

Hyperkalciurie v dětském věku

S. SKÁLOVÁ¹, Š. KUTÍLEK^{2,3}

¹Dětská klinika LF a FN; Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Centrum for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice, ³Dětské oddělení KN Pardubice

SOUHRN

Skálová S., Kutílek Š.: **Hyperkalciurie v dětském věku**

Hyperkalciurie je biologický syndrom charakterizovaný zvýšenou exkrecí kalcia v moči ($U\text{-Ca} > 0,1 \text{ mmol/kg/den}$). Je nejčastější metabolickou odchylkou nalézanou u pacientů s urolitiázou, u kterých se vyskytuje ve 40–50 %. Hyperkalciurie může mít celou řadu primárních a sekundárních příčin souvisejících s dietními vlivy, zvýšenou střevní absorpcí vápníku, zvýšenou kostní resorpcí či zvýšenou renální exkrecí kalcia u vrozených či získaných tubulopatií. Recentní poznatky o epiteliálním transportu kalcia týkající se paracelulárních i transcelulárních mechanismů, kde hrají důležitou úlohu epiteliální kalciové kanály TRPV5 a TRPV6 (transient receptor potential vanilloid-5 a transient receptor potential vanilloid-6), chloridové kanály a claudiny (CLDN 16 a 19) přispěly k objasnění některých hereditárních tubulopatií.

Nejčastější příčinou, se kterou se u dětí setkáváme, je idiopatická hyperkalciurie (IH). IH je definována jako normokalcemická hyperkalciurie přetrvávající i po odstranění dietních vlivů a při vyloučení jiné přesně určené příčiny. Přes cílenou snahu o objasnění její genetické podstaty, nebyl dosud jednoznačně prokázán žádný ze zvažovaných genů či genetických mechanismů. K nejčastějším projevům hyperkalciurie v dětském věku patří hematurie, recidivující infekce močových cest, bolesti břicha, urolitiáza a nefrokalcinóza. U 1/3 pacientů s IH bylo prokázáno snížení denzity kostního minerálu.

Vyšetřovací algoritmus je zaměřen na odhalení příčiny hyperkalciurie a případných komplikací. V léčbě hyperkalciurie se na prvním místě uplatňují dietní opatření s omezením sodíku, přiměřeným přísunem vápníku a zvýšením draslíku ve stravě. Nezbytnou součástí je také zvýšený přísuv tekutin. Léčba thiazidovými diuretiky či bifosfonáty je indikována u symptomatických či rizikových pacientů.

Klíčová slova: kalcium, hyperkalciurie, urolitiáza, skelet

SUMMARY

Skálová S., Kutílek Š.: **Hypercalciuria in children**

Hypercalciuria is a biological syndrome characterized by an increased excretion of calcium in the urine ($U\text{-Ca} > 0.1 \text{ mmol/kg/day}$). It is the most common metabolic disorder in patients with urolithiasis, observed in 40–50% of them. Hypercalciuria may be due to numerous primary and secondary causes related to dietary influences, increased intestinal absorption of calcium, higher bone resorption or increased renal excretion of calcium in congenital or acquired tubulopathies. Recent findings on the epithelial transport of calcium involving both paracellular and transcellular mechanisms, with an important role of the epithelial calcium channels TRPV5 and TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 5 and transient receptor potential vanilloid 6), chloride channels and claudins (CLDN16 and CLDN19) have helped to explain some hereditary tubulopathies.

The most common cause encountered in children is idiopathic hypercalciuria (IH). IH is defined as normocalcaemic hypercalciuria persisting even after removal of dietary influences and exclusion of other precisely determined causes. Despite targeted efforts to understand its genetic basis, none of the suspected genes or genetic mechanisms has been clearly confirmed so far. The most common presentations of hypercalciuria in children include haematuria, recurrent urinary tract infection, abdominal pain, urolithiasis and nephrocalcinosis. One third of IH patients have been shown to have lower bone mineral density.

The diagnostic algorithm is concerned with revealing the cause of hypercalciuria and potential complications. The treatment of hypercalciuria should include especially dietary modifications with a limited intake of sodium, adequate intake of calcium and higher intake of potassium. Also necessary is increased fluid intake. In symptomatic or risk patients, thiazide diuretics or bisphosphonates should be administered.

Keywords: calcium, hypercalciuria, urolithiasis, skeleton

Osteologický bulletin 2009;14(2):63–69

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, PhD., Dětská klinika LF a FN, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 2. 6. 2009

Přijato k tisku: 12. 6. 2009

Úvod

Za fyziologických podmínek je balance kalcia vyrovnaná a je umožněna souhrou jeho střevní absorpce a renální exkrece. Exkrece kalcia je ovlivňována příjmem minerálů, koncentrací vápníku a fosforu v séru a rovněž působením parat-

hormonu (PTH) a vitamínu D. Zvýšená exkrece kalcia v moči může být vyvolána jeho nadměrným přísunem, může k ní však docházet i při normálním příjmu vápníku. V případě abnormálně zvýšeného vylučování kalcia močí stoupá riziko poškození uropoetického traktu ve smyslu

urolitiázy a nefrokalcinózy, může dojít k významnému poklesu renálních funkcí. Při adekvátním příjmu kalcia a zvýšené kalcii se může rozvinout negativní kalciová bilance se všemi důsledky (postižení skeletu, růstová retardace, hypokalcémie) [1,2].

1. Mechanizmy renální exkrece kalcia

Vyrovnaná bilance kalcia je umožňována souhrou jeho střevní absorpce a renální exkrece. V zažívacím traktu je denně absorbováno 5–6 mmol kalcia, v glomerulech je denně filtrováno 225 mmol vápníku a 98 % tohoto množství je za fyziologických podmínek reabsorbováno v renálních tubulech. Kalcium z glomerulárního filtrátu je z 60–70 % reabsorbováno v proximálním tubulu, zejména pasivně paracelulárně dle elektrochemického gradientu. 20 % filtrovaného kalcia je reabsorbováno v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky, kde je vápník reabsorbován transcelulárně za účasti Na-K-2Cl kotransportu a kalcium sensing receptoru (CaSR) a rovněž paracelulárně [1,2]. V distálním tubulu je aktivním transportem proti elektrochemickému gradientu reabsorbováno 8–10 % filtrovaného kalcia. Exkrece kalcia je závislá na příjmu minerálů, koncentraci vápníku a fosforu v séru a především na působení parathormonu (PTH) a vitamínu D [1,2]. Při tubulární reabsorpci kalcia se uplatňují rovněž tyto činitele: **CaSR, TRPV kanály, chloridové kanály, draslíkové kanály, Na-K-2Cl-kotransportér, claudiny, protonové pumpy, výměníky aniontů, a pH tělesných tekutin** [2].

CaSR je protein o 120 kDa, který je přítomen na povrchu buněk řady orgánů (příštítná tělíska, štítná žláza, ledvinné tubuly, oční čočka, kost, pankreas, keratinocyty, sliznice zažívacího traktu, slinné žlázy, placenta). CaSR patří mezi receptory spřažené s G-proteiny. Gen pro CaSR byl nalezen na dlouhém raménku 3. chromozómu – 3q13.3-q21. Dojde-li k vzestupu extracelulární koncentrace ionizovaného kalcia (Ca^{2+}), sekrece PTH klesá prostřednictvím CaSR. Naopak při nízké hladině Ca^{2+} stoupá sekrece PTH a zvýší se proliferace buněk příštítných tělísek [3,4].

Kanály transienčních receptorových potenciálů (TRP kanály) jsou transmembránové proteiny, které se dělí do šesti skupin (TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP a TRPML) dle sekvence aminokyselin [5]. Většina TRP je exprimována v ledvinách a mohou se podílet na patogenetice některých renálních onemocnění (polycystóza, hypomagnezémie, fokální segmentální glomeruloskleróza). TRPV5 (TRP vaniloid 5) je kanál, který se nachází na apikálním povrchu epiteliálních buněk distálního tubulu, a podporuje renální reabsorpci vápníku. TRPV6 je epiteliální kanál ovlivňující intestinální absorpci kalcia. Expres TRPV5 a TRPV6 podléhá regulaci PTH a kalcitriolem [5,6].

Chloridové kanály (CLC) jsou dimery regulující dráždivost buněčných membrán, transepiteliální transport a buněčný objem [2,7–9]. U savců existuje devět rozdílných genů pro CLC, z nichž je osm exprimováno v ledvinné tkáni. Z hlediska minerálního metabolismu je nejvýznamnější CLC-5, který se nachází v proximálním tubulu, v tlustém

Tabulka 1
Referenční hodnoty U–Ca/U–Cr (mmol/l : mmol/l) dle Jandy, 1992

Věk (měsíce)	0–1	1–12	12–36	36–72	nad 72
Počet vyšetřených	13	23	16	15	40
Průměrná hodnota	0,62	0,62	0,44	0,399	0,21
Medián	0,46	0,57	0,4	0,35	0,15
Směrodatná odchylka	0,44	0,25	0,34	0,23	0,17
95. percentil	1,38	1,025	1,26	0,835	0,599

Tabulka 2
Doporučená vyšetření u pacientů s hyperkalciurií, upraveno dle Audrana, 2000

Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
Moč a sediment (dg. mikroskopické hematurie); ev. stanovení kvantitativní bakteriurie
Zánětlivé markery: C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů
S–Na, K, Cl, Ca, P, alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, PTH
U–Ca, P, Na, K, Cl /kg/24 hod
Ultrasonografie břišní dutiny
U–Ca,P/kg/24 hod dva dny po sobě; je-li sběr moči za 24 hod technicky obtížný, pak U–Ca/U–Cr
S–25-OH-vitamín D

segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky a v sběrném kanálku. Gen *CLCN5* kódující *CLC-5* je lokalizován na X-chromozómu (Xp11.22) [2,9]. *CLC-5* je rozhodující pro tubulární endocytózu, pro regulaci cirkulace a tvorby bílkoviny megalinu, zodpovědné za endocytózu 25OHD_3 a vazbu PTH na příslušné receptory. *CLC-5* ovlivňuje acidifikaci moči a reabsorpci minerálů [8,10].

Draslíkový kanál (ROMK) je zodpovědný za reabsorpci kalia v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky. ROMK je kódován genem *KCNJ1* [11].

Furosemid senzitivní Na-K-2Cl-kontransportér (NKCC2) je nezbytný pro reabsorpci sodíku a chloridů v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky. Gen pro NKCC2 byl nazván *SLC12A1* a nachází se na 15. chromozómu [2,11].

Claudiny (CLDN) jsou transmembránové bílkoviny těsného spoje (tight junction proteins) nezbytné pro integritu mezibuněčných spojů a selektivitu paracelulárního transportu. Claudiny mohou uzamknout paracelulární prostor a tvoří rovněž paracelulární póry pro průnik iontů. U savců bylo dosud popsáno 25 izoforem claudinů, přičemž některé (ku příkladu CLDN 1) jsou exprimovány ubikvitně v epitelích řady tkání, zatímco CLDN 16, známý též jako paracellin-1, se nachází pouze v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky a CLDN 19 je exprimován v průběhu Henleovy kličky a též v periferních neuronech a sítnici [12–14]. Gen pro CLDN 16 byl lokalizován na 3q27, gen pro CLDN 19 na 1p34.2 [14]. CLDN 16 a CLDN 19 regulují paracelulární transport kalcia a magnézia, působí synergicky ve vzájemné interakci a tvoří těsný mezibuněčný spoj umožňující selektivní přístup pro kationty a tím reabsorpci hořčíku a vápníku. Mutace CLDN 16 či CLDN 19 ruší jejich vzájemnou interakci a vedou k renálním ztrátám magnézia a kalcia [12,13].

Protonové pumpy (H^+ -ATPázy) jsou přítomny ubikvitně, jejich nejvyšší výskyt byl zaznamenán zvláště v oblasti sběrného kanálku. Protonové pumpy jsou zodpovědné za acidifikaci moči a jsou kódovány geny *ATP6* na 2. nebo 7. chromozómu [14].

Výměníky aniontů (anion exchangers – AEs) regulují transcelulární transport kyselin a bazí přes epitelální buňky. AE1 je glykoprotein, umožňující výměnu Cl^- a HCO_3^- a nachází se na bazolaterální membráně buněk sběrných kanálků [2,14].

Změny pH významně ovlivňují močovou exkreci kalcia. Metabolická acidóza podporuje kostní resorpci a demineralizaci skeletu a zároveň zvyšuje vylučování vápníku močí, neboť vodíkové ionty ovlivňují buňky distálního tubulu [14].

2. Vyšetření kalcie

Močová exkrece kalcia je v průběhu dne nestálá a proto je považováno za nejvhodnější vyšetření kalcie ze vzorku moči nasbírané za 24 hodin ($\text{U-Ca}/24\text{h}$) a přepočtení na kg tělesné hmotnosti ($\text{U-Ca}/\text{kg}/24\text{h}$). Jako fyziologické hodnoty pro dětský věk bývá uváděno rozmezí 0,03–0,09 mmol $\text{Ca}/\text{kg}/24\text{h}$ [15–17]. Nižší hodnoty kalcie byly zjištěny u indických dětí, což se vysvětluje nedostatečným příjmem vápníku (200–400 mg denně) oproti doporučené denní dávce 800–1 200 mg [18].

Další možností je vyjádření kalcie za pomoci indexu

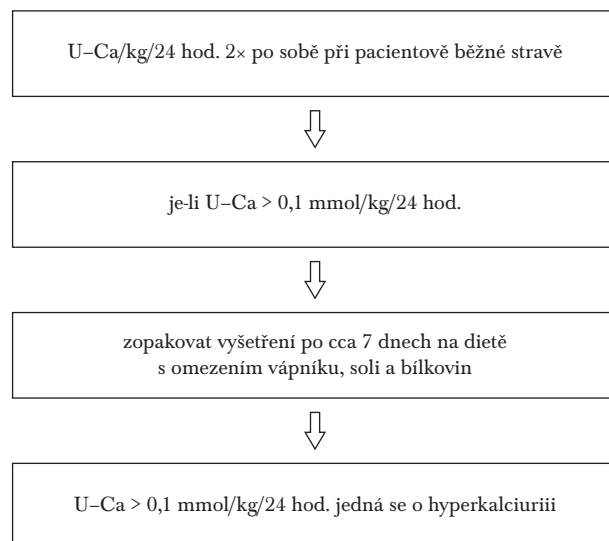
kalcium/kreatinin ($\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$) v druhém vzorku ranní moči [19–28]. Tato metoda je vhodnější zvláště u kojenců a batolat, kde sběr moči po dobu 24 hodin představuje technický problém. Hodnoty $\text{U-Ca}/24\text{h}$ a $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ korelují v rozmezí 0,67–0,90, $p < 0,01$ [19–28]. Pro středoevropskou populaci lze považovat za vhodné normy publikované Jandou [20] (tabulka 1). Existuje též závislost mezi množstvím vylučovaného sodíku a vápníku [1,2]. Vyšší referenční hodnoty $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ u kojenců a batolat lze vysvětlit nižší koncentrací kreatininu v moči u těchto věkových skupin [19–28].

3. Hyperkalciurie – definice a dělení

Za hyperkalciurii považujeme exkreci kalcia v moči přesahující 0,1 mmol/kg/24h, což odpovídá 4mg/kg/24h [29]. Uvedené hodnoty jsou přítomny u cca 4–10 % populace [17,23]. Je otázkou zda jako horní hranici kalcie lze použít 90. či 95. percentil referenčních hodnot, nebo průměr plus dvě směrodatné odchylky, nebo lze stanovit hodnotu, která představuje signifikantně vyšší riziko komplikací. V současné době se za horní hranici kalcie spojenou s vyšším výskytem komplikací považuje 0,1 mmol/kg/24h nebo u osob starších 6 let poměr $\text{U-Ca}/\text{U-Cr}$ (mmol/l: mmol/l) 0,6 [20,29,30]. Hyperkalciurii lze rozdělit dle hodnoty sérového kalcia na **hyperkalciurii normokalcemickou, hyperkalcemickou a hypokalcemickou** [31].

Hyperkalciurii lze rovněž dělit dle původu na **primární** a **sekundární**. **Primární** neboli **idiopatická hyperkalciurie (IH)** je hyperkalciurie dosud neobjasněného původu. **Sekundární hyperkalciurie** je důsledek jiného známého chorobného či abnormálního stavu, vedoucího ke zvýšené močové exkreci vápníku [31].

Obr. 1
Laboratorní vyšetření zaměřená na diagnostiku hyperkalciurie, následující po vyšetřeních v tabulce 2.
Upraveno dle Audrana et al. 2000.



4. Idiopatická (primární) hyperkalciurie

Primární neboli **idiopatická hyperkalciurie (IH)** je normokalcemická hyperkalciurie dosud neobjasněného původu a bez přítomnosti jiného systémového onemocnění. IH je definována jako normokalcemická hyperkalciurie bez přítomnosti jiného systémového onemocnění, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu [31,32].

Pro klasifikaci IH existuje dělení dle Paka [33] na **IH absorpční (typu I, II, III) a IH renální**.

Absorpční IH I. typu má teoreticky vysvětlitelnou příčinu v primárním zvýšení intestinální absorpce kalcia.

Absorpční IH II. typu je dle Pakovy teorie vyvolána dietními vlivy, zvláště nadměrným přísunem kalcia v potravě.

Absorpční IH III. typu je charakterizována vzestupem intestinální absorpce kalcia v důsledku nadprodukce kalcitriolu při nadměrné depleci fosfátů.

IH renální byla definována jako primárně zvýšený odpad vápníku v ledvinových tubulech, který vede k vzestupu produkce parathormonu a kalcitriolu a následnému zvýšení intestinální absorpce kalcia.

Dělení dle Paka nezohledňuje nově získané poznatky a je podle současných názorů zavádějící [31,32]. IH je definována přítomností hyperkalciurie i po vyloučení dietních vlivů, ovšem absorpční IH II. typu je přitom vysvětlována zvýšeným přísunem kalcia. U většiny pacientů s absorpční IH je přítomna negativní kalciová bilance, tudíž zvýšená intestinální absorpce vápníku zde není jedinou odchylkou. Pacienti mohou současně splňovat kritéria pro renální i absorpční IH. Asi 50 % pacientů s IH nemůže být jednoznačně zařazeno dle Pakových kritérií [31,32,34].

U IH se předpokládá autozomálně dominantní dědičnost [35], existuje vztah mezi hyperkalciurickou nefrolitiázou a lokusy na chromozómech: 1q23.3-q24 (gen pro adenylcyclázu), 12q12-q14 (gen receptoru pro vitamín D – VDR) a 9q33.2-q34.2 [2,14,36]. Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a zvažují se tři hlavní mechanismy, které se částečně překrývají s Pakovými kritérii i s příčinami sekundární hyperkalciurie [31,36,37]: **zvýšená střevní absorpce vápníku, snížená tubulární reabsorpce vápníku, zvýšená kostní resorpce**.

V případě zvýšené střevní absorpce vápníku se uvažuje o zvýšené expresi receptoru pro vitamín D (VDR) v buňkách střevní stěny nebo o polymorfismu/mutacích genu pro VDR [38]. U pacientů s IH bylo uvažováno o přítomnosti genu pro IH v těsném sousedství lokusu VDR na 12q12 [14,36].

Snížená tubulární reabsorpce vápníku souvisí se zvýšeným vylučováním sodíku močí, u pacientů s IH byly zjištěny zvýšené hodnoty natriurie [40,41]. V souvislosti se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku se rovněž uvažuje o polymorfismu a aktivaci CaSR [42].

Zvýšená kostní resorpce – za jeden z možných patogenetických mechanismů IH je považována vystupňovaná osteoresorpce v důsledku zvýšené aktivity cytokinů, zejména interleukinu-1 (IL-1-beta) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-alfa) a jejich vlivu na kostní resorpci v kombinaci se zvýšenou syntézou prostaglandinu-2 (PGE2) a vystupňovanou tvorbou kalcitriolu vedoucí ke zvýšené intestinální absorpci a snížené tubulární reabsorpci kalcia [15,43].

Klinické projevy IH jsou pestré. IH se může manifestovat hematurií, dysurií, polakisurií, mikroskopickou hematurií, recidivujícími bolestmi břicha, u dětí navíc neklidem, dráždivostí a enurézou [31]. Většina jedinců s IH je ovšem dlouhodobě asymptomatická. IH bývá též asociována s enurézou [31,34]. Vztah IH k enurézě je vyhodnocován s nejednoznačnými závěry [34].

IH je rovněž považována za rizikový faktor **urolitiázy, nefrokalcinózy a osteoporózy**, podle některých autorů se jedná též o rizikový faktor růstové retardace. Názory na uvedená rizika nejsou zcela jednotné [38,39,44–51]. **Diagnóza IH** je komplexní. Diagnostický postup u IH obsahuje důkladnou anamnézu zabývající se výskytem urolitiázy či poruch fosfokalciového metabolismu u pacienta a jeho příbuzenstva, výskytu fraktur, stravovacích návyků (příjem vápníku, soli, živočišných bílkovin) a subjektivních obtíží (hematurie, dysurie, polakisurie, infekce močových cest, mikro- či makroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha, enuréza, u kojenců dráždivost a neklid). Laboratorní vyšetření sestává z rutinně prováděných testů a dalších, úzce zaměřených postupů (*tabulka 2, obr. 1*)

Vyloučíme-li sekundární hyperkalciurii a přetrvává-li kalciurie nad 0,1 mmol/kg/24 h i po týdenní dietě s omezením soli a vápníku, lze hovořit o IH [31,34].

Cílem léčby IH je prevence urolitiázy/osteoporózy a vymizení klinických příznaků.

Z léčebných možností se praktikují dietní opatření a medikamentózní terapie.

Základním dietním opatřením je omezení příjmu sodíku (pod 3 g/24hodin) a zvýšení příjmu draslíku (na 3 g/24hodin), společně s dostatečným příjmem tekutin [31,32]. Příjem vápníku v potravě nesmí být omezován pod 500 mg denně. Při dietě se sníženým obsahem vápníku nejsou v zažívacím traktu vázány oxaláty na kalcium. Intestinální absorpce oxalátů je tudíž zvýšena, rozvíjí se hyperoxalurie a zvýšené riziko tvorby oxalátových konkrementů. Vysazení vápníku v potravě může tak paradoxně vést k tvorbě močových konkrementů a zároveň k demineralizaci skeletu [31,34]. Příjem bílkovin musí v dětském věku odpovídat obvyklým dietním doporučením. U dospělých rovněž není důvod k razantnímu snížení proteinů ve stravě, neboť nedostatečný příjem bílkovin přináší riziko ztráty kostní hmoty i zhoršení kostní mikroarchitektury [38,39]. V rámci medikamentózní terapie lze uvažovat o podávání citrátu draselného a chloridu draselného [34].

V indikovaných případech (urolitiáza, osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky (nejčastěji hydrochlorothiazid v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den) které zvyšují tubulární reabsorpci vápníku [52]. Podávání hydrochlorothiazidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den je doporučováno jen tehdy, jsou-li předchozí kroky (dostatek tekutin, omezení sodíku a podávání draslíku) neúčinné. Hydrochlorothiazid byl u dětí úspěšně podáván za účelem korekce hyperkalciurie spojené s kostní resorpcí [52,53]. Mezi nežádoucí účinky léčby hydrochlorothiazidem patří hypokalémie, hyponatremie, hypomagnezemie, hypochloremická alkalóza, hyperurikémie, glykosurie, hypercholesterolemie, mohou se též objevit zažívací obtíže jako nechutenství, nauzea a dyspeptické obtíže a rovněž hypotenze [53]. Z tohoto důvodu je nutno léčbu hydrochlorothiazidem pečlivě zvažovat. U dět-

ských pacientů ($n = 7$; věk 10–16 let) s významnou hyperkalciurií, urolitiázou a trvalým poklesem BMD, kde byla předchozí dietní opatření a léčba thiazidovými diuretiky neúspěšná, byl pozorován vzestup BMD a pokles kalciurie po desítiměsíční léčbě bisfosfonáty (alendronát per os u šesti a pamidronát intravenózně u jednoho pacienta) [54].

5. Sekundární hyperkalciurie

O **sekundární hyperkalciurii** hovoříme v případech, kdy se jedná o důsledek nám známého stavu, vedoucího ke zvýšené močové exkreci vápníku. Sekundární hyperkalciurie může být v souvislosti se sérovou hladinou vápníku normokalcemická, hyperkalcemická či hypokalcemická.

Jako sekundární příčiny hyperkalciurie se uvádějí **dietní vlivy, patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia, patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí a patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku**. Klinické projevy jsou podmíněny základním onemocněním (hyperkalcémie, hypertyreóza, Cushingův syndrom, kaliová deplece, granulomatózní onemocnění, Bartterův syndrom), navíc mohou být přítomny obdobné obtíže jako při IH (hematurie, dysurie, polakisurie, mikroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha) [31].

U patologických stavů se zvýšenou střevní absorpcí vápníku, se zvýšeným příjmem kalcia nebo se zvýšenou kostní resorpcí se nejčastěji jedná o hyperkalcemickou hyperkalciurii. Pro diagnostický postup platí stejné principy jako u IH, jak je uvedeno v *tabulce 2*. Léčba spočívá v odstranění vyvolávající příčiny hyperkalciurie. U těch chorobných stavů, které vedou k selhání renálních funkcí, a kde nelze odstranit vyvolávající příčinu je nutná transplantace ledviny.

Dietní vlivy představují:

- a) **Zvýšený příjem kalcia**; močová exkrece vápníku je závislá na příjmu kalcia ve stravě, a jeho nadměrný příjem má za následek vzestup kalciurie.
- b) **Zvýšený příjem sodíku v potravě** vede k zvýšené natriurii, čímž dochází k poklesu tubulární reabsorpce vápníku.
- c) **Zvýšený příjem bílkovin** vyvolává metabolickou acidózu v důsledku metabolické degradace aminokyselin. Kalcium, které je ve formě uhličitane vápenatého uvolněno ze skeletu, působí jako nárazník a je poté vylučováno ledvinami. Acidóza rovněž zvyšuje tvorbu RANKL s následným vzestupem osteoresorpce.
- d) **Snížený příjem draslíku** vede k poklesu tubulární reabsorpce fosfátů a následně stimulací tvorby kalcitriolu se zvýšenou absorpcí vápníku v zažívacím traktu.
- e) **Snížený příjem fosfátů a jejich deficit** stimulují renální produkci kalcitriolu a tím zvýšenou intestinální absorpci vápníku. Současně klesá sekrece parathormonu a výsledkem je pokles tubulární reabsorpce kalcia [31,38].

Úprava stravy obvykle vede ke korekci kalciurie.

Mezi **patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia** patří [31]:

- a) **Primární hyperparatyreóza**, kdy PTH stimuluje renální syntézu kalcitriolu, čímž stoupá intestinální absorpce vápníku.
- b) **Sarkoidóza, tuberkulóza a jiná granulomatózní onemocnění**

se zvýšenou a neregulovanou tvorbou kalcitriolu v granulomatózní tkáni.

- d) **Deplece fosfátů**, která stimuluje renální produkci kalcitriolu.
 - e) **Deplece kalia**, vedoucí k poklesu tubulární reabsorpce fosfátů s následnou stimulací tvorby kalcitriolu a zvýšenou intestinální absorpcí vápníku.
 - f) **Intoxikace vitamínem D**, kdy dochází k excesivní absorpci vápníku v zažívacím traktu.
- Léčba těchto stavů spočívá v korekci hyperkalcémie a v odstranění vyvolávající příčiny.

Patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí představují:

- a) **Primární hyperparatyreóza**, kdy je zvýšena kostní resorpce a také stoupá intestinální absorpce vápníku. Hyperkalciurie, urolitiáza či nefrokalcinóza tak mohou být významnými příznaky primární hyperparatyreózy [55].
 - b) **Hypertyreóza**, která bývá provázena hyperkalcémií a hyperkalciurií.
 - d) **Cushingův syndrom a léčbu glukokortikoidy**, kdy dochází ke snížené absorpci vápníku v zažívacím traktu a zvýšené exkreci kalcia v renálních tubulech. Tím klesá plazmatická koncentrace vápníku a následně se zvyšuje sekrece parathormonu, který stimuluje kostní resorpci;
 - e) **Imobilizace**, kdy dochází individuálně během dní až týdnů klidu na lůžku k rozvoji zvýšené kostní resorpce, hyperkalcémie a hyperkalciurie.
 - f) **Metabolická acidóza**, kdy je z kostní tkáně uvolňován uhličitane vápenatý, který působí jako nárazník a je poté vylučován ledvinami, při poklesu pH je též zvýšena produkce RANKL;
 - g) **Maligní onemocnění**, kdy dochází vlivem cytokinů, PTHrP a RANKL ke zvýšené osteoresorpci a následně hyperkalcémii a hyperkalciurii [31,38].
- Léčba spočívá v korekci hyperkalcémie a odstranění vyvolávající příčiny.

Patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí kalcia představují:

- a) **Cushingův syndrom včetně podávání vysokých dávek glukokortikoidů** má za následek snížení tubulární reabsorpce kalcia.
- b) **Předávkování kličkovými diuretiky** (furosemid, kyselina etakrynová), kdy dochází k výraznému snížení tubulární reabsorpce sodíku a vápníku.
- c) **Tubulopatie**, které představují heterogenní skupinu odlišných chorobných stavů, pro kterou jsou charakteristické poruchy tubulárních funkcí, často bývá postižena minerální homeostáza a acidobazická rovnováha.

K tubulopatiím lze přiřadit:

- d) **Renální tubulární acidóza (RTA)**, kdy je porušena acidifikace moči. Rozlišujeme **RTA I. typu (distální RTA, dRTA)**, charakterizovanou sníženým vylučováním vodíkových iontů do moči a **II. typu (proximální RTA, pRTA)**, kdy je snížena tubulární reabsorpce bikarbonátů. RTA je dědičná nebo získaná. **Dědičné podmíněná dRTA** je buď autozomálně dominantní v důsledku mutace v SLC4A1 genu pro výměník aniontů AE1, nebo autozomálně recesivní v důsledku mutací genů ATP6 pro

H⁺-ATPázu. Autozomálně recesivní forma dRTA může být spojena s hluchotou. Autozomálně recesivní forma dRTA se senzineuronální hluchotou je způsobena mutací genu ATP6V1B1 lokalizovaném na 2p13. Existuje též autozomálně recesivní dRTA bez hluchoty, která je způsobena mutací genu ATP6V0A4 na chromozómu 7q33–34. Získaná dRTA se vyskytuje u autoimunních onemocnění. Při sníženém vylučování vodíkových iontů do moči u dRTA se rozvíjí chronická metabolická acidóza, objevuje se hypokalcémie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, porucha růstu a kostní demineralizace [2,11,14].

RTA II. typu (pRTA) bývá součástí Fanconioho syndromu, Loweho syndromu nebo Wilsonovy choroby. Získaná pRTA se může vyvinout po intoxikaci těžkými kovy, po léčbě sulfonamidy či antibiotiky (tetracykliny, aminoglykosidy, cefalosporiny). Snížená reabsorpce bikarbonátů u pRTA vede k metabolické acidóze, nemocní mají hypokalcémii, hyperkaliurii, hyperkalciurii. Uhlíkatý vápenatý přítomný v kostní tkáni slouží při metabolické acidóze jako nárazník, dochází k demineralizaci i rachitickým změnám. Kostní změny jsou u pRTA časté. Je přítomna růstová retardace, bolesti kostí a patologické fraktury.

V léčbě RTA se používá bikarbonát, Sholův roztok, kalcium, kalcitriol, eventuálně též hydrochlorothiazid [2,56].

e) **Hyperkalciurická nefrolitiáza (Dentova choroba)**, která je způsobena inaktivační mutací genu CLCN5 chloridového kanálu CLC-5 s vazbou na X-chromozóm (Xp11.22) [2,7–10,14,57,58]. Rozlišují se 4 fenotypy: X-vázaná recesivní nefrolitiáza s proteinurií, fosfaturií, hyperkalciurií a renálním selháním; X-vázaná recesivní nefrolitiáza; X-vázaná recesivní hypofosfatemická křivice; idiopatická nízkomolekulární proteinurie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou. Regulace PTH a metabolitů vitamínu D je abnormální v důsledku snížené endocytózy nízkomolekulárních bílkovin (PTH receptor, vazebný protein pro vitamín D). Je porušena tubulární reabsorpce kalcia. Je přítomna glykosurie, aminoacidurie, fosfaturie, nízkomolekulární proteinurie, je vždy hyperkalciurie, rozvíjí se nefrokalcinóza a nefrolitiáza. Je normokalcémie, nízká hodnota S-PTH, zvýšená koncentrace kalcitriolu. Hyperkalciurie reaguje na restrikcii kalcia ve stravě a na podávání thiazidů [2,9,57].

f) **Hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií**, která je způsobena mutací natrium-dependentního fosfátového transportéru (NPT2a). Charakteristická je snížená tubulární reabsorpce fosfátů, hyperfosfaturie, hypofosfatemická křivice, zvýšení hladin kalcitriolu, zvýšená střevní absorpce kalcia, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, urolitiáza [2,14].

g) **Bartterův syndrom**, který je charakterizovaný neprospíváním a hypochloremickou alkalózou. Bartterův syndrom je důsledkem mutací jednoho z pěti genů: **Bartterův syndrom 1. typu** je způsoben mutací genu SLC12A1 (lokus 15q15) kódujícího furosemid-senzitivní NKCC2 pro transportní systém v Henleově kličce; **Bartterův syndrom 2. typu** vzniká mutací genu KCNJ1 (lokus 11q24) draslíkového kanálu ROMK; **Bartterův syndrom 3. typu** je důsledkem mutace genu CLCNKB pro chloridový kanál CLC-Kb (lokus 1p36); **4. typ**

Bartterova syndromu je způsoben mutací genu BSND (lokus 1p31) pro Barttin, bílkovinu nutnou pro funkci CLC-Kb a CLC-Ka na basolaterální membráně; **Bartterův syndrom 5. typu** je důsledkem aktivační mutace CaSR – viz níže [2,11,14]. Dědičnost je autozomálně recesivní. Je přítomna porucha reabsorpce chloridových, draselných a sodíkových iontů ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Dochází k depleci kalía, rozvíjí se hypochloremická metabolická alkalóza, v důsledku hypernatriurie je výrazná hyperkalciurie. Hypokalcémie stimuluje syntézu prostaglandinů, které aktivují systém renin – angiotenzin – aldosteron. Aldosteron dále prohlubuje ztrátu draslíku. Vyskytuje se též hypermagneziurie a hypomagnezémie. Klasický Bartterův syndrom se manifestuje před šestým rokem věku neprospíváním, poruchou růstu, svalovou slabostí, obstipací, polyurií, dehydratací, křečemi, nefrokalcinózou, není přítomna hypertenze. Antenatální forma je závažnější, manifestuje se prenatálně či v novorozeneckém věku. V anamnéze postižených dětí je nezralost a polyhydramnion, přítomna je polyurie, hyperkalciurie, rozvíjí se dehydratace a postupně nefrokalcinóza. Nadprodukce prostaglandinu E vede k hyperkalcémii a zvýšené kostní resorpci. Léčba spočívá v suplementaci magnézia a v podávání spironolaktonu a indometacinu [2,14].

h) **Mutace CaSR**, které mohou být aktivační a inaktivační. Nejedná se o tubulopatii v pravém slova smyslu, renální tubuly jsou však důsledkem příslušné mutace postiženy. U aktivačních mutací je zvýšená odpověď CaSR na Ca²⁺, sekrece PTH je suprimována, důsledkem je hypokalcémie a hyperkalciurie. U inaktivačních mutací je snížená odpověď CaSR na Ca²⁺, sekrece PTH se zvyšuje, je přítomna hyperkalcémie. **Těžká neonatální hyperparatyreóza** (Neonatal severe hyperparathyroidism; NSHPT) je přítomna u homozygotů s inaktivační mutací CaSR. Dědičnost je autozomálně dominantní. Charakteristická je výrazná hyperparatyreóza, hyperkalcémie, hyperkalciurie, neprospívání, deformity skeletu. Léčba spočívá v parathyreoidektomii [2,3,14,59,60]. **Autozomálně dominantní hypokalcemická hyperkalciurie (ADHH)** je vyvolána aktivační mutací CaSR. Je přítomna hypokalcémie, nízké hladiny S-PTH, hyperkalciurie, urolitiáza, nefrokalcinóza. V léčbě se užívají thiazidy [2–4,59]. **Bartterův syndrom 5. typu** má všechny charakteristiky Bartterova syndromu, přítomna je aktivační mutace CaSR. Je hypokalcemická metabolická alkalóza, hypokalcémie, hyperkalciurie [2,14].

i) **Familiární hypomagnezemická hyperkalciurie s nefrokalcinózou (FHHNC)** je způsobena mutacemi CLDN 16 nebo vzácněji CLDN 19. Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně recesivní dědičností, které se klinicky manifestuje nejčastěji v dětském věku. FHHNC se vyskytuje u homozygotů s mutacemi CLDN 16, ale může být rovněž přítomna u heterozygotů, kdy je důsledkem přítomnosti dvou rozdílných mutací CLDN 16 [61–64]. Charakteristické jsou výrazné renální ztráty magnézia a kalcia, dochází k časnému a progresivnímu selhání ledvin v různém věku – od kojeneckého až po dospělost. V důsledku vysokých renálních ztrát kalcia se rozvíjí hypokalcémie a sekundární hyperparatyreóza

a poté nefrokalcinóza, která je obvykle bilaterální [61–64]. U kojenců bývají vzácně rachitické změny. Hypokalcémie se může manifestovat tetanií, paresteziemi, spontánními spazmy. Pacienti mají polyurii a polydipsii. V laboratorním nálezu dominuje hypomagnezémie, hypermagneziurie, normokalcémie až hypokalcémie, hyperkalciurie, hypostenurie [61,62]. Mutace CLDN 19 vedou k FHHNC a těžkým anomáliím očí. Klinickými projevy jsou nefrolitiáza, recidivující infekce močových cest, snížení renálních funkcí až chronická renální insuficience, kolobom, nystagmus, myopie. Léčba thiazidovými diuretiky a suplementace magnezia jsou málo účinné a jedinou možnou léčbou je transplantace ledviny [65].

Závěr

Hyperkalciurie a její důsledky představují medicínský problém, na který není často pomýšleno. Vyšetření kalciurie by mělo být samozřejmostí u pacientů s bolestmi břicha, urolitiázou, hematurií, enurézou, hyperkalcémií, podezřením na endokrinopatii, či s nálezem nízké denzity kostního minerálu.

Literatura

- Bushinsky DA. Calcium, magnesium, and phosphorus: Renal handling and urinary excretion. In Favus MJ, ed.: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th edition. Washington DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003:97–105.
- Srivastava T, Alon U. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1659–1673.
- D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:628–639.
- Theman TA, Collins MT. *Curr Pharm Biotechnol* 2009;10:289–301.
- Hsu YJ, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRP channels in kidney disease. *Biochim biophys Acta* 2007;177:928–936.
- Schoeber JP, Hoenderop JG, Bindels RJ. Concerted action of associated proteins in the regulation of TRPV5 and TRPV6. *Biochem soc Trans* 2007; 35:115–119.
- Wills N, Fong P. CIC chloride channels in epithelia: Recent progress and remaining puzzles. *News Physiol Sci* 2001;16:161–166.
- Jentsch TJ. Chloride transport in the kidney: Lessons from human disease and knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1549–1561.
- Carballo-Trujillo I, Garcia-Nieto V, Moya-Angeler FJ et al. Novel truncating mutations in the CIC-5 chloride channel gene in patients with Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:717–723.
- Silva IV, Morales MM, Lopes AG. CIC-5 chloride channel and kidney stones: what is the link? *Braz J Med Biol Res* 2001;34:315–323.
- Dosekun AK, Foringer JR, Kone BC. Advances in genetic detection of kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2003;14:259–275.
- Angelow S, El-Husseini R, Kanzawa SA, Yu AS. Renal localization and function of the tight of the tight junction protein, claudin-19. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:166–177.
- Krause G, Winkler L, Mueller SL et al. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778:631–645.
- Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetics of hypercalciuric nephrolithiasis: renal stone disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:461–484.
- Ghazali S, Baratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97–101.
- Lavocat MP, Freycon MT, Muchrif M. Comparative study of 24-hour calciuria and urinary calcium/creatinine ratio in children over 4 years of age. *Pediatr Nephrol* 1992;47:565–568.
- Manz F, Keptr R, Larsen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999;13:894–899.
- Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V et al. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:189–192.
- Seifert-McLean CM, Cromer BA, Mosher G, Mahan JD. Urinary calcium excretion in healthy adolescents. *J Adolesc Health Care* 1989;10:300–304.
- Janda J, Feber J, Šikut M, Čárková S, Smíšková R. Assessment of the urinary calcium/creatinine index in healthy neonates, infants and children. *Čs Pediatr* 1992; 47:353–356.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123:393–397.
- Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, Oexmann MJ, Shary JR. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. *J Bone Miner Res* 1993;8:1111–1115.
- Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B et al. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatrics* 1994;31:311–316.
- Esbjorn E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. *Acta Paediatr* 1995;84:156–159.
- Wong GW, Lam CW, Kwok MY, Mak TW. Urinary calcium excretion in Chinese adolescents. *J Paediatr Child Health* 1998;34:226–228.
- Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:847–850.
- Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. *Pediatr Nephrol* 2003;18:140–144.
- O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, Liang LK et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:8–12.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577–582.
- Metz MP. Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem* 2006;43:398–401.
- Audran M, Legrand P. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000;67:509–515.
- Bataille P, Fardellone P, Ghazali A, Cayrolle G et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:373–378.
- Pak CYC, Ohata M, Lawrence E, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and idiopathic criteria. *J Clin Invest* 1974;54:387–400.
- Skálová S, Kutlík Š. Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku. *Osteol Bull* 2005;10:87–93.
- Milliner DS. Stones, bones and heredity. *Acta Paediatr* 2006;95:27–30.
- Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:729–745.
- Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1082–1095.
- Heilberg IP. Renal stone disease: causes, evaluation, and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:823–831.
- Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:394–402.
- Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. 1997;100:675–681.
- Polito C, La Manna A, Maiello R, Nappi B et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Nephron* 2002;91:7–12.
- Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int* 2007;71:1155–1162.
- Weisinger J, Alonzo E, Bellorin-Font C et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996;49: 244–250.
- Langman CB. Hypercalciuria and bone involvement in children. *Bone* 2005; 36:Suppl 1:S11.
- Garcia-Nieto V, Nuros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Cerrudo Hernandez R. Nephrocalcinosis and idiopathic hypercalciuria. *Chil Nephrol Urol* 1991; 11:199–202.
- Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578–583.
- Garcia-Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998;78:341–342.
- Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1396–1401.
- Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003;94:89–93.
- Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, Franca A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133–139.
- Skálová S, Palička V, Kutlík Š. Bone mineral density and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005;10:99–102.
- Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516–520.
- Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: Effects and site effects. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:699–702.
- Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2215–2220.
- Skálová S, Neumann D. Od hypertenze k hyperparatyreóze. *Osteol Bull* 2005; 10:36–40.
- Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr* 2005;72:771–776.
- Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney International* 2000;57:787–793.
- Gunther W, Piwon N, Jentsch T. The CIC-5 chloride channel knock-out mouse – an animal model for Dent's disease. *Eur J Physiol* 2003;445:456–462.
- Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:129–148.
- Shiva S, Nikzad A, Aslanabadi S et al. Severe neonatal hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. A case report. *Iran J Pediatr* 2008;18:277–280.
- Weber S, Hoffmann K, Jeck N et al. Familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the CLCN-1 gene. *Eur J Human Gen* 2000;8:414–422.
- Weber S, Schneider L, Peters M et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872–1881.
- Tajima T, Nakae J, Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1280–1282.
- Staiger K, Staiger H, Haas C et al. Hypomagnesaemia and nephrocalcinosis in a patient with two heterozygous mutations in the CLDN16 gene. *J Nephrol* 2007; 20:107–110.
- Konrad M, Schaller A, Seelow D et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. 2006;79:949–957.