

# Dentova bolezen

## Dent disease

Kristina Vogrin,<sup>2</sup> Rina R. Rus<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Rina R. Rus, e: rina.rus@guest.arnes.si

### Ključne besede:

Dentova bolezen; proteinurija; hiperkalciurija; nefrokalcinoza

### Key words:

Dent disease; proteinuria; hypercalciuria; nephrocalcinosis

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017; 86: 131–7.

Prispelo: 4. 12. 2016

Sprejeto: 17. 2. 2017

### Izvleček

Dentova bolezen je dedna, na kromosom X vezana motnja v delovanju proksimalnih tubulov ledvic, prisotna skoraj izključno pri moških. Klinično se kaže z bolezensko proteinurijo, ki je pretežno tubulna, hiperkalciurijo, nefrokalcinozo, nefrolitiazno in kronično ledvično boleznijo. Znaki in simptomi bolezni se pojavijo že zgodaj v otroštvu in z leti napredujejo. Poznamo dve obliki bolezni, ki se razlikujeta glede na vzročno mutacijo v genih ter klinično sliko (tip 1 in tip 2). Pri tipu 2 Dentove bolezni so poleg že opisane klinične slike značilni še zunajledvični pojavi, kot so duševna manjrazvitost, hipotonija in katarakta. Nekateri raziskovalci menijo, da je Dentova bolezen tip 2 blaga varianta Lowejevega sindroma.

V članku predstavljamo klinični primer dečka, pri katerem smo ugotovili bolezensko proteinurijo v nefrotskem območju in hiperkalciurijo. Z genetsko analizo smo potrdili Dentovo bolezen tip 1.

### Abstract

Dent disease is an x-linked disorder of proximal renal tubular dysfunction that occurs almost exclusively in males. It is characterized by significant, mostly low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, and chronic kidney disease. Signs and symptoms of this condition appear in early childhood and worsen over time. There are two forms of Dent disease, which are distinguished by their genetic cause and pattern of signs and symptoms (type 1 and type 2). Dent disease 2 is characterized by the features described above and also associated with extrarenal abnormalities (they include mild intellectual disability, hypotonia, and cataract). Some researchers consider Dent disease 2 to be a mild variant of a similar disorder called Lowe syndrome.

We represent a case of a 3-year old boy with significant proteinuria in the nephrotic range and hypercalciuria. We confirmed Dent disease type 1 by genetic analysis.

## Uvod

Dentova bolezen je dedna, na kromosom X vezana motnja v delovanju proksimalnih tubulov ledvic. Klinično se kaže z bolezensko proteinurijo, pri kateri se s sečem v večji meri izločajo beljakovine z majhno molekularno maso. Pri glomerulni okvari so to albumini, pri okvari tubulov pa so to beljakovine alfa-1-mikroglobulin, beta-2-mikroglobulin, retinol vezujoči protein in N-acetil glukozaminidaza. Poleg tega pa so za

Dentovo bolezen značilni še hiperkalciurija, nefrokalcinoza in nefrolitiazna. Gre za kronično ledvično bolezen, ki lahko napreduje do končne ledvične odpovedi (1-3). Je zelo redka dedna bolezen. Pogostnost te bolezni v doslej objavljeni literaturi ni natančno določena. Do sedaj je znanih 250 družin z Dentovo boleznijo tipa 1 in 25 posameznikov z Dentovo boleznijo tipa 2. Bolezen je polno izražena le pri moških, saj se deduje vezano

na kromosom X recesivno. Pri ženskah se bolezen klinično kaže v blagi obliki. Ženske so prenašalke bolezni, v 50 % jo prenesejo na sinove in v 50 % na hčere. V 10 % je bolezen posledica na novo nastale mutacije. Tudi v tem primeru se bolezen deduje vezano na kromosom X recesivno na naslednje rodove (2). Pri dečkih, starejših od 10 let, se običajno kaže z bolezensko tubulno proteinurijo in/ali hiperkalciurijo brez simptomov. 30–80 % prizadetih moških razvije končno ledvično odpoved v starostnem obdobju 30–50 let. Pri nekaterih se razvije šele v starosti okrog 60 let (1). Pogosto so pridruženi tudi rahitis, osteomalacija in nizka rast. Ločimo dve obliki dedovanja te bolezni. Prva in pogostejša je Dentova bolezen 1, pri kateri gre za mutacijo v genu *CLCN5*, druga je Dentova bolezen 2, pri kateri gre za mutacijo v genu za *OCRL* in se dodatno kaže tudi z zunajledvičnimi pojavi (duševno manjrazvitostjo, katarakto in hipotonijo) (1-5).

V prispevku predstavljamo primer dečka, ki smo ga pri 3 letih pričeli obravnavati zaradi bolezenske proteinurije, ki je bila v nefrotskem območju. Z določenjem vrste proteinurije smo ugotovili, da gre za mešano, glomerulno proteinurijo v kombinaciji z obilno tubulno proteinurijo. Bolezenska proteinurija v nefrotskem območju je bila pri dečku predvsem posledica pridružene albuminurije, kajti tubulna proteinurija običajno ne presega nefrotskega praga. Poleg opisanega je imel deček tudi izrazito normokalcemično hiperkalciurijo. Z genetskimi preiskavami smo potrdili Dentovo bolezen tipa 1.

### Prikaz primera

3-letni deček je bil napoten na KO za nefrologijo Pediatrične klinike iz regionalne bolnišnice leta 2008 zaradi proteinurije v nefrotskem območju.

V družini ima dedek kronično ledvično bolezen. V starosti 18 let so mu zaradi hude bolezenske proteinurije opravili ledvično biopsijo, ki je prikazala segmentno sklerozirajočo glomerulopatijo. V starosti 44 let je pri dedku prišlo do končne ledvične odpovedi. Trenutno ima dedek presajeno ledvico. Tudi dedkova mati je bila bolna na ledvicah. Deček je bil rojen po materini drugi, normalno potekajoči nosečnosti, kot drugi otrok v družini, z normalnimi porodnimi merami. Poporodni potek je bil brez posebnosti. Od vključitve v vrtec je pogosto preboleval okužbe dihal, zaradi katerih je večkrat prejemal betalaktamske antibiotike. Do hospitalizacije na KO za nefrologijo je prebolel infekcijsko mononukleozo, bil je operiran zaradi fimoze in zastoja spusta testisov. Prebolel je angino, 2-krat vnetji srednjega ušesa, gastroenteritis s paraličnim ileusom ter atipično pljučnico. Alergij nima, cepljen je po programu, od otroških bolezni pa je prebolel norice.

Dečku so na sistematskem pregledu pri treh letih ugotovili proteinurijo. Starši so sicer že nekaj časa opazali, da je jutranji urin mlečne barve, krvav pa ni bil. Ob tem je bil deček ves čas neprizadet, nikoli ni otekal. V regionalni bolnišnici so bili proteini v 24-urnem urinu v nefrotskem območju (0,64 g/dan = 40 mg/m<sup>2</sup>/h). Sediment urina in kreatinin (44 μmol/L) sta bila v normalnih mejah.

Ob prvem pregledu na naši kliniki je izstopal tih sistolni šum 2/6. V ostalem kliničnem pregledu ni bilo odstopov od normale. Rast je ustrezala starosti, krvni tlak je bil normalen. Laboratorijske preiskave so pokazale nekoliko višje vrednosti sedimentacije (30 mm/h) in blago trombocitozo (trombociti 425). V acidobaznem statusu ob sprejemu je bila prisotna blaga kompenzirana metabolna acidoza. Vrednosti serumskega kreatinina (47 μmol/L) in sečnine (3,5 mmol/L)

so bile normalne, vključno z očistkom kreatinina ( $116,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) in s serumskimi elektroliti. V izvidu natiivnega urina je bila prisotna proteinurija (2+) in mikroskopska hematurija (32 eritrocitov), pH urina je bil 7. V 24-urnem zbirku urina je bila proteinurija v nefrotškem območju ( $1,7 \text{ g} = 107 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ ). Z določanjem vrste proteinurije v urinu smo dokazali, da gre za mešano, selektivno glomerulno proteinurijo s povečanim izločanjem albuminov (albumin/kreatinin  $104,38$ ; normalno do  $2,26 \text{ g/mol}$ ) in IgG (IgG/kreatinin  $20,0$ ; normalno do  $1,13 \text{ g/mol}$ ) in pridruženo obilno tubulno proteinurijo z večjim izločanjem alfa-1-mikroglobulina (alfa1 mikroglobulin/kreatinin  $72,19$ ; normalno do  $1,58 \text{ g/mol}$ ). Razmerje med IgG in albumini (IgG/albumin) je bilo  $0,19$ . Serumska vrednost beta-2-mikroglobulina je bila normalna, v urinu pa pomembno povišana ( $94,6$ ; normalno do  $0,3 \text{ mg/l}$ ). Normalni so bili tudi CRP, hemogram, hepatogram, elektroforeza proteinov v serumu in lipidogram.

V urinu smo določili frakcijsko izločanje posameznih elektrolitov in ugotovili večji delež izločanja kalija preko ledvičnih tubulov ter hiperkalciurijo ( $11 \text{ mg/kg/dan}$ ; zgornja meja  $4 \text{ mg/kg/dan}$ ). Frakcijska izločanja ostalih elektrolitov so bila normalna.

Vrednosti komplementa, antinevrotičnih citoplazmatskih protiteles, protiteles proti jedrnim in citoplazemskim antigenom, anti-DNA in antikardioliipinskih protiteles so bile negativne.

Ultrazvočni pregled trebuha in sečil ob prvem pregledu je bil normalen, brez znakov za nefrokalcinozo ali ledvične kamne (Slika 3; A).

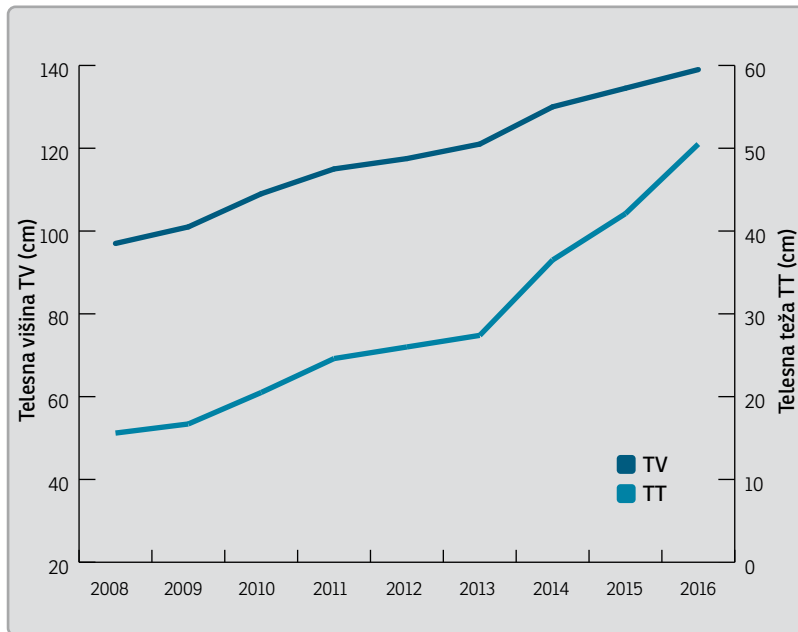
Ledvična biopsija v začetku leta 2009 je pokazala, da gre pri dečku za dedno nefropatijo s prevladovanjem kroničnih pasastih tubulo-intersticijskih histopatoloških sprememb z neopredeljivim

kroničnim pasastim malo aktivnim fibrozirajočim (50–60 %) tubulo-intersticijskim nefritisom z obsežnimi sekundarnimi spremembami ledvičnih teles s perikapsularno fibrozo ob intersticijskem dogajanju. Glomerulne spremembe so bile blage, kolapsne ob spremljajočih hipertrofičnih podocitih, spominjale so na kolapsno različico fokalne segmentne glomeruloskleroze (FSGS). Opisane spremembe so najverjetneje nastale sekundarno. Primarni vzrok njihovemu nastanku je bilo tubulo-intersticijsko dogajanje. Znakov za mikroskopsko nefrokalcinozo ob ledvični biopsiji leta 2009 ni bilo.

Glede na klinično sliko in laboratorijske izvide smo posumili na Dentovo bolezen, ki pa jo lahko potrdimo le z genetsko-molekularno diagnostiko. Zato smo jo pri dečku tudi opravili. Ugotovili smo mutacijo gena CLCN5, ki je pri dečku prisotna v hemizigotni obliki, saj je način dedovanja bolezn recesiven in vezan na kromosom x.

Zaradi izrazite hiperkalciurije je deček opravil tudi merjenje kostne gostote, s katero smo potrdili osteopenijo ter po navodilu endokrinologa uvedli vitamin D3 in kalcijev citrat. Svetovali smo večji vnos tekočine (nad dva litra tekočine na dan), omejen vnos soli ter dodatno uvedli zdravljenje s kombinacijo tiazida in amilorida ter kalijev citrat z namenom zmanjševati izločanja kalcija z urinom ter hkratno preprečevanje možne hipokaliemije. Ker je bila proteinurija mešana, smo predvsem za zniževanje glomerulne proteinurije uvedli zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE).

Dečka redno spremljamo v nefrološki ambulanti. Enkrat letno ima kontrolno denzitometrijo, spremlja se tudi pri endokrinologih zaradi dinamike rasti. Kostna gostota se je ob ustreznem zdravljenju normalizirala. Acidobazni status



**Slika 1:** Prikaz rasti in teže v obdobju 2008–2016.

je normalen. Ledvična funkcija je bila normalna, le konec leta 2016 smo zaznali porast kreatinina, ki pa je še v normalnih mejah. Bolezenska proteinurija vztraja in je prešla v neselektivno glomerulno proteinurijo z obilno tubulno proteinurijo (razmerje IgG/albumini nad 0,2). Kalcijurija se je postopno zniževala, le v zadnjem obdobju nekaj mesecev je ponovno porasla, kar pa pripisujemo prehodni prekinitvi jemanja tiazida in amilorida. Zadnjih nekaj let je v urinu prisotna blaga mikroskopska hematurija. Slika 1 in 2 prikazujeta rast, ledvično funkcijo, proteinurijo in kalcijurijo pri otroku od pričetka obravnave leta 2008 do 2016.

Na novo so se leta 2016 pri ultrazvočni preiskavi pojavili začetni znaki nefrokalcinoze (Slika 3; B).

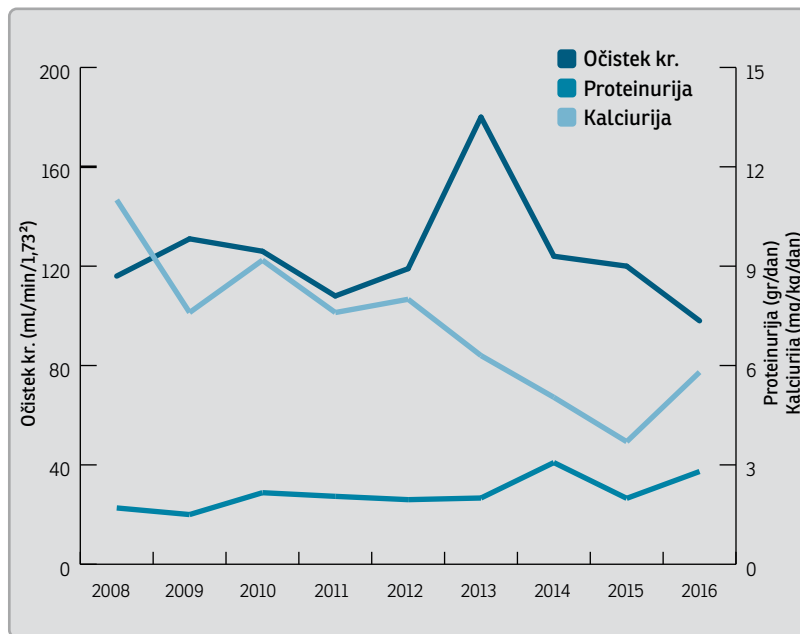
## Razpravljanje

Dentova bolezen je dedna, na kromosom X vezana recesivna bolezen ledvičnih tubulov, imenovana tudi na kromosom X vezani recesivni hiperkalcijurčni hipofosfatemični rahitis, za katerega je značilna bolezenska proteinurija, pri kateri se s sečem v povečani meri izločajo

beljakovine z majhno molekulsko maso, hiperkalcijurija in nefrokalcinoza (1-3). Bolezen je prisotna skoraj izključno pri moških. Patološka varianta v genu *CLCN5* prispeva k 60 % obolelih za to boleznijo (Dentova bolezen 1); druga patološka varianta je v *OCRL* genu in prispeva k 15 % obolelih za to boleznijo (Dentova bolezen 2) (1-5). Zaradi inaktivacije kromosoma X, se pri ženskah, ki so nosilke te bolezni, redko razvije kronična ledvična bolezen; največkrat se bolezen kaže le s hiperkalcijurijo (1,2).

Na bolezen posumimo na osnovi treh meril (1-3,6):

1. Bolezenska tubulna proteinurija majhne molekulske mase: značilne so 5- do 10-krat višje vrednosti od normalnih; beljakovine alfa-1-mikroglobulin (določajo v laboratoriju UKC Ljubljana), beta-2-mikroglobulin, retinol vezujoči protein in N-acetilglukozaminidaza.
2. Hiperkalcijurija (pri otrocih >2 let in odrasli): >4,0 mg/kg kalcija v 24 urah ali >0,25 Ca/kreat mg/mg (0,57 mmol/mmol) v enkratnem zbirku urina (pri starih >18 let, za mlajše je potrebno gledati referenčne tabele glede na starost).
3. Prisotnost najmanj enega od naslednjih meril: hipofosfatemija, kronična ledvična bolezen, družinska anamneza na kromosom X vezanega dedovanja bolezni, nefrolitiazia (ledvični kamni: Ca oksalat in/ali Ca fosfat), hematurija (mikroskopska ali makroskopska) in nefrokalcinoza (nalaganje kalcijevih soli v ledvično sredico ali redkeje v ledvično skorjo) (6). Kar pri ultrazvočni preiskavi najdemo nefrokalcinozo, so potrebne nadaljnje preiskave, s katerimi je potrebno opredeliti vzrok bolezni. V serumu je potrebno določiti elektrolite, vključno s kalcijem in fosfatom, kislost urina in vrednosti sečnine in kreatinina. Če



**Slika 2:** Prikaz ledvične funkcije, proteinurije in kalciurije v časovnem obdobju 2008–2016.

so te preiskave normalne in ni znakov za hiperkalciemijo (izključitev primarnega hiperparatiroidizma, sarkoidoze, zdravljenje z vitaminom D<sub>3</sub>,...) in distalno tubularno acidozo, naj bolnik zbere 24-urni urin, v katerem se izmeri izočanje kalcija, fosfata (dedne tubulopatije, vključno z Dentovo boleznijo, pri kateri je prisotna tudi bolezenska proteinurija), oksalata (primarna hiperoksalurija), citrata (nefrokalciinoza in hipocitraturija lahko kažeta na medularno gobasto ledvico) in kreatinina z oceno ledvične funkcije (7).

Laboratorijsko smo pri dečku ugotavljali zmerno do hudo proteinurijo, ki je bila opredeljena kot mešana, sprva selektivna, nato pa neselektivna glomerulna proteinurija s tubulno proteinurijo. Bolezenska tubulna proteinurija kaže na motnjo v delovanju proksimalnega tubula, kajti v tem delu tubula se pri zdravem beljakovine z majhno molekulsko maso skoraj v celoti absorbirajo. Tudi hiperkalciurija kaže na motnjo v delovanju proksimalnega tubula, ki je značilna za bolnike z Dentovo boleznijo

(1-3). Glomerulna proteinurija je pri dečku najverjetneje posledica sekundarno spremenjenjenih ledvičnih telesc z znaki kolapsne FSGS in s perikapsulno fibrozo. Omenjene spremembe so zelo verjetno nastale kot posledica primarnih tubulo-intersticijskih histopatoloških sprememb. Tudi v literaturi je opisano, da v ledvičnih biopsijah bolnikov z Dentovo boleznijo lahko najdemo spremembe, kot so intersticijska fibroza, FSGS in/ali fokalna globalna glomeruloskleroza (FGGS), pa tudi znake nefrokalciinoze, ki pa pri našem bolniku ob pričetku niso bili opisani. Spremembe na ledvični biopsiji pri bolnikih z Dentovo boleznijo so sicer nespecifične (1,8-10).

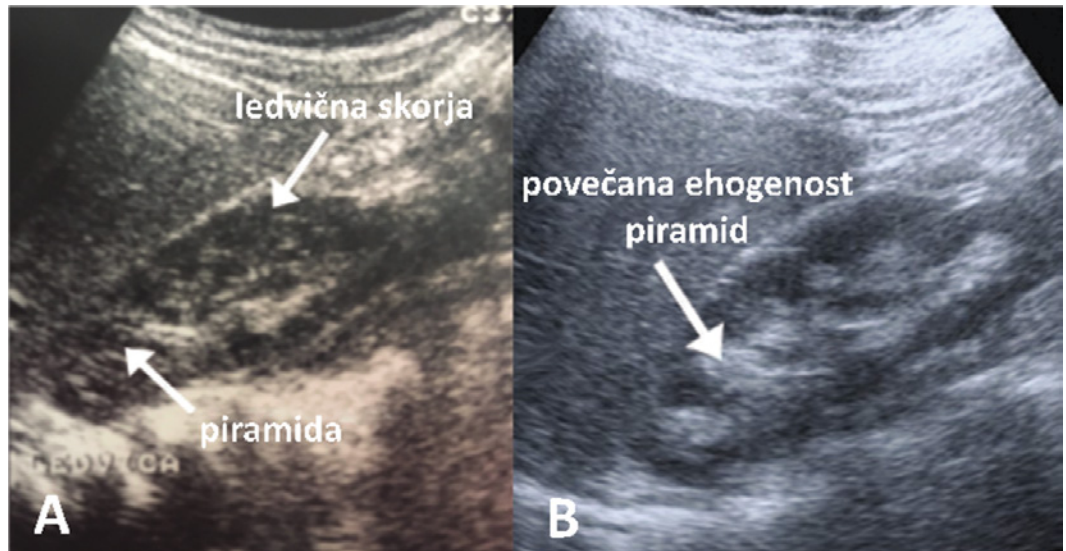
Diagnozo potrdimo z molekularno-genetskimi preiskavami, z metodo sekvenčne analize, s katero dokažemo mutacijo v vzročnem genu *CLCN5* (Dentova bolezen 1) ali *OCRL* (Dentova bolezen 2). V nekaterih primerih je potrebna tudi analiza delecije/duplikacije gena ali uporaba panela »multiple-gene«, ki poleg teh dveh vključuje še druge vrste genov (1,2).

V našem primeru smo pri dečku v Genetskem laboratoriju na Vrazovem trgu v Ljubljani potrdili diagnozo z molekularno-genetskimi preiskavami. Ugotovili smo vzročni gen, *CLCN5* v hemizigotni obliki. Prisotno ima patološko substitucijo c.1909>T(NM\_000084.4), ki povzroči spremembo aminokislinske arginin v stop kodonu na aminokislinskem mestu 637 (NP\_000075.1:p.Arg637 ter NP\_001121370.1:p.Arg707Ter). Sprememba je v literaturi že opisana (11).

Do sedaj sta poznani dve obliki Dentove bolezni.

**DENT 1 (mutacija *CLCN5*).** Gen, ki je odgovoren za motnjo kloridnega kanalčka Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> transporterja (*CLC-5*), se nahaja na kromosomu Xp11.22 in kodira lizosomski transportni protein *CLC-5*.

**Slika 3:** Normalen UZ sečil leta 2008. UZ znaki nefrokalcinoze leta 2016.



Lociran je skupaj z ATP-protonsko črpalko na endosomu proksimalnih tubulnih celic (2,4,12). Klinično se v večini primerov kaže kot zelo težka ali blaga oblika s hiperkalciurijo, bolezensko proteinurijo (prevladovanje beljakovin z majhno molekulsko maso), nefrokalcinozo in kronično ledvično boleznijo (1,5). Zaenkrat še ni znanih podatkov o tem, koliko obolelih ima le blago varianto bolezni z asimptomatsko hiperkalciurijo in/ali proteinurijo brez simptomov in brez napredovanja do kronične ledvične bolezni. Nekateri ljudje razvijejo kronično ledvično bolezen s proteinurijo brez prisotnih drugih tipičnih značilnosti, kot so ledvični kamni, nefrokalcinoza in kostna bolezen. Ledvična biopsija pokaže FSGS in FGGS (1,8,9).

**DENT 2 (mutacija OCRL).** Pri tej obliki, ki je veliko redkejša od prve in predstavlja le 15 % teh bolnikov, se klinična slika nekoliko razlikuje od »klasične« Lowejeve bolezni (okulocerebrorenalni sindrom), in sicer: *tubulna acidoza* je redka (sicer glavni znak pri Lowejevem sindromu), znaki *Fanconijevega sindroma* (aminacidurija, glukozurija, renalna tubularna acidoza) so bolj značilni za Lowejev sindrom kot Dentovo bolezen tipa 2; *hiperkalciurija*, *nefrokalcinoza* in *nefrolitiaz* so značilni za Dentovo bo-

lezen in so redki pri Lowejevem sindromu. Značilni so zunajledvični pojavi, kot so duševna manjrazvitost, hipotonija in katarakta (13). Gen, ki je odgovoren za to vrsto bolezni, ima lokus na x-kromosomu Xq25 in kodira fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat 5-fosfatazo, ki je udeležena pri polimerizaciji aktina in se nahaja v trans-Golgijevem sistemu (2,3,14).

Primarni cilj zdravljenja je znižati hiperkalciurijo z večjim vnosom tekočine, dodatkom tiazidnega diuretika in kalijevega citrata ter s tem preprečiti nastanek ledvičnih kamnov in nefrokalcinoze ter upočasniti napredovanje kronične ledvične bolezni (1-3). Zaenkrat še ni bilo narejenih randomiziranih kontroliranih študij glede učinkovitosti diuretikov pri otrocih. Tiazidni diuretiki, v odmerkih več kot 0,4 mg/kg/dan, znižujejo izločanje kalcija pri dečkih z Dentovo boleznijo za 40 %, vendar je zaradi stranskih učinkov, kot npr. hipokaliemija, hipovolemija in krči, njihova uporaba omejena. Pri zdravljenju bolezenske proteinurije pri Dentovi bolezni je opisana uporaba zaviralcev ACE, vendar pa njihova učinkovitost pri preprečevanju nadaljnjega upada ledvične funkcije pri otrocih z Dentovo boleznijo ni dokazana (1,10). Glede na to, da je imel naš bolnik obilno albuminurijo s patohistološkimi spre-

membami na ledvičnih telescih v smislu kolapsne FSGS, smo se odločili za uvedbo zaviralca ACE. Dokazali so namreč nefroprotektivni učinek zaviralcev ACE pri otrocih z žariščno segmentno glomerulosklerozo (FSGS) (1).

Pri otrocih s končno ledvično odpovedjo je nujno nadomestno zdravljenje s hemodializo, peritonealno dializo in presaditvijo ledvic. Ob sočasni prizadetosti kosti je potrebno nadomestno zdravljenje z D vitaminom in fosfatom. V primeru nizke rasti pa je opisano zdravljenje z rastnim hormonom. Dietna omejitev vnosa kalcija se ne priporoča (1-3).

V našem primeru smo v terapijo uvedli zaviralec ACE, kalijev citrat in kombinacijo tiazidnega diuretika in amilorida. Zadnja meritev kostne gostote je bila ob ustreznem zdravljenju normalna. Rast spremljamo in je trenutno na spodnji meji normale.

## Zaključek

V prispevku smo predstavili primer 3-letnega dečka, pri katerem smo klinično posumili na Dentovo bolezen. Dentova bolezen je zelo redka, dedna, na kromosom X vezana motnja v delovanju proksimalnih tubulov ledvic, prisotna skoraj izključno pri moških. Zelo pomembno je, da pri bolezenski protei-nuriji, hiperkalciuriji, nefrokalcinozi in/ali nefrolitiaziji, pomislimo tudi nanjo. Diagnozo potrdimo z dokazom genetske mutacije. Pri manjšini bolnikov ne dokažemo mutacije enega ali drugega gena, kar kaže na možnost vključitve še drugih obstoječih genov. Zdravljenje temelji na simptomatskem lajšanju in preprečevanju zapletov.

## Literatura

- Lieske JC, Milliner DS, Beara-Lasic L, Harris P, Hopp K, Cogal A, et al. Dent disease. *Gene Reviews*. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. p. 1–22. [2012 Aug 9, updated 2014 Sep 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.
- Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 14;5:28.
- Solano A, Lew SQ, Ing TS. Dent-Wrong disease and other rare causes of the Fanconi syndrome. *Clin Kidney J*. 2014;7(4):344–7.
- Devuyt O. Dent's disease: Chloride-proton exchange controls proximal tubule endocytosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(12):3832–5.
- Okamoto T, Tajima T, Hirayama T, Sasaki S. A patient with Dent disease and features of Bartter syndrome caused by a novel mutation of CLCN5. *Eur J Pediatr*. 2012;171(2):401–4.
- Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J, Ponticelli C, Ritz E, Winerls CG, et al, eds. *Oxford Textbook of Clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2005. p.1257–1280.
- Kobrin SM. Nephrocalcinosis [cited 2016 dec 1]. Available from: Uptodate.
- Santo Y, Hirai H, Shima M, Yamagata M, Michigami T, Nakajima S, et al. Examination of megalin in renal tubular epithelium from patients with Dent disease. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):612–5.
- Hodgin JB, Corey HE, Kaplan BS, D'Agati VD. Dent disease presenting as partial Fanconi syndrome and hypercalciuria. *Kidney Int*. 2008;73(11):1320–3.
- Copelovitz L, Nash MA, Kaplan BS. Hypothesis: Dent disease is an underrecognised cause of focal glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):914–8.
- Zhu BZ, Li P, Uhang JP. Clinical and genetic analysis of Dent's disease in 6 Chinese children with low molecular weight proteinuria. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2010;48(5):329–33.
- Gorvin CM, Wilmer MJ, Piret SE, Harding B, van den Heuvel LP, Wrong O, et al. Receptor-mediated endocytosis and endosomal acidification is impaired in proximal tubule epithelial cells of Dent disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(17):7014–9.
- Bothwell SP, Chan E, Bernardini IM, Kuo YM, Gahl WA, Nussbaum RL. Mouse model for Lowe syndrome/Dent Disease 2 renal tubulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(3):443–8.
- Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, Hueber P, Hoppe B, Matyus J, et al. Dent Disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):260–7.