

Lowejev sindrom: prikaz primera

Lowe syndrome: case report

Eva Bahor,¹ Rina Rus²

¹ Zdravstveni dom
Trebnje, Trebnje

² Klinični oddelek za
nefrologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Eva Bahor, e: eva.bahor@
gmail.com

Ključne besede:

okulocerebrorenalni
sindrom; Fanconijev
sindrom; presnovna
acidoza; proteinurija;
otrok

Key words:

oculocerebrorenal
syndrome; Fanconi
syndrome; metabolic
acidosis; proteinuria; child

Prispelo: 2. 5. 2017

Sprejeto: 10. 9. 2017

Izvleček

Lowejev sindrom je redka na kromosom X vezana recesivna multisistemska bolezen. Povzroči jo mutacija gena *OCRL*, ki kodira encim OCRL-1. Za bolezen je značilna prisotnost triade kongenitalne katarakte, prizadetosti osrednjega živčevja ter okvare proksimalnega ledvičnega tubula v smislu Fanconijevega sindroma. Večina bolnikov zaradi končne ledvične odpovedi ali drugih zapletov ne preseže starosti 40 let. Zdravljenje je večinoma simptomatsko, a pomembno za izboljšanje splošnega stanja bolnikov in počasnejšega napredovanja kronične ledvične bolezni. V prispevku predstavljamo primer dečka z Lowejevim sindromom z doslej še neopisano genetsko mutacijo.

Abstract

Lowe syndrome is a rare X-linked multisystemic disorder, caused by mutation of the *OCRL* gene which encodes OCRL-1 protein. The disease is characterized by the triad of congenital cataracts, intellectual disability, and Fanconi-like proximal renal tubular dysfunction. Lifespan is short due to end-stage renal disease and other earlier complications and it rarely exceeds 40 years. The treatment is symptomatic, aimed at improving the clinical evolution of the patients and postpone the onset of terminal renal disease. The paper describes a case of a boy with Lowe syndrome with a novel genetic mutation.

Citirajte kot/Cite as: Bahor E, Rus R. Lowejev sindrom: prikaz primera. Zdrav Vestn. 2018;87(1–2):49–57.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2613

1. Uvod

Lowejev sindrom, oziroma okulocerebrorenalni sindrom, je redka na kromosom X vezana recesivna multisistemska bolezen, za katero so značilni kongenitalna katarakta, prizadetost osrednjega živčevja s hipotonijo v neonatalnem in dojenčkovem obdobju in posledičnim / kasnejšim razvojnim zaostankom ter okvara proksimalnega ledvičnega tubula v smislu Fanconijevega sindroma, ki se običajno pojavi v prvih mesecih življenja. Bolnike ogrožajo

predvsem napredujoče izgube elektrolitov in bikarbonata preko ledvic ter kronična ledvična bolezen oziroma njeni zapleti, ki pomembno skrajšujejo življenjsko dobo. Večina bolnikov redko preseže starost 40 let. Opisujejo, da je predvsem v otroškem obdobju pogost vzrok smrti pljučnica, h kateri so bolniki bolj nagnjeni zaradi hipotonije in oslabelega refleksa kašlja, in okužbe prebavil. Pride lahko tudi do nenadne nepojasnjene smrti v spanju in epileptičnega statu-

sa. Do smrti lahko pride tudi zaradi hude dehidracije ob Fanconijevem sindromu in ob ledvični odpovedi. Glede na podatke italijanskega in ameriškega združenja za Lowejev sindrom je pogostnost pojavljanja tega sindroma ocenjena na 1 primer na 500.000 prebivalcev (1). V določenih državah je bila zaznana še precej nižja prevalenca, kar pa bi lahko bila tudi posledica slabšega prepoznavanja in diagnosticiranja bolezni (1,2).

Klinične znake sindroma so prvič opisali leta 1952. Kasneje so ugotovili, da bolezen povzročajo mutacije v genu *OCRL*, lociranem na kromosomu Xq 26.1, ki nosi zapis za encim fosfatidilinozitol bifosfat(4,5)-fosfatazo (*OCRL-1*), lociran v trans-Golgijevem sistemu. *OCRL-1* se izraža v vseh celicah telesa, razen v celicah hematopoetskega izvora, in vsebuje 24 eksonov, od katerih je ekson 1 nekodirajoči. Mutacija encima privede do znotrajceličnega kopičenja fosfatidilinozitol bifosfata, fosfolipida, ki igra pomembno vlogo v celičnem signaliziranju, prenosu proteinov in polimerizaciji aktina. Mutacijo gena dokažemo pri 95 % bolnikov z Lowejevim sindromom. Pri približno 32 % bolnikov se sprememba v genu pojavi *de novo*, pri ostalih pa so prenašalke matere, pri katerih se bolezen, razen pikčastih motnjav očesne leče v odrasli dobi, ponavadi klinično ne izrazi (1,3).

Doslej je bilo opisanih že več kot 200 različnih mutacij, ki se tudi fenotipsko pri posameznikih izražajo različno, kar lahko podaljša pot do postavitve ustrezne diagnoze ter pričetka zdravljenja, ki je sicer simptomatsko, vendar pomembno za preprečevanje oziroma kasnejše pojavljanje poznih zapletov bolezni, predvsem končne ledvične odpovedi (1).

Diagnozo postavimo z genetskim testiranjem – analizo DNK, izolirane iz periferne krvi bolnika, ki ima značilno klinično sliko, ali pa s kultiviranjem ko-

žnih fibroblastov, pri katerih je prisotna zmanjšana aktivnost *OCRL-1* (< 10 % normalne aktivnosti) (4).

V našem članku je predstavljen primer dečka z Lowejevim sindromom z doslej še neopisano mutacijo na genu *OCRL*.

2. Prikaz primera

Iz Porodnišnice Postojna so premestili na Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi hipotonije ter displastičnih znakov 11 ur starega dečka. Deček je bil rojen po dopoljenih 38. tednih materine četrte, normalno potekajoče nosečnosti, ki so jo vodili na Kosovo.

V družinski anamnezi so izstopali podatki o več zgodaj umrlih moških članih družine z abnormnimi nevrološkimi znaki. Mati je imela tri starejše brate, ki so bili vsi hipotoni in slepi in so umrli v zgodnjem otroškem obdobju. Prvi otrok dečkovih staršev, ki je imel enake klinične znake, je umrl v starosti šestih let. Deček ima dva starejša brata, eden je imel v zgodnjem otroštvu epilepsijo, drugi pa je povsem zdrav. Podatkov o krvnem sorodstvu v družini ni bilo.

Po porodu je zaradi dihalne stiske, ki so jo po izključitvi drugih vzročnih dejavnikov pripisali znižanemu mišičnemu tonusu, nekaj dni potreboval zdravljenje z dodatkom kisika. Ob tem je prehodno prejemal tudi peroralno teofilin. Prvi osnovni laboratorijski izvidi krvi so bili v mejah normale.

Med hospitalizacijo na Kliničnem oddelku za neonatologijo je deček zaradi abnormnih nevroloških znakov opravil pregled z ultrazvokom (UZ) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave. Preiskavi sta kazali na razvojno anomalijo osrednjega živčevja z motnjo mielinizacije, hipoplastičnim cerebelumom, širšima stranskima ventrikla, četrtrim

ventrikulom in cisterno magno ter nekoliko hipoplastičnim ponsom. Zaradi patološkega elektroencefalografskega posnetka in kasneje klinično prisotnih krčev je prejemal fenitoin. Elektromiografija je bila mejno patološka na račun znižane motorične prevodne hitrosti in znižane amplitude potencialov motoričnih enot. Opravili smo snemanje akustičnih potencialov možganskega debla (APMD) z avdiometrijo in zaznali zmerno obojestransko motnjo sluha.

Pregled oftalmologa je potrdil obojestransko prirojeno katarakto. Kljub izrazito znižanemu mišičnemu tonusu je bil UZ kolkov normalen. Opravljena sta bila tudi UZ srca ter UZ trebuha in sečil, ki pa sta bila normalna. V laboratorijskih izvidih krvi ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti, vključno z normalno ledvično funkcijo, izstopala je le nekoliko povišana vrednost kreatin kinaze (7.87 μ kat/L, normalno 0.68–5.5 μ kat/L za dojenčke do 6 mesecev). Glede na navedene klinične znake in izvide opravljenih preiskav je bil postavljen sum na prirojeno mišično distrofijo s prizadetostjo mišic, oči in osrednjega živčevja (*angl.* Muscle-eye-brain disease).

Opravljene so bile številne genetsko-molekularne preiskave kot npr. kariotipizacija, analiza subtelomernih regij kromosomov ter testiranje na Prader-Willijev sindrom (analiza področja q11.1–13 s fluorescentno *in situ* hibridizacijo), s katerimi pa je bil ugotovljen normalen moški kariotip brez drugih s temi preiskavami možnih določljivih posebnosti. Presejalni test za bolezn presnove, opravljen s tandemsko masno spektrometrijo v nemškem laboratoriju, je bil negativen.

V starosti dveh mesecev so dečka operirali zaradi prirojenih katarakt obeh očesnih leč, a umetni leči nista bili vstavljeni. Ugotavljali so tudi povišan očesni tlak, zato je bila uvedena lokalna dvojna

terapija za zniževanje očesnega tlaka in peroralno zdravljenje z acetazolamidom. V isti starosti je bil deček prvič hospitaliziran na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi zavračanja hrane in suma na okužbo sečil. Ob sprejemu je bil afebrilen, imel je znake okužbe zgornjih dihal. V urinskem izvidu sta bili prisotni proteinurija (2–3+) in mikroskopska hematurija (6–20 eritrocitov v sedimentu) ob normalnih vrednostih serumskih albuminov (47 g/L; ref. vrednosti: 35–45 g/L) in proteinov (73 g/L; ref. vrednosti: 57–80 g/L). Ultrazvočni pregled trebuha in sečil je bil spet povsem normalen, iz urinokulture pa so porasle tri različne bakterije (*S. aureus* v številu 10^5 ter *E. coli* in *K. oxytoca* v številu 10^4). Dečka smo zaradi suma na okužbo sečil zdravili z antibiotikom peroralno. V starosti treh mesecev sta bili pri dečku ponovno zabeleženi proteinurija in mikroskopska hematurija, pripisana hiperkalciuriji, kajti indeks kalcij/kreatinin je znašal 3.25 (95. percentil normalnih vrednosti za dojenčka do starosti 7 mesecev je 2.42). Hiperkalciurijo smo pripisovali slabši hidraciji ob odvzemu urina in mejno višji vrednosti serumskega kalcija, ki je znašala 2.67 mmol/L (ref. vrednosti: 2.1–2.6 mmol/L). Ob naslednji kontroli urina je bila prisotna le izolirana blaga mikroskopska hematurija brez proteinurije.

Deček je bil v starosti štiri mesece in pol ponovno sprejet na Pediatrično kliniko v Ljubljani zaradi dehidracije ob prebolevanju okužbe z virusom influenze tipa A. Ob sprejemu sta bila sečnina (12.4 mmol/L; referenčne vrednosti: 2.8–6.7 mmol/L) in kreatinin (94 mmol/L; ref. vrednosti: 22–88.4 mmol/L) povišana. Po ustrezni rehidraciji sta se sečnina (2.8–4.3 mmol/L) in kreatinin (19–40 mmol/L) normalizirala, normalni so bili tudi serumski proteini (68 g/L) in albumini (39 g/L). Vztrajali sta hipoka-

liemija (2.4–3.8 mmol/L; ref. vrednosti: 3.8–5.5 mmol/L) in presnovna acidoza (pH 7.28, HCO₃ 14.8 mmol/L in BE –11 mmol/L), ob tem je bil pH urina ves čas nad 5.5 s pozitivno anionsko vrzeljo urina (16 mmol/L). Uvedeno je bilo simptomatsko zdravljenje hipokaliemije in presnovne acidoze. Na novo se je pojavila izrazita hipofosfatemija (0.53–0.65 mmol/L; ref. vrednosti: 0.8–2.1 mmol/L), zaradi česar je potreboval tudi nadomeščanje fosfata v obliki peroralnih praškov. Znižana je bila vrednost magnezija v serumu (0,46 mmol/l; normalno 0,6–1,10). Kasneje smo zasledili občasen pojav glukozurije ter ponovno mikroskopsko hematurijo in proteinurijo. Razmerje proteini/kreatinin v urinu (U-P/K) je znašalo 1695 mg/mmol kreatinina (normalna vrednost za otroke starosti 6–24 mesecev je do 50 mg/mmol). Proteinurijo smo opredelili kot selektivno glomerulno proteinurijo s tubulno proteinurijo (U-P/K = 1765 g/mol, U-alfa-1-mikrogl./K = 1013.33 g/mol (normalno do 1.58 g/mol), U-IgG/Kreatinin = 184.33 g/mol (normalno do 1.13 g/mol), U-Albumin/Kreatinin = 846.67 g/mol (normalno do 2.26 g/mol), Q U-IgG/U-Alb = 0.22). Izvidi so kazali na prevladujočo okvaro ledvičnega tubula s pridruženo glomerulno okvaro, kar smo sprva pripisali prehodnim spremembam, ki bi morda lahko nastale kot posledica akutne okvare ledvic ob dehidraciji v času prebolevanja gripe. Glede na izvide opravljenih preiskav (hipofosfatemija, glukozurija, izrazitejša tubulna proteinurija) je bil pri dečku postavljen sum na okvaro proksimalnega tubula. Ponovili smo UZ sečil, ki je bil ponovno normalen, brez znakov za nefrokalcinozo ali ledvične kamne. Ob težavah s hranjenjem in slabem pridobivanju telesne teže je imel vstavljen nazogastrično sondo ter uvedeno hiperkalorično prehrano.

Ob teh ukrepah je telesno težo bolje pridobival.

Kljub ukinitvi acetazolamida in fenitoina ter ob nadomeščanju bikarbonata je vztrajala presnovna acidoza, zato je bil deček v starosti šestih mesecev ponovno hospitaliziran na Kliničnem oddelku za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi opredelitve renalne tubulne acidoze, proteinurije (0.62 g v 24-urnem urinu = 120 mg/m²/h), hipokaliemije, hipofosfatemije in občasne hipomagneziemije. Kalciurija (3.2 mg/kg/dan; normalno pod 4 mg/kg/dan) in vrednost serumskega kalcija sta bili normalni. Glede na klinično sliko in laboratorijske izvide smo posumili, da gre za Lowejev sindrom, zato smo pri dečku opravili genetske preiskave v Genetskem laboratoriju na Vrazovem trgu v Ljubljani in z molekularno-genetsko preiskavo dokazali mutacijo na genu *OCRL* – v eksonu 9 je bila opredeljena hemizigotna nukleotidna sprememba c.812T > A, ki na mestu 271 spremeni aminokislino izolevcin v asparagin. Najdena mutacija v bazi HGMD (*angl.* Human Gene Mutation Database) ali v bazi SNP (*angl.* Single Nucleotide Polymorphisms) polimorfizmov za gen *OCRL* še ni bila opisana, metode *in silico* pa so predvidevale, da je ta mutacija verjetno patološka. Z opredelitvijo segregacije mutacije v družini je bilo ugotovljeno, da je nosilka mutacije mati, pri očetu pa mutacija ni bila prisotna.

Ob nevrološkem pregledu pri dečku ves čas ugotavljamo hud globalni razvojni zaostanek s hipotonijo. Redno ga vodijo oftalmolog zaradi glavkoma in stanja po operaciji prirojene katarakte, nevrolog zaradi globalnega razvojnega zaostanka, gastroenterolog zaradi težav s hranjenjem in slabega pridobivanja telesne teže (dečku je bila pred kratkim vstavljen gastrostoma), endokrinolog zaradi osteoporoze in nizke rasti ter ne-

frolog zaradi okvare proksimalnega tubula, katere posledica so huda presnovna acidoza, hipokaliemija in hipofosfatemija. Pri dečku ves čas sledimo tudi povišane vrednosti laktatne dehidrogenaze (med 7.04 in 8.18 $\mu\text{kat/l}$, normalno 2.59–5.76 $\mu\text{kat/l}$ za fantke med 1.–3. letom).

Slika 1 prikazuje dečkovo rast in pridobivanje telesne teže. Iz grafa je razvidno, da sta bili glede na percentilne vrednosti ob porodu obe meri primerljivi s povprečjem v populaciji, kasneje pa je prišlo do zastoja rasti in slabšega pridobivanja telesne teže.

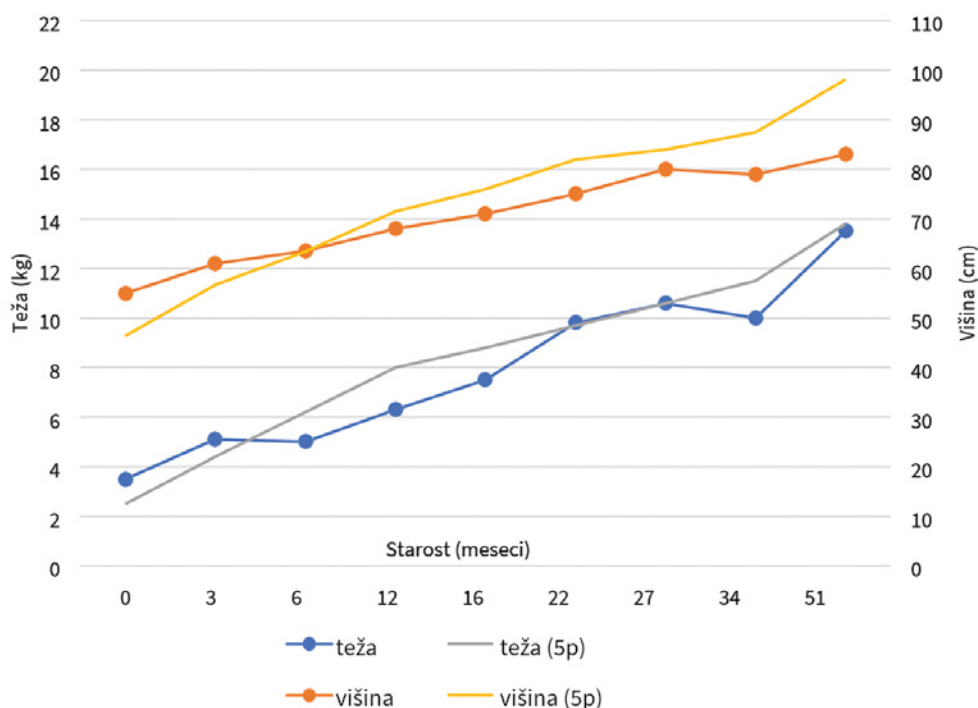
Deček redno prejema peroralno nadomeščanje elektrolitov (fosfatne praške in kalijev klorid), zdravila za korekcijo presnovne acidoze (soda bikarbona in Uralit - Na in K citrat), kombinacijo diuretika amilorida, ki varčuje s kalijem, ter tiazidnega diuretika, ki znižuje raven kalcija v urinu in preprečuje nastanek ledvičnih kamnov, lokalno terapijo za zniževanje povišanega očesnega tlaka, zaščito za želodec pantoprazol, zdravila za zdravljenje osteoporoze (vitamin D

in kalcijev citrat) in zdravila za podporo živčnemu sistemu (vitamini kompleksa B, L-karnitin, koencim Q).

3. Razpravljanje

Klinična predstavitev Lowejevega sindroma je poleg specifične genetske mutacije gena *OCRL* na kromosomu Xq 26.1 odvisna tudi od starosti bolnika. Ob rojstvu in v neonatalnem obdobju je tako pri bolnikih opaziti hudo mišično hipotonijo s hiporefleksijo, prisotnost goste obojestranske katarakte ter morda povišane vrednosti kreatin kinaze ali laktatne dehidrogenaze. V tem starostnem obdobju, ko prizadetost ledvic še ni izražena, pridejo diferencialnodiagnostično kot vzročni dejavniki v poštev prirojene okužbe (npr. rdečke), mitohondrijske motnje, peroksisomalne motnje ali prirojena mišična distrofija s prizadetostjo mišic, oči in osrednjega živčevja, kot je bolezen mišic, oči in možganov, na katero je bil sprva postavljen sum tudi pri našem bolniku (4).

Slika 1: Bolnikova višina in telesna teža pri različni starosti glede na 5. percentil vrednosti splošne populacije.



Znaki nepopolnega Fanconijevega sindroma (bikarbonaturija z acidozo, aminoacidurija in fosfaturija) so ponavadi prepoznani oziroma se izrazijo kasneje v življenju, običajno pa v starosti 3–12 mesecev, postopoma napredujejo ter lahko preko napredujoče glomeruloskleroze privedejo do končne ledvične odpovedi v drugem ali tretjem desetletju življenja (1,4). Pri bolnikih z Lowejevim sindromom je prizadetih več organskih sistemov:

3.1. Osrednje živčevje

Z odraščanjem se nevrološki znaki izrazijo z vse bolj opaznim hudim razvojnim zaostankom (povprečen IQ 40–45) (1), motnjami vedenja ter pri 50 % bolnikov s krči (4). Spremembe, opisane na MRI so neznačilne in lahko vključujejo ventrikulomegalijo (kot pri opisanem primeru) in hiperintenzivne spremembe ob ventriklih (1,5).

3.2. Oči

Prizadetost oči je za sindrom značilna in prisotna že zgodaj v embriogenezi z motnjo tvorbe in zato degeneracijo posteriornih lečnih vlaken z razvojem katarakte, ki zahteva čimprejšnjo kirurško razrešitev ter predpis očal (vstavitev intraokularnih leč je kontraindicirana), čeprav vidna ostrina zaradi disfunkcije mrežnice kljub temu ostaja slaba (redko več kot 20/100). Pri bolnikih se pogosto razvije glavkom ter pride do brazgotinjenja roženice in tvorbe keloidov, zato potrebujejo redno sledenje pri oftalmologu (1,4).

3.3. Ledvice

Prizadetost ledvic je za bolnika eno najbolj ogrožujočih stanj v sklopu sindroma in se izrazi kot proksimalna tubulo-

patija s proteinurijo proteinov z majhno molekulsko maso, ki je prisotna pri vseh bolnikih z Lowejevim sindromom. Dobri kazalniki tubulne okvare ledvic so retinol vezavni protein, N-acetil- β -D-glukozaminidaza ter α 1-mikroglobulin in β 2- mikroglobulin. Vzrok taki proteinuriji je okvarjena endocitoza preko megalinsko-kubulinskega receptorja v proksimalnem tubulu zaradi akumuliranja aktina na endosomalni membrani. Kot posledica motene reabsorpcije preko megalinske receptorske poti pa je prisotna tudi albuminurija z normalnimi vrednostmi serumskih albuminov. Celokupna proteinurija je sicer v nefrot-skem območju ($>1\text{ g/m}^2/\text{dan}$) prisotna pri dobri polovici bolnikov (1).

Pri približno 80 % bolnikov z Lowejevim sindromom je prisotna generalizirana aminoacidurija (1).

Pogosta najdba je tudi hiperkalciurija. Patofiziologije tega stanja še niso povsem pojasnili. Nepovezano s kalciurijo se pri polovici bolnikov pojavlja tudi nefrokalcinoza oziroma nefrolitiaza, pri kateri so kamni sestavljeni iz kalcijevega oksalata in kalcijevega fostata. Možnosti zdravljenja oziroma preprečevanja nefrokalcinoze ob hiperkalciuriji s tiazidnimi diuretiki so bile po nekaterih študijah uspešne, ob hkratnem skrbnem spremljanju hipokaliemije, hiponatriemije in hipovolemije kot možnih stranskih učinkov zdravila (1,6).

Hiperkloremična presnovna acidoza se pri bolnikih pojavlja v različnem deležu, vendar je ne glede na to pri skoraj vseh prisotna nižja plazemska koncentracija ogljikovega dioksida (7).

Glede na različne raziskave je bila zabeležena tudi različna pojavnost fosfaturije, zaradi katere bolniki s tem sindromom potrebujejo nadomeščanje fosfata, sicer v približno 50 % razvijejo hipofosfatemični rahitis do starosti enega leta (1,7).

Opisane elektrolitske motnje ter presnovna acidoza so lahko tudi posledica jemanja določenih zdravil, kot npr. acetazolamida in fenitoina, ki ju je prejemal naš bolnik. Zmotno pripisovanje laboratorijskih najdb zdravilu kot vzročnemu dejavniku bi lahko vodilo tudi k zapoznelem diagnosticiranju obstoječe ledvične bolezni, vendar se ob ukinitvi zdravil stanje ni izboljšalo, hkrati pa sta bili v laboratorijskih izvidih prisotni proteinurija in glukozurija, ki sta kazali na bolezen proksimalnega ledvičnega tubula, zaradi česar smo bolnikovo stanje skrbno spremljali in hitro postavili ustrezno diagnozo.

Patogeneza napredujoče ledvične odpovedi ni povsem jasna, vendar pa naj bi do nje prišlo zaradi kronične poškodbe tubulov, ki postopoma privede do glomeruloskleroze in tubulointersticijske fibroze, kar vodi do končne ledvične odpovedi v drugem do četrtem desetletju življenja (1,4). Upad ledvične funkcije se prične okrog desetega leta starosti (8), napredovanje pa spremljamo z oceno glomerulne filtracije, izračunane po prilagojeni formuli zaradi manjše mišične mase bolnikov z Lowejevim sindromom. Napredovanje bolezni je jasno vidno tudi na vzorcih ledvičnih bioptov, ki so odvzeti do drugega leta starosti še brez posebnosti, kasneje pa se pojavi dilatacija tubulov s proteinskimi cilindri, žariščna glomerularna skleroza in difuzna tubulointersticijska fibroza (1).

Odločitev o pričetku dializnega zdravljenja pri bolnikih z Lowejevim sindromom je z medicinskega in etičnega vidika zapletena in odvisna od stopnje razvojnega zaostanka, splošnega zdravstvenega stanja bolnika ter družinskega in socialnega stanja. Opisani so primeri majhnega števila izbranih posameznikov, ki so bili glede na subjektivna opažanja lečečih zdravnikov nekaj let uspešno nadomestno zdravljeni s hemodializo, peritonealno dializo ter tudi

s presaditvijo ledvice. Podatki o dolgoročnem sledenju in izidih nadomestnega zdravljenja niso znani (4,5).

3.3.1. Ali imajo bolniki z Lowejevim sindromom Fanconijev sindrom?

Fanconijev sindrom je namreč najpogostejši vzrok proksimalne ledvične tubulne acidoze pri otrocih, ki ga lahko povzročajo dedne (najpogosteje cistinosa) ali pridobljene motnje (toksičnost težkih kovin in zdravila). Generalizirana disfunkcija delovanja proksimalnega tubula privede do fosfaturije, glukozurije, aminoacidurije, izgube proteinov z majhno molekulsko maso preko seča in proksimalne tubulne acidoze. Tudi Lowejev sindrom s svojimi značilnostmi spada med genetske motnje, ki so povezane s Fanconijevim sindromom (9). Kar bolnike z Lowejevim sindromom loči od ostalih podskupin Fanconijevega sindroma, je zmanjšana tvorba amonijaka ter zelo redka pojavnost glukozurije, zaradi česar nekateri menijo, da bi moral biti klasificiran kot selektivna proksimalna tubulopatija, oziroma ga označujejo kot »nepopolni Fanconijev sindrom« (7,10).

3.4. Prizadetost drugih telesnih sistemov

Skoraj pri vseh bolnikih je prisotna osteopenija, ki vodi (še posebej ob nezdravljeni presnovni acidozi in fosfaturiji) do ponavljajočih se patoloških zlomov. Za normaliziranje vrednosti paratireoidnega hormona pride v poštev zdravljenje z vitaminom D, izboljšanje kostne gostote pa se lahko doseže s parenteralnim dajanjem pamidronske kisline. Pri približno polovici bolnikov, starejših od 20 let, pride tudi do artritisa, artropatij in tendosinovitisa (1,4).

Nepovezano s kostno boleznijo oziroma stopnjo ledvične okvare je prisoten

hud zastoj rasti ter težave z normalnim pridobivanjem telesne teže, kar opazamo tudi pri našem bolniku (5). V raziskavi, v katero je bil vključen tudi opisani bolnik (8), pa so opisali korelacijo s prisotnostjo acidoze in zastojem rasti – pri bolnikih z nekorrigirano ali slabo korigirano acidozo je bila telesna višina pomembno nižja v primerjavi z bolniki brez acidoze.

Pri bolnikih je bila s specifičnimi analizami po opažanju motenj strjevanja krvi ugotovljena motnja zgodnje aktivacije trombocitov (adhezija) z normalnimi vrednostmi ostalih testov strjevanja krvi ter pri približno 20 % bolnikov blaga trombocitopenija (1,4,5), česar pri našem bolniku zaenkrat nismo zasledili.

Opisana so tudi odstopanja v laboratorijskih izvidih krvi, kot so povišane koncentracije lipoproteina velike gostote (HDL), kreatinin kinaze, jetrnih encimov ter laktatne dehidrogenaze (4,5), ki so prisotne tudi pri našem bolniku, vendar doslej pomena teh najdb niso jasno opredelili.

V približno tretjini primerov je prisoten kriptorhidizem, zaradi česar je občasno potreben kirurški poseg (1,4).

Najverjetneje zaradi povečane zunanjske koncentracije lizosomalnih encimov pride tudi do pojava benignih kožnih cističnih sprememb (1), ki jih bolnik, ki ga opisujemo, doslej ni imel.

4. Zaključek

Diagnoza Lowejev sindrom je zaradi redke pojavnosti ter v zgodnjem obdobju življenja nepopolnega izražanja kliničnih znakov te bolezni težavna in se največkrat postavi pozno. Bolniki z Lowejevim sindromom zaradi prizadetosti več organskih sistemov zahtevajo multidisciplinarno obravnavo. Zdravljenje je večinoma simptomatsko in mora biti zaradi stalnih izgub preko ledvic ter slabe napovedi izida skrbno načrtovano in etično smotrno, hkrati pa za bolnika ter njegove starše čim manj obremenjujoče. Zgodnja diagnoza je poleg hitrejšega pričetka zdravljenja pomembna tudi zaradi možnosti genetskega svetovanja ob nadaljnjem načrtovanju družine bolnikovih staršev ali sorojencev.

Starši otroka se strinjajo z objavo članka, ki opisuje dečkov primer.

Literatura

1. Bökenkamp A, Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(12):2201–12.
2. Recker F, Zaniew M, Böckenhauer D, Miglietti N, Bökenkamp A, Moczulska A, et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014;30(6):931–43.
3. Sugimoto K, Nishi H, Miyazawa T, Fujita S, Okada M, Takemura T. A Novel OCRL1 Mutation in a Patient with the Mild Phenotype of Lowe Syndrome. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2014;232(3):163–6.
4. Lewis RA, Nussbaum RL, Brewer ED. Lowe Syndrome. Seattle: GeneReviews; 2012. [cited 2016 Aug 9] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1480/>.
5. Al-Uzri A, Steiner RD, Wasserstein MP, Fenton CL. Oculocerebrorenal Dystrophy (Lowe Syndrome). *Medscape*; 2014. [cited 2017 Jan 6] Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/946043-overview#a4>.
6. Butani L. Hydrochlorothiazide reduces urinary calcium excretion in a child with Lowe syndrome. *Clinical Kidney Journal*. 2015;8(4):459–61.
7. Böckenhauer D, Bökenkamp A, van't Hoff W, Levtschenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, et al. Renal Phenotype in Lowe Syndrome: A Selective Proximal Tubular Dysfunction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(5):1430–6.
8. Zaniew M, Bökenkamp A, Kolbuc M, La Scola C, Baronio F, Niemirska A, et al. Long-term renal outcome in children with OCRL mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;0:1–11.
9. Mattoo TK. Etiology and clinical manifestations of renal tubular acidosis in infants and children. *UpToDate*; 2016. [cited 2017 Jan 6] Available from: <http://www.uptodate.com/contents/>

- etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children?source=search_result&search=lowe+syndrome&selectedTitle=1%7E10.
10. Kleta R. Fanconi or not Fanconi? Lowe Syndrome Revisited. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(5):1244–5.
 11. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(12):4273–87.
 12. Emmett M, Palmer BF. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. UpToDate; 2016. [cited 2017 Jan 6] Available from: http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis?source=search_result&search=fanconi+syndrome&selectedTitle=1~146.
 13. De Almeida Maia ML, Daltro Moreira do Val ML, Penteadó Genzani C, Alves Thomaz Fernandes F, De Andrade MC, De Abreu Carvalhaes JT. Lowe syndrome: report of five cases. *J. Bras. Nefrol*. 2010;32(2):216–21.