

УДК 612.015.7:546.41:[616.391.01:577.161.2]-036-079.43-053.2 DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218240>Добрик О.О.¹ , Лук'яненко Н.С.^{1,2} , Душар М.І.² ¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

Ідіопатична гіперкальціємія у дитини: клінічний випадок гіпервітамінозу D та гіперкальціємії у дитини раннього віку

For citation: *Pochki*. 2020;9(4):249-253. doi: [10.22141/2307-1257.9.4.2020.218240](https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218240)

Резюме. На тлі практично світової пандемії недостатності вітаміну D серед населення планети, особливо у дітей, є потреба привернути увагу лікарів до станів, що супроводжуються гіпервітамінозом D та призводять до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками. До них відноситься ідіопатична інфантильна гіперкальціємія. Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія — рідкісне спадкове автосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням інактивації активних метаболітів вітаміну D внаслідок інактивуючих мутацій у гені *CYP24A1*. У статті наведено клінічний випадок гіпервітамінозу D, гіперкальціємії, гіпопаратиреозу, розвитку нефрокальцинозу у дитини раннього віку на фоні інактивуючих мутацій гена *CYP24A1*.

Ключові слова: ідіопатична інфантильна гіперкальціємія; гіпервітаміноз D; мутації гена *CYP24A1*; діти

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, недостатність вітаміну D вважається однією з надважливих проблем у всьому світі та має характер пандемії. Особливо тривожна ситуація щодо статусу вітаміну D у дітей [1–3].

Проведене багатоцентрове дослідження із визначення забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку в Україні дало змогу виявити наявність гіповітамінозу D у 90 % дітей віком 2–3 роки [4].

Безумовно, неможливо недооцінювати стан гіповітамінозу у дітей, проте необхідно знати про існування станів, які супроводжуються високим рівнем вітаміну D та призводять до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками. До них відноситься ідіопатична інфантильна гіперкальціємія.

Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія (idiopathic hypercalcemia infancy, OMIM 1433880, ПГ) — рідкісне спадкове автосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням інактивації активних метаболітів вітаміну D внаслідок інактивуючих мутацій в гені *CYP24A1* [5]. Згідно з даними S. Skalova та співавторів

[6], поширеність ПГ становить 1 на 47 000 новонароджених. Частота цього захворювання в Україні на сьогодні не визначена.

Перші випадки гіперкальціємії неясного генезу з гіперкальціємією та зниженням рівня паратгормону (ПТГ) були описані у дітей раннього віку у 50-ті роки минулого століття в деяких країнах Європи при застосуванні високих доз вітаміну D для профілактики рахіту [7–9].

У 2011 році K. Schlingman і співавтори [5] вперше показали, що причиною цього стану є інактивуючі мутації в гені *CYP24A1*, який кодує 24-гідроксилазу.

Ген *CYP24A1* локалізований на хромосомі 20q13.2 і складається з 12 екзонів [10]. 24-гідроксилаза (*CYP24A1*) є складним мітохондріальним ферментом родини цитохромів P450, який містить 514 амінокислот та експресований переважно в нирках, кістках, еритроцитах [11]. Завдяки *CYP24A1* відбувається багатоступінчастий гідроліз 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ [1,25(OH)₂D₃] до кальцитроевої кислоти та 26,23-лактонів, а також перетворення 25-гідроксिवітаміну D₃ [25(OH)D₃] в неактивний метаболіт 24,25-дигідроксивітамін D₃ [24,25(OH)₂D₃] [12–17] (рис. 1).

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Добрик Ольга Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: dob_di_ser@ukr.net

Olha A. Dobryk, PhD in Medicine, associate professor, Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dob_di_ser@ukr.net

Full list of author information is available at the end of the article.

На даний час у пацієнтів з ПГ виявлені різноманітні мутації: делеції, місенс-, нонсенс-, сплайсинг-мутації та інсерції-делеції зі зсувом рамки зчитування [5, 6, 18]. Більшість мутацій є гомо- або компаундгетерозиготними. У 2012 р. Р. Tebben та співавтори [18] представили клінічні прояви ПГ у гетерозиготних носіїв сплайсинг-мутації з автосомно-домінантним шляхом успадкування. У Росії у 2015 р. групою авторів (Ю.В. Тихонович, А.А. Колодкіна, К.С. Кулікова та ін. [19]) були описані 5 випадків ПГ (3 дитини та 2 дорослих) з вираженою гіпекальціурією внаслідок гомо- або компаундгетерозиготних мутацій гена *CYP24A1*.

Актуальність даного повідомлення полягає в інформуванні медичної громадськості про те, що на тлі світової пандемії гіповітамінозу D, застосування високих доз вітаміну D з профілактичною та лікувальною метою існують генетично детерміновані випадки гіпервітамінозу D, що призводить до змін метаболізму, інтоксикації та ураження нирок з розвитком нефрокальцинозу.

Метою роботи стала необхідність привернути увагу науково-практичної медичної спільноти до рідкісних захворювань з ураженням нирок на тлі генетичних мутацій, безпосередньо ПГ, оскільки тяжкість проявів цього захворювання варіює від безсимптомної гіперкальціємії та гіперкальціурії до тяжких випадків з летальністю в ранньому дитинстві. А також ініціювати

створення реєстру рідкісних (орфанних) захворювань органів сечової системи, починаючи з дитячого віку.

Клінічний випадок

Хлопчик Я., народився у 2018 р. доношеним, гестаційний вік 39 тижнів, маса 3500 г, довжина 50 см, від II бажаної вагітності, яка перебігала з токсикозом першої половини (нудота, періодичне блювання).

Матері та батькові дитини на момент народження хлопчика було 30 років, здорові, не родичі. У мами в дитинстві виявляли нефроптоз без клінічних проявів. У батька хлопчика — хронічний гастрит. У родині мами та батька по жіночій лінії зустрічались випадки кристалурії без детального обстеження, яка коригувалась дієтою та водним навантаженням.

Від I вагітності в родині є дівчинка 5 років (2013 р.н.), яка народилася доношеною, росте та розвивається згідно з віком, проте має схильність до ацетонемічних станів.

Хлопчик від народження знаходився на грудному вигодовуванні, ріс та розвивався задовільно. Спостерігався педіатром. Проводилися планові щеплення. Профілактично вітамін D в дозі 1000 МО на добу почав отримувати у віці 3 місяців, з початком осені. Маса тіла в 6 міс. становила 8600 г.

Проте на 7-му місяці життя після планового щеплення (ревакцинації, вакцина «Гексасим») протягом

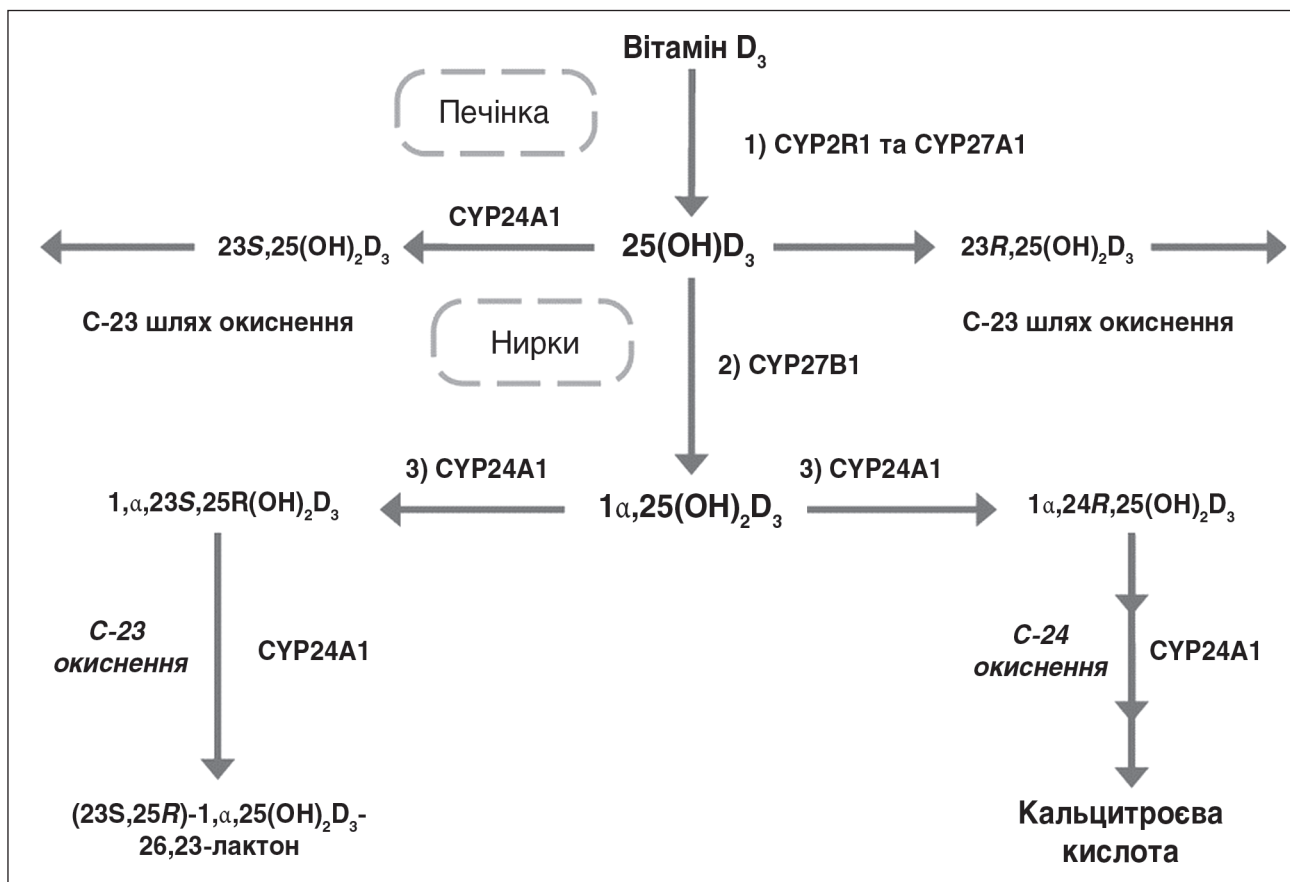


Рисунок 1. Метаболізм вітаміну D в організмі людини (https://www.researchgate.net/figure/Vitamin-D-metabolism-The-first-step-of-activation-25-hydroxylation-by-CYP2R1-and_fig4_234070786)

наступних декількох днів стан дитини значно погіршився. З'явилася різка слабкість, сонливість, зригання, м'язова гіпотонія. Батьки відмітили затримку сечі та запори. Такі зміни в стані дитини спочатку розцінювалися як патологічна реакція на щеплення. Дільничним педіатром були призначені загальні аналізи крові і сечі, були виявлені ознаки запального процесу з боку крові та лейкоцитурія. На ультразвуковому дослідженні нирок візуалізувалася велика кількість кристалів солей. Отримані результати обстежень були розцінені як прояви інфекції сечових шляхів, призначена антибактеріальна терапія. Лікування проводилося амбулаторно. Однак стан дитини залишався тяжким. Хлопчик за тиждень втратив 2 кг маси тіла. Зберігалися лейкоцитурія, гіпотонія м'язів, були втрачені психомоторні навички. Проба Сулковича виявилася позитивною +++.

У зв'язку з цим були призначені консультації нефролога, невролога, ендокринолога, гастроентеролога. Проведені електроенцефалографія, електроміографія, нейросонографія, які не виявляли органічного неврологічного захворювання. Виключали синдром м'язової атрофії, імунодефіцитний стан, непереносимість глютену. У низці аналізів крові відмічалася анемія I ст., тромбоцитоз у межах 410–460 Г/л (норма 180–400 Г/л). Проте в біохімічному аналізі крові було виявлено гіперкальціємію (4,13 ммоль/л), гіпервітаміноз D (260 нмоль/л), знижений рівень ПТГ (4,06 пг/мл). УЗД-зміни дозволили діагностувати нефрокальциноз. Лабораторні показники наведені в табл. 1.

Тяжкий загальний стан, м'язова гіпотонія, втрата психомоторних навичок, високі рівні вітаміну D, кальцію в крові, нефрокальциноз стали приводом для генетичного обстеження.

Дитина проконсультована лікарем-генетиком ДУ «Інститут спадкової патології НАМНУ». З огляду на дифузну м'язову гіпотонію у дитини, підвищений рівень кальцію у біохімічному аналізі крові, нефрокальциноз та затримку фізичного і психомоторного розвитку запідозрено генетичну патологію, а саме порушення фосфорно-кальцієвого обміну. Проведено молекулярно-генетичне дослідження 35 генів шляхом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS). Дослідження проводилося у лабораторії Invitae, США. Від батьків отримано письмову згоду на проведення генетичного дослідження. Виявлені два патогенних варіанти — с.1186С>Т (р.Arg396Trp) і с.1226Т>С (р.Leu409Ser) у гені *CYP24A1*, які локалізовані на протилежних хромосомах. Ген *CYP24A1* асоціюється з автосомно-рецесивною дитячою гіперкальціємією. Вважається, що гіперкальціємія, пов'язана з *CYP24A1*, є результатом чутливості до вітаміну D.

Отримані результати генетичного дослідження дали змогу верифікувати діагноз: інфантильна гіперкальціємія, автосомно-рецесивний тип успадкування. Проведене генетичне консультування сім'ї. У даному шлюбі ризик повтору даної патології при наступних вагітностях становить 25 %, згідно з автономно-рецесивним типом успадкування.

Дитині було виключено прийом вітаміну D, призначено діету з виключенням продуктів, що містять кальцій, вітамін D, збільшений об'єм рідини, фітотерапію, антагоністи вітаміну D (вітаміни А, Е, магне В₆).

Контрольні аналізи в катамнезі показали позитивну динаміку, стан хлопчика поступово покращувався. Почав набирати масу тіла, відновилися психомоторні

**Таблиця 1. Лабораторні показники пацієнта Я.
(усі обстеження проводилися в сертифікованих лабораторіях)**

Лабораторні показники	Референтні значення	Вік дитини:		
		8–9 міс.	12–14 міс.	16–18 міс.
Рівень вітаміну D, нмоль/л	50–75	260	222	123
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л	2,24–2,74	4,13	3,03	2,47
Рівень іонізованого кальцію, ммоль/л	1,09–1,35	1,87	1,44	1,1
Рівень паратгормону, пг/мл	18,5–88	4,06	–	–
Креатинін, мкмоль/л		–	39,4	–
ШКФ, мл/хв	49–157 [20]	–	64,2	–
Дані УЗД нирок	Ліва нирка 62 × 29 × 27 мм. Права нирка 59 × 27 × 26 мм. Навколо пірамідок гіперехогенні обідки з окремими включеннями до 0,2 мм		Ліва нирка 60 × 28 × 26 мм. Права нирка 56 × 28 × 26 мм. По периферії пірамідок гіперехогенні включення у вигляді обідків. При кольоровій доплерографії нормальний кровотік в обох нирках простежується до периферії кіркового шару	–

навички. На сьогодні стан дитини відносно задовільний. Знаходиться на обліку нефролога з приводу нефрокальцинозу. З урахуванням віку дитини забір крові для визначення рівня креатиніну в динаміці є проблематичним.

Обговорення

При обговоренні наведеного клінічного випадку доцільно зупинитися на таких моментах:

1. Інфантильна гіперкальціємія — надзвичайно рідкісна патологія, яка не належить до провідних захворювань, з яких починається діагностичний пошук, але призводить до розвитку хронічної хвороби нирок у пацієнта.

2. Маніфестація ІІГ в даному випадку збіглася з проведенням профілактичного щеплення і першочергово розглядалася як реакція на щеплення, що досить часто зустрічається в загальній медичній практиці. Проте це доводить, що кожна реакція на щеплення повинна бути досліджена.

3. Лікування гострого періоду хвороби, коли були виражені ознаки інтоксикації і зневоднення, проводилося амбулаторно (доцільно було лікування в стаціонарі з адекватною регідратацією та дослідженням кальцію і фосфору в крові).

4. Процес діагностичного пошуку включав достатній обсяг консультацій необхідними вузькими спеціалістами та необхідний обсяг обстеження.

5. Визначення вітаміну D, кальцію, ПТГ, звернення до генетика проведені в останню чергу, проте саме вони дозволили верифікувати діагноз та призначити лікування.

6. Клініко-анамнестичний комплекс ІІГ у даної дитини можна оцінити як середньотяжкий, із деякими особливостями (анемія, тромбоцитоз). Клінічна картина ІІГ у даного пацієнта схожа з одним випадком, описаним у роботі російських вчених [19], проте в тій дитині була виявлена компаунд-гетерозиготна мутація E322K/R396W гена CYP24A1.

7. ІІГ характеризується поліморфізмом генетичних мутацій, клінічних проявів, може виявлятися як у дітей, так і у дорослих людей із сечокам'яною хворобою.

Висновки

1. Безумовно, неможливо недооцінювати стан гіповітамінозу у дітей, проте необхідно пам'ятати про стани, при яких високий рівень вітаміну D призводить до тяжких порушень фосфорно-кальцієвого обміну з небезпечними наслідками.

2. Ідіопатична інфантильна гіперкальціємія, як специфічна патологія, заслуговує на високу увагу не тільки нефрологів, але й лікарів загальної практики та інших спеціальностей (ендокринологів, неврологів, радіологів тощо)

3. Доцільним є більш широке дослідження рівня кальцію, вітаміну D, особливо перед щепленнями та у дітей з клінічними проявами інфекції сечовивідних шляхів, з конкрементами в нирках, при нетиповій від-

повіді на терапію інфекції сечовивідних шляхів, тривалому інтоксикаційному синдромі, сечокам'яній хворобі у дітей різного віку та у дорослих [19].

4. Вчасна верифікація ідіопатичної інфантильної гіперкальціємії та правильна тактика лікування дозволяють досягнути позитивних результатів як клінічно, так і в корекції кальцієво-фосфорного обміну. Проте такі пацієнти повинні бути під медичним спостереженням пожиттєво.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів, пов'язаних із публікацією даної статті.

Згода пацієнта. Батьки пацієнта надали згоду на публікацію медичних даних в рамках даної статті.

References

- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385.
- Komisarenko Yul. Vitamin D and its role in the regulation of metabolic disorders in diabetes mellitus. *Liky Ukrainy.* 2013;(170):51-54. (in Ukrainian).
- Povoroznyuk VV. The state of the problem of osteoporosis and other metabolic diseases of the skeleton in Ukraine. *Novosti Meditsiny i Farmatsii.* 2014;(487):10-13. (in Russian).
- Kvashnina LV. Vitamin D in different periods of childhood: what we know, what we need to remember and what we forgot. *Zdorov'ja Ukrainy. Peditrija.* 2017;(4):29-31. (in Ukrainian).
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011 Aug 4;365(5):410-421. doi:10.1056/NEJMoa1103864.
- Skalova S, Cerna L, Bayer M, Kutilek S, Konrad M, Schlingmann KP. Intravenous pamidronate in the treatment of severe idiopathic infantile hypercalcemia. *Iran J Kidney Dis.* 2013 Mar;7(2):160-164.
- Lightwood R. Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive-nephrocalcinosis. *Proc R Soc Med.* 1952;45:401.
- Creery RD, Neill DW. Idiopathic hypercalcaemia in infants with failure to thrive. *Lancet.* 1954 Jul 17;267(6829):110-114. doi:10.1016/s0140-6736(54)90094-x.
- Rhaney K, Mitchell RG. Idiopathic hypercalcaemia of infants. *Lancet.* 1956 Jun 30;270(6931):1028-1032. doi:10.1016/s0140-6736(56)90798-x.
- Hahn CN, Baker E, Laslo P, May BK, Omdahl JL, Sutherland GR. Localization of the human vitamin D 24-hydroxylase gene (CYP24) to chromosome 20q13.2-->q13.3. *Cytogenet Cell Genet.* 1993;62(4):192-193. doi:10.1159/000133473.
- Annalora AJ, Goodin DB, Hong WX, Zhang Q, Johnson EF, Stout CD. Crystal structure of CYP24A1, a mitochondrial cytochrome P450 involved in vitamin D metabolism. *J Mol Biol.* 2010 Feb 19;396(2):441-451. doi:10.1016/j.jmb.2009.11.057.
- DeLuca HF. Metabolism of vitamin D: current status. *Am J Clin Nutr.* 1976 Nov;29(11):1258-1270. doi:10.1093/ajcn/29.11.1258.
- Reddy GS, Tserng KY. Calcitric acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. *Biochemistry.* 1989 Feb 21;28(4):1763-1769. doi:10.1021/bi00430a051.

14. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004 Dec;29(12):664-673. doi:10.1016/j.tibs.2004.10.005.

15. Sakaki T, Kagawa N, Yamamoto K, Inouye K. Metabolism of vitamin D3 by cytochromes P450. *Front Biosci.* 2005 Jan 1;10:119-134. doi:10.2741/1514.

16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul 1;523(1):9-18. doi:10.1016/j.abb.2011.11.003.

17. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr;8(4):649-657. doi:10.2215/CJN.05360512.

18. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with

autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):E423-427. doi:10.1210/jc.2011-1935.

19. Tikhonovich YuV, Kolodkina AA, Kulikova KS, et al. Idiopathic infantile hypercalcemia. Description of clinical cases and review. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(1):51-57. doi:10.14341/probl201763142-48. (in Russian).

20. Morozov YuA, Marchenko TV, Dementieva II. Renal function in pediatric patients. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2013;(4):45-49. (in Russian).

Отримано/Received 09.11.2020

Рецензовано/Revised 23.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.11.2020 ■

Information about authors

Olha A. Dobryk, PhD in Medicine, associate professor, Department of Pediatrics 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5445-6837>

Natalia S. Lukyanenko, MD, PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4847-1488>

Mariya I. Dushar, junior research of the Department of clinical genetics, State Institution "Institute of hereditary pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>

Добрик О.О.¹, Лукьяненко Н.С.^{1,2}, Душар М.И.²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

²ГУ «Інститут наследственной патологии НАМН Украины», г. Львів, Україна

Идиопатическая гиперкальциемия у ребенка: клинический случай гипervитаминоза D и гиперкальциемии у ребенка раннего возраста

Резюме. На фоне практически мировой пандемии недостаточности витамина D среди населения планеты, и особенно у детей, необходимо привлечь внимание врачей к состояниям, сопровождающимся гипervитаминозом D и тяжелыми нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые приводят к опасным последствиям. К ним относится идиопатическая инфантильная гиперкальциемия. Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением

инактивации активных метаболитов витамина D вследствие инактивирующих мутаций в гене *CYP24A1*. В статье приведен клинический случай гипervитаминоза D, гиперкальциемии, гипопаратиреоза, развития нефрокальциноза у ребенка раннего возраста на фоне инактивирующих мутаций гена *CYP24A1*.

Ключевые слова: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия; гипervитаминоз D; мутации в гене *CYP24A1*; дети

O.O. Dobryk¹, N.S. Lukianenko^{1,2}, M.I. Dushar²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²State Institution "Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine

Idiopathic hypercalcemia in a child: a clinical case of hypervitaminosis and hypercalcemia in a young child

Abstract. Against the background of an almost global pandemic of vitamin D deficiency, especially in childhood, it is necessary to sharpen the attention of doctors to conditions that are accompanied by hypervitaminosis D and severe disorders of phosphorus and calcium metabolism, which lead to dangerous consequences. These include idiopathic infantile hypercalcemia. Idiopathic infantile hypercalcemia is a rare hereditary autosomal recessive disease associated with

impaired inactivation of active metabolites of vitamin D due to inactivating mutations in the *CYP24A1* gene. The article describes a clinical case of hypervitaminosis D, hypercalcemia, hypoparathyroidism, the development of nephrocalcinosis in a young child against the background of inactivating mutations of the *CYP24A1* gene.

Keywords: idiopathic infantile hypercalcemia; hypervitaminosis D; mutations in the *CYP24A1* gene; children