. Isto važi i za odrasle pacijente s nefrolitijazom koji nose mutacije u ovom genu, koji trebaju izbjegavati nadoknadu vitamina D i izlaganje ultraljubičastom sunčevom zračenju.

**Obiteljska hipomagnezijemija s hiperkaciurijom i nefrokalcinozom (FHHNC)** - Naziv ovog entiteta jako dobro opisuje karakteristike bolesti. Odgovorna su dva gena (CLDN16 i CLDN19) koji omogućavaju paracelularni transport magnezija u bubrežnim kanalićima. Nositelji CLDN19 mutacija mogu imati ozbiljne oftalmološke probleme. Heterozigotni nositelji mutacija

CLDN16/19 mogu biti asimptomatski, ali mogu imati hiperkaciuriju i bubrežne kamence (21-23). Bolest ima progresivni tijek i završava uremijom. Nema učinkovitog liječenja. Bolest se ne manifestira u transplantiranom bubregu.

**Dentova bolest** - se manifestira niskom molekularnom proteinurijom, hiperkaciurijom, nefrokalcinozom, nefrolitijazom i bubrežnom disfunkcijom (24). Nasljeđivanje je X-vezano. Bolest varira u težini od izolirane niske molekularne proteinurije (japanska Dentova bolest), X-vezane recesivne nefrolitijaze do X-vezanog hipofosfatemijskog rahitisa. Potpuni Fanconijev sindrom rijetko se sreće. Dva gena su odgovorna za nastanak bolesti CLCN5 (Dent-1 bolest) i OCRL (Dent-2 bolest). Smatra se da je Dent-2 bolest samo jedan dio spektra OCRL mutacija (koje su odgovorne za takozvani okulocerebrorenalni sindrom Lowe) (25-28). Zanimljivo je da pacijenti s OCRL mutacijama imaju u 100% slučajeva uvećane vrijednosti kreatinin fosfokinaze u serumu, kao i to da neki pacijenti s molekularnom dijagnozom Dentove bolesti mogu imati proteinuriju u nefrotskog stupnja i na biopsiji pokazati fokalnu segmentnu glomerulosklerozu (29). Bolest ima spori, progresivni tijek, ali se ne manifestira u transplantiranom bubregu.

**Hipocitraturija** - se sreće kod 10% pedijatrijskih pacijenata s nefrolitijazom. Citrat je prirodni inhibitor kristalizacije, jer se veže za oksalat i formira topljivi citrat-oksalat kompleks koji prevenira kristalizaciju. Metabolizam citrata je veoma složen. Genska osnova hipocitraturije nije poznata (30).

**Cistinurija** - je prva prirođena metabolička greška opisana od sir Archibalda Garroda 1908. godine. Radi se o poremećenom transportu cistina i dibazičnih aminokiselina (ornitin, arginin i lizin) u proksimalnom tubulu. Samo je cistin netopljiv i u kiselom urinu se precipitira i stvara kamence. Bolest se može javiti i kod dojenčadi, nerijetko s mogu naći veliki kamenci u mokraćnom mjehuru (Slika 2). Nekada prva manifestacija kamenaca nastupa tek u odrasloj dobi. Za skrining se koristi lako dostupna, brza i jednostavna nitroprusidna reakcija



Slika 2.  
Masivni cistinski kamenac u mokraćnom mjehuru

(Brandova reakcija). Dijagnoza se potvrđuje određivanjem izlučivanja cistina u 24 satnom urinu. Kod male djece mogu se koristiti pojedinačni urinarni uzorci gdje se određuje odnos cistina i kreatinina. Liječenje cistinurije se sastoji u obilnoj hidraciji, alkalizaciji urina (najbolje kalijevim citratom) i reduciranom unosu soli. Kod teških oblika bolesti i rekurencije kamenaca mogu se koristiti tiolni preparati, npr. tiopronin, čiji je neželjeni efekt proteinurija. Kod jednog našeg pacijenta na terapiji tiproninom došlo je do pojave prolaznog nefrotskog sindroma koji se spontano povukao nakon prestanka terapije (31). Na žalost ekstrakorporalna litotripsija nije dala zadovoljavajuće rezultate kod djece s cistinjskim kamencima, jer se radi o izuzetno čvrstoj kristalnoj rešetki te se maksimalno trebaju koristiti minimalno invazivne metode (miniperkutana litotripsija sa holmijevim Yag laserom, ili endourološke metode).

Dva gena su odgovorna za nastajanje cistinurije (SLC3A1, SLC7A9) (32, 33). Pod okriljem Makedonske Akademije za Nauku i Umjetnost izvedena je studija molekularne osnove cistinurije u jugoistočnoj Europi. Studija je pokazala da postoji povećana prevalencija cistinurije u romskoj populaciji i da postoji

etnička segregacija određenih mutacija. Tako je npr. T216M mutacija u SLC3A1 genu dominantna mutacija u romskoj populaciji (32).

Zanimljivo je da se za cistinuriju može provesti prenatalni skrining ultrazvučnim pregledom. Barsseur-Daudruy i suradnici su još 2006 izvijestili o hiperehogenom kolonu (u odsustvu opstrukcije) kao jako sugestivnom znaku za cistinuriju (34). To je potvrđeno i od drugih autora, a objašnjava se visokom akumulacijom cistina u amniotskoj tekućini, što s napredovanjem trudnoće vodi do koncentracije i precipitacije cistinjskih kristala u kolonu.

**Primarna hiperoksalurija** - Potrebno je izdiferencirati primarnu hiperoksaluriju od sekundarne (enterične i apsorptivne). Kod sekundarne hiperoksalurije dolazi do povećane apsorpcije oksalata zbog dijetalnog viška oksalata ili zbog malapsorpcijskih odnosno upalnih crijevnih bolesti gdje neresorbirane masti vežu kalcij za sebe i tako omogućuju da se oksalat apsorbira u većoj količini. Kod primarne hiperoksalurije dnevno izlučivanje oksalata urinom je >1,0 mmol/1,73m<sup>2</sup>/dan, dok se blagom hiperoksalurijom smatraju vrijednosti između 0,5-1,0 mmol/1,73m<sup>2</sup>/dan. Kod

primarne hiperoksalurije radi se o enzimskom defektu na razini jetrene stanice pri čemu dolazi do uvećane produkcije oksalata. Kao rezultat hiperoksalurije dolazi do stvaranja bubrežnih kamenaca i nefrokalcinoze (Slika 3). Kada nastupi kompletna anurija, oksalat se počinje taložiti u tkivima i tada nastaju katastrofalne posljedice u sklopu sistemske oksaloze (retinopatija, kardiomiopatija, mogućnost nagle smrti zbog taloženja oksalata u provodnom sustavu srca, koštane frakture, insuficijentna eritropoeza koja vodi do anemije, hipotireoidizam, gangrene itd.). Hemodijaliza i peritonejska dijaliza su neučinkovite u redukciji ekstremne proizvodnje oksalata. Postoje tri tipa primarne hiperoksalurije PH1, PH2 i PH3. Odgovorni geni su AGXT, GRHPR i HOGA (35-38). Najčešći i najteži je tip 1 s gore opisanom kliničkom slikom. Važno je znati da je vitamin B6 (piridoksin) kofaktor enzima alanin:glioksilat aminotransferase (AGT) i u 30% slučajeva dovodi do redukcije oksalata (tako-zvana piridoksin senzitivna PH1) (36). Piridoksin osjetljivost je povezana s određenim mutacijama u AGXT genu. Inače, liječenje PH1 se sastoji u kombiniranoj hepatorenalnoj transplantaciji i to sekvencionalno; prvo transplantacija jetre da se korigira enzimski defekt, potom 6 mjeseci intenzivne dijalize da bi se iz organizma odstranio višak deponiranog oksalata, a nakon toga se vrši transplantacija bubrega. Ukoliko bi se izvršila izolirana transplantacija bubrega, došlo bi do masovnog deponiranja oksalata u alograftu što bi dovelo do njegove brze disfunkcije. Mi smo to uočili kod jedne naše odrasle pacijentice gdje se dijagnoza PH1 previdjela i gdje je brzo došlo do otkazivanja transplantiranog bubrega (39). Molekularna dijagnoza kod PH1 nije samo od akademskog značaja, već je važna i zbog: 1. postavljanja točne dijagnoze bolesti, pogotovo kod osoba s kroničnim bubrežnim zatajenjem, gdje dolazi do smanjenog izlučivanja oksalata i glikolata urinom, osobito kod anuričnih pacijenata, a da bi se izbjeglo invazivno postavljanje dijagnoze putem mjerenja enzimske aktivnosti u uzorku bioptata jetre; 2. da bi se predvidio učinak liječenja (piridoksin osjetljivost) i 3. za prenatalnu dijagnostiku.



Slika 3.  
Bilateralna nefrolitijaza i nefrokalcinozoza kod djeteta s primarnom hiperoksalurijom tip 1

**Renalna hipouricemija** - Donedavno se mislilo da je renalna hipouricemija (renal urate wasting) bolest ograničena samo na japansku populaciju i Daleki Istok (Koreja, Kina). Bolest se manifestira pojavom akutnog bubrežnog zatajenja poslije tjelesnog napora ili nefrolitijazom. Biokemijski radi se o niskim vrijednostima urične kiseline u serumu (<118 umol/l ili 2mg/dl) i povećanoj frakcijskoj ekskreciji urata (FEUric>10%). U Japanu se prakticira mjerenje vrijednosti serumskog urata kod osoba koje se pripremaju za napore sportske aktivnosti. Bolest se prepoznaje tako da se u fazi akutnog bubrežnog zatajenja ili u tijeku oporavka registriraju neodgovarajuće niske vrijednosti urata. Bolest je heterogena s genskog stajališta, do sada su opisane mutacije u 2 gena SLC22A12 (koji kodira transporter URAT1) i SLC2A9 (koji kodira transporter GLUT9) (40, 41). Mi smo s grupom iz Newcastlea opisali među prvima patološke varijante u URAT1 u Europi (42). Naši su se pacijenti prezentirali s renalnim kolikama, hematurijom i nefrolitijazom. Nedavno smo u suradnji s Boston Children's Hospital (Harvard Medical School) detektirali heterozigotne mutacije u GLUT9 kod 2 naša pedijatrijska pacijenta s nefrolitijazom (43).

**Drugi rjeđi genski uzroci kamenaca i nefrokalcinoze** - Poremećaji u metabolizmu purina karakteriziraju se hiper- ili hipouricemijom i stvaranjem ksantinskih kamenaca (44, 45). Već spomenuti nedostatak enzima adenin fosforiboziltransferaze vodi do dihidroksadeninskih kamenaca, i bolest se vrlo teško prepoznaje, a može dovesti do kroničnog bubrežnog zatajenja i rekurencije u transplantiranom bubregu. Nefrolitijaza i nefrokalcinozoza mogu se sresti i kod pacijenata s glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, hipofosfatazijom, tirozinemijom, cistinozom, Bartterovim sindromom, okulocerebrorenalnim sindromom, orofacijskim sindromom tip I, Donohue sindromom, renal-enamel sindromom, SHORT sindromom i drugim bolestima (46-50).

#### ZAKLJUČAK

Genski faktor je od izuzetnog značaja kod djece s nefrolitijazom i nefrokalcinozom. Dobro uzeta obiteljska anamneza je od značaja kao i ispravan fizikalni pregled radi prepoznavanja sistemskih znakova bolesti. Već pri prvoj manifestaciji urolitijaze djeteta treba uputiti u referentni centar za cjelovitu funkcionalnu i metaboličku obradu. Genska dijagnoza nam je od pomoći u situacijama gdje se trebaju izbjeći invazivne pretrage i te-

stovi (kao što je na primjer biopsija jetre ili neugodni testovi zakiseljavanja), gdje se treba procijeniti odgovor na liječenje (piridoksin osjetljivost kod hiperoksalurije), primijeniti rana prevencija (idiopatska infantilna hiperkalcemija) ili postaviti prenatalna dijagnoza (primarna hiperoksalurija).

Autor izjavljuje da nije bio u sukobu interesa.  
Author declare no conflict of interest.

#### LITERATURA

1. Tasić GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol.* 2014; 192: 1329-36.
2. Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 353-9.
3. Kokorowski PJ, Hubert K, Nelson CP. Evaluation of pediatric nephrolithiasis. *Indian J Urol.* 2010; 26: 531-5.
4. Tasić V, Sofijanov A, Avramoski V. Nephrolithiasis in a child with acute pyelonephritis. Ceftriaxone-induced nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1510-3.
5. Lozanovski VJ, Gucev Z, Avramoski VJ, Kirovski I, Makreski P, Tasić V. Ceftriaxone associated urolithiasis in a child with hypercalciuria. *Hippokratia.* 2011; 15: 181-3.
6. Corbin Bush N, Twombly K, Ahn J, Oliveira C, Arnold S, Maalouf NM, Sakhaee K. Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. *J Pediatr Urol.* 2013; 9 (6): 884-9.
7. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamada T, Yamuchi K, Kitagawa T. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron.* 2002; 91: 439-43.
8. Rudan I, Padovan M, Rudan D, Campbell H, Biloglav Z, Janićević B, Smolej-Narancić N, Rudan P. Inbreeding and nephrolithiasis in Croatian island isolates. *Coll Antropol.* 2002; 26: 11-21.
9. Edvardsson V, Pálsson R, Olafsson I, Hjaltdóttir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Iceland. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 473-80.
10. Ashkenazi M, Rafé Z, Sarnat H, Levin L. Nephrocalcinosis associated with continuous enamel hypoplasia and severe alveolar bone loss: a case report and literature review. *Pediatr Dent.* 2014; 36: 250-3.

11. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3691-704.
12. Tasic V, Korneti P, Gucev Z, Hoppe B, Blau N, Cheong HI. Atypical presentation of distal renal tubular acidosis in two siblings. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 1177-81.
13. Zhang J, Fuster DG, Cameron MA, Quiñones H, Griffith C, Xie XS, Moe OW. Incomplete distal renal tubular acidosis from a heterozygous mutation of the V-ATPase B1 subunit. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307: 1063-71.
14. Tasic V, Lozanovski VJ, Gucev Z, Blau N, Cheong HI, Sayer JA. Failure to thrive and nephrolithiasis in a boy with congenital cyanotic heart anomaly. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 2153-7.
15. Prié D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gérard B, Hulin P, Benqué-Blanchet F, Silve C, Grandchamp B, Friedlander G. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med*. 2002; 347: 983-91.
16. Prié D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2399-409.
17. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, Schlingmann KP, Janner M, Biggin A, Lazier J, Gessner M, Chrysis D, Tuchman S, Baluarte HJ, Levine MA, Tiosano D, Inso-gna K, Hanley DA, Carpenter TO, Ichikawa S, Hoppe B, Konrad M, Sävendahl L, Munns CF, Lee H, Jüppner H, Bergwitz C. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 2366-75.
18. Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet*. 2010; 128: 3-26.
19. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011; 365: 410-21.
20. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol*. 2013; 190: 552-7.
21. Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Rönnefarth G, Böswald M, Bonzel KE, Seeman T, Suláková T, Kuwertz-Bröking E, Gregoric A, Palcoux JB, Tasic V, Manz F, Schärer K, Seyberth HW, Konrad M. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1872-81.
22. Konrad M, Hou J, Weber S, Dötsch J, Kari JA, Seeman T, Kuwertz-Bröking E, Peco-Antic A, Tasic V, Ditrlich K, Alshaya HO, von Vigier RO, Gallati S, Goodenough DA, Schaller A. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 171-81.
23. Tasic V, Dervisov D, Koceva S, Weber S, Konrad M. Hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: case report and a family study. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1003-6.
24. Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, Hueber P, Hoppe B, Matyus J, Simckes A, Tasic V, Toenshoff B, Suchy SF, Nussbaum RL, Scheinman SJ. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet*. 2005; 76: 260-7.
25. Bökenkamp A, Böckenhauer D, Cheong HI, Hoppe B, Tasic V, Unwin R, Ludwig M. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr*. 2009; 155: 94-9.
26. Utsch B, Bökenkamp A, Benz MR, Besbas N, Dötsch J, Franke I, Fründ S, Gok F, Hoppe B, Karle S, Kuwertz-Bröking E, Laube G, Neb M, Nuutinen M, Ozaltin F, Rascher W, Ring T, Tasic V, van Wijk JA, Ludwig M. Novel OCRL1 mutations in patients with the phenotype of Dent disease. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 942-4.
27. Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, Korneti P, Gucev Z, Tasic V. OCRL1 mutation in a boy with Dent disease, mild mental retardation, but without cataracts. *World J Pediatr*. 2011; 7: 280-3.
28. Tasic V, Lozanovski VJ, Korneti P, Ristoska-Bojkovska N, Sabolic-Avramovska V, Gucev Z, Ludwig M. Clinical and laboratory features of Macedonian children with OCRL mutations. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 557-62.
29. Frishberg Y, Dinour D, Belostotsky R, Becker-Cohen R, Rinat C, Feinstein S, Navon-Elkan P, Ben-Shalom E. Dent's disease manifesting as focal glomerulosclerosis: Is it the tip of the iceberg? *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 2369-73.
30. Ohana E, Shcheynikov N, Moe OW, Muallem S. SLC26A6 and NaDC-1 transporters interact to regulate oxalate and citrate homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1617-26.
31. Tasic V, Lozanovski VJ, Ristoska-Bojkovska N, Sahpazova E, Gucev Z. Nephrotic syndrome occurring during tiopronin treatment for cystinuria. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 247-9.
32. Popovska-Jankovic K, Tasic V, Bogdanovic R, Miljkovic P, Golubovic E, Soylu A, Saraga M, Pavicevic S, Baskin E, Akil I, Gregoric A, Lilova M, Topaloglu R, Sukarova Stefanovska E, Plaseska-Karanfilska D. Molecular characterization of cystinuria in south-eastern European countries. *Urolithiasis*. 2013; 41: 21-30.
33. Gucev Z, Ristoska-Bojkovska N, Popovska-Jankovic K, Sukarova-Stefanovska E, Tasic V, Plaseska-Karanfilska D, Efremov GD. Cystinuria AA (B): digenic inheritance with three mutations in two cystinuria genes. *J Genet*. 2011; 90: 157-9.
34. Brasseur-Daudruy M, Garel C, Brossard V, Broux F, Hecketsweiler B, Eurin D. Hyperchogenic colon: a prenatal sign of cystinuria? *Prenat Diagn*. 2006; 26: 1254-5.
35. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013; 369: 649-58.
36. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R et al. Vitamin b6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 468-77.
37. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1729-36.
38. Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, Sikora P, Mache C, Pohl M, Stahl M, Toenshoff B, Pape L, Fehrenbach H, Jacob DE, Grohe B, Wolf MT, Nürnberg G, Yigit G, Salido EC, Hoppe B. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet*. 2013; 21: 162-72.
39. Spasovski G, Beck BB, Blau N, Hoppe B, Tasic V. Late diagnosis of primary hyperoxaluria after failed kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42: 825-9.
40. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyama M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002; 417: 447-52.
41. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyaerkmul P, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Nakamura T, Morimoto Y, Kamakura K, Sakurai Y, Nonoyama S, Kanai Y, Shinomiya N. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 744-51.
42. Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, Cheong HI, Lozanovski VJ, Gucev Z, Jutabha P, Anzai N, Sayer JA. Clinical and functional characterization of URAT1 variants. *PLoS One*. 2011; 6: 28641.
43. Halbritter J, Baum M, Hynes AM, Rice SJ, Thwaites DT, Gucev ZS, Fisher B, Spaneas L, Porath JD, Braun DA, Wassner AJ, Nelson CP, Tasic V, Sayer JA, Hildebrandt F. Fourteen Monogenic Genes Account for 15% of Nephrolithiasis/Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014 pii: ASN.2014040388
44. Sebesta I, Stiburkova B. Purine disorders with hypouricemia. *Prilozi*. 2014; 35: 87-92.
45. Gucev Z, Koceva S, Marinaki A, Fairbanks L, Kirovski I, Tasic V. Lesch-Nyhan syndrome: a novel complex mutation with severe phenotype. *Clin Genet*. 2010; 78: 296-7.
46. Tasic V, Pota L, Gucev Z. Recurrent urinary tract infections in an infant with antenatal Barter syndrome. *World J Pediatr*. 2011; 7: 86-8.
47. Tasic V, Slaveska N, Blau N, Santer R. Nephrolithiasis in a child with glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 244-6.
48. Bockenbauer D, Bokenkamp A, van't Hoff W, Levtschenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, Ludwig M. Renal phenotype in Lowe Syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1430-6.
49. Simpkin A, Cochran E, Cameron F, Dattani M, de Bock M, Dunger DB, Forsander G, Guran T, Harris J, Isaac I, Hussain K, Kleta R, Peters C, Tasic V, Williams R, Yap Kok Peng F, O'Rahilly S, Gordon P, Semple RK, Bockenbauer D. Insulin Receptor and the Kidney: Nephrocalcinosis in Patients with Recessive INSR Mutations. *Nephron Physiol*. 2014; 128: 55-61.
50. Whitehead JP, Soos MA, Jackson R, Tasic V, Kocova M, O'Rahilly S. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohue syndrome. *Diabetes*. 1998; 47: 1362-4.

### Summary

#### THE GENETIC CAUSES OF UROLITHIASIS IN CHILDREN

V. Tasić

*Urolithiasis is nowadays worldwide problem due to its increased incidence particularly in the Western countries. The etiology is multifactorial and includes environmental factors, life style and habits, nutrition and genetic predisposition. Pediatric urolithiasis is challenging task for every pediatrician because of the complexity of the problem and the need for complete clinical, functional, metabolic and genetic work up. The correct family history, detailed physical evaluation and detection of extra renal manifestation should guide one to the possible diagnosis. In this work I will present the contemporary knowledge about the clinics, metabolic factors and the genetic background of urolithiasis and nephrocalcinosis in children. The following entities will be elaborated: renal tubular acidosis, renal hypophosphatemia, idiopathic infantile hypercalcemia, Dent disease, familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis, hypocitratemia, cystinuria, primary hyperoxaluria and renal hypouricemia. Genetic diagnosis helps the clinician to avoid invasive procedures and tests (e.g. liver biopsy or unpleasant acidifications tests), to assess the treatment response (pyridoxine sensitivity in primary hyperoxaluria) or to perform prenatal diagnosis (primary hyperoxaluria).*

Descriptors: UROLITHIASIS, NEPHROLITHIASIS, NEPHROCALCINOSIS, GENETICS

Primljeno/Received: 13. 3. 2015.

Prihvaćeno/Accepted: 25. 3. 2015.