

La malattia di Dent: una nefrolitiasi ereditaria da difetti dei processi di endocitosi tubulare

E. Tosetto, F. Anglani, R. Graziotto, L. Citron, A. D'Angelo, G. Gambaro

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Divisione e Cattedra di Nefrologia, Università di Padova

Riassunto

La malattia di Dent, una rara forma di nefrolitiasi ipercalcicurica X-linked recessiva, è causata da mutazioni del gene CLCN5. La malattia è caratterizzata da proteinuria a basso peso molecolare, con presenza variabile di ipercalcemia, iperfosfatemia, nefrocalcinosi e nefrolitiasi. Il gene CLCN5 codifica per il canale del cloro CIC-5, appartenente alla famiglia dei canali del cloro a controllo di potenziale, altamente espresso nel rene principalmente negli endosomi delle cellule tubulari prossimali. Derivando la corrente generata dalla pompa elettrogenica H⁺-ATPasi, CIC-5 assicura la corretta acidificazione endosomiale. Come dimostrato nei modelli animali della malattia di Dent, la perdita della funzione di CIC-5 altera, nei segmenti del nefrone dove il canale è presente, il processo di endocitosi e, conseguentemente, il riassorbimento tubulare così come il riciclo delle proteine della membrana plasmatica compresa megalina. Non in tutti i pazienti con malattia di Dent sono state trovate mutazioni nella regione codificante del gene CLCN5, è possibile che le regioni regolative, soprattutto quelle al 5' del gene siano particolarmente cruciali per il corretto processamento del trascritto, per la sua espressione tissutale e la sua corretta traduzione. La presenza di promotori alternativi e di splicing alternativi per l'espressione delle differenti isoforme di CIC-5, finora conosciute, è un indice di questa complessità. Poiché la malattia di Dent è una delle poche nefrolitiasi con elevato rischio uremico, la diagnosi molecolare della malattia, ora possibile, permetterà un migliore inquadramento diagnostico e possibilmente la messa in atto di provvedimenti che possano rallentare od arrestare l'evoluzione della malattia verso l'uremia.

PAROLE CHIAVE: Malattia di Dent, Nefrocalcinosi, Nefrolitiasi ipercalcicurica, Mutazioni, Gene CLCN5, Canali ionici, Canale del cloro CIC-5, Endocitosi, Rachitismo

Dent's disease: Hereditary nephrolithiasis related to defective tubular endocytosis processes

Dent's disease, a X-linked hypercalciuric nephrolithiasis, is caused by mutations of the CLCN5 gene. The disease is characterised by low molecular weight proteinuria with variable presence of hypercalcaemia, hyperphosphataemia, nephrocalcinosis, and kidney stones. CLCN5 encodes a chloride channel belonging to the voltage-gated chloride channel family, which is predominantly expressed in the endosomes of proximal tubular cells. By shunting the current of electrogenic H⁺-ATPase, CIC-5 is crucial for efficient acidification of renal endosomes. As shown in knock-out mouse models, the CIC-5 loss of function causes severe impairment of receptor-mediated endocytosis, as well as the endocytotic retrieval of plasma membrane proteins including megalin. In a minority of patients with classical Dent's disease, the analysis of CLCN5 coding sequences failed to identify causative mutations. It is conceivable that mutations in the 5' upstream regulatory regions could impair the correct processing and translation of CLCN5. The complexity of its promoter region seems to support this hypothesis. Molecular diagnosis of Dent's disease is now available; since the risk of developing renal insufficiency in adult life is elevated for this type of nephrolithiasis, the correct diagnosis could potentially modify the natural history of the disease by preventing the evolution towards uraemia. (G Ital Nefrol 2003; 20: 578-88)

KEY WORDS: Dent's disease, Nephrocalcinosis, Hypercalciuric nephrolithiasis, Mutations, CLCN5 gene, Ion channels, CIC-5 chloride channel, Endocytosis, Raquitism