



Zespół Kelleya-Seegmillera jako przyczyna nawracającego ostrego uszkodzenia nerek u 9-letniego chłopca

Kelley-Seegmiller syndrome as cause of recurrent acute kidney injury in 9-year-old boy

Hanna Marciniak¹, Tomasz Jarmoliński¹, Krzysztof Safranow², Katarzyna Jakubowska², Maria Olszewska³, Dariusz Chlubek²

¹Oddział Dziecięcy, Szpital Międzyrzecki Sp. z o.o., Międzyrzecz

²Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Zakład Chemii Medycznej, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

STRESZCZENIE

Defekt fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT) jest drugą co do częstości występowania po ksantynurii wrodzoną wadą metabolizmu puryn. Opisany w 1967 r. u pacjentów z dną moczanową i kamicą nerkową zespół Kelleya-Seegmillera wynika z częściowego niedoboru tego enzymu. Jego całkowity brak wywołuje ponadto ciężkie objawy neurobehawioralne i znany jest od 1964 r. jako zespół Lescha-Nyhana. Badania enzymatyczne i molekularne, pozwalające na dokładną diagnostykę tych wad, są w Polsce trudno dostępne, co wpływa na bardzo rzadkie ich rozpoznawanie. Przedstawiono przypadek 9-letniego chłopca z nawracającym ostrym uszkodzeniem nerek (4 epizody), u którego analiza obrazu klinicznego i proste testy laboratoryjne pozwoliły na wstępne rozpoznanie zespołu Kelleya-Seegmillera, potwierdzone badaniem aktywności HPRT.

SŁOWA KLUCZOWE

zespół Kelleya-Seegmillera, niedobór fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej, ostre uszkodzenie nerek, hiperurykemia, hiperurykozuria

ABSTRACT

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency is the second most common, after xanthinuria, inherited defect of purine metabolism. Described in 1967 in patients with gout and nephrolithiasis, the Kelley-Seegmiller syndrome is caused by HPRT partial deficiency. A complete lack of enzyme activity leads to additional severe neurobehavioral symptoms with self-mutilation creating clinical a picture known since 1964 as the Lesh-Nyhan

Received: 19.02.2017

Revised: 23.02.2017

Accepted: 05.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Dr n. med. Tomasz Jarmoliński, Oddział Dziecięcy, Szpital Międzyrzecki Sp. z o.o., ul. Konstytucji 3 Maja 35, 66-300 Międzyrzecz, tel. +48 605 069 827, e-mail: tjarmo@wp.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



syndrome. Enzymatic and molecular analyses useful for precise diagnosis are not routinely available in Poland, so the prevalence of HPRT defects is very low. Here we presented a case of a 9-year-old boy suffering from recurrent acute kidney injury (4 episodes) with diagnosis of the Kelley-Seegmiller syndrome based on the clinical picture and simple laboratory tests confirmed by evaluation of HPRT enzyme activity.

KEY WORDS

Kelley-Seegmiller syndrome, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency, acute kidney injury, hyperuricemia, hyperuricosuria

WSTĘP

Nukleotydy – cząsteczki budujące DNA i RNA – są w większości syntetyzowane *de novo* z aminokwasów i innych prekursorów. Oprócz tego niewielka ilość jest wytwarzana z produktów rozpadu kwasów nukleinowych – nukleozydów oraz zasad purynowych i pirymidynowych za pośrednictwem ścieżek metabolicznych noszących nazwę reakcji rezerwowych (*salvage synthesis*). Dla nukleotydów purynowych jedną z nich jest szlak zależny od fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej (HPRT – *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*). HPRT to enzym cytoplazmatyczny występujący we wszystkich komórkach organizmu, wykazujący najwyższą aktywność w obrębie mózgu i jąder. Katalizuje on fosforybozylację guaniny oraz hipoksantyny do odpowiednich nukleotydów – monofosforanu guanozyny (GMP – *guanosine monophosphate*) i monofosforanu inozyny (IMP – *inosine monophosphate*) z wykorzystaniem 5'-fosforybozyl-1-pirofosforanu (PRPP – *phosphoribosyl pyrophosphate*) jako ko-substratu. Jeśli „wolne” zasady purynowe, powstałe w procesie degradacji DNA na drodze fosforolizy dzięki działaniu fosforylaza jelitowych, nie zostaną wykorzystane, ulegają dalszym przemianom do kwasu moczowego. Rolą HPRT jest odzyskiwanie puryn ze zdegradowanego DNA do ponownej syntezy nukleotydów. Jej brak prowadzi do gromadzenia się w komórkach PRPP, co przy niskim stężeniu IMP i GMP nasila biosyntezę puryn *de novo*. Niedobór HPRT skutkuje zatem upośledzeniem redystrybucji zasad purynowych i PRPP. Oba te stany przyczyniają się do zwiększonej syntezy kwasu moczowego (UA – *uric acid*) – końcowego produktu metabolizmu puryn. Skutkuje to zwiększonym jego wydalaniem w moczu oraz zwykle podwyższonym stężeniem w surowicy [1,2,3].

Pierwsze doniesienie o wrodzonym defekcie metabolizmu puryn pochodzi z 1959 r., kiedy to dwaj niemieccy lekarze Catel i Schmidt przedstawili przypadek 2,5-letniego dziecka z hiperurykemią, hiperurykurią i encefalopatią [4]. Pięć lat później student medycyny z Baltimore Michael Lesch i pediatra z Miami William Nyhan opisali dwóch braci w wieku 5 i 8 lat z hiperurykemią, objawami neurologicznymi (spastycz-

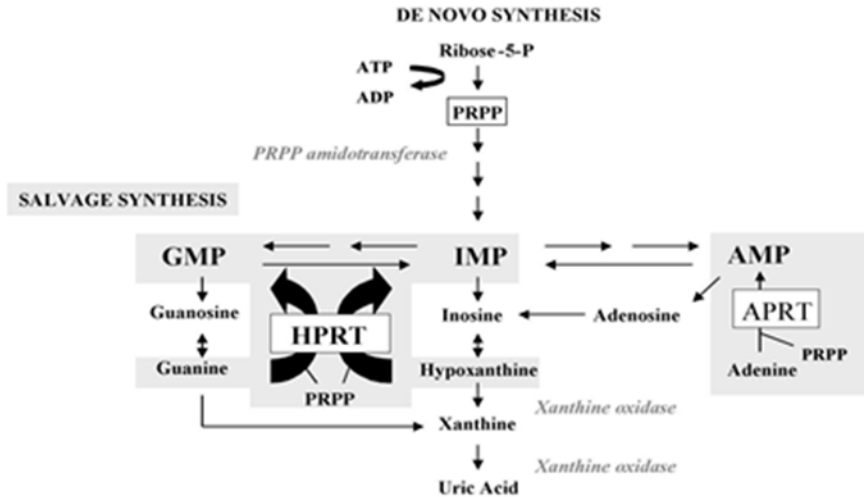
ność, choreoatetoza, opóźnienie umysłowe) i zachowaniami autodestrukcyjnymi [5]. Metaboliczną przyczynę tego zespołu w postaci braku aktywności HPRT wyjaśnił w 1967 r. inny amerykański badacz Jarvis E. Seegmiller [6].

Klasyczny podział defektów HPRT, zaproponowany przez Kelleya i wsp., wyróżnia całkowity niedobór enzymu zwany zespołem Lescha-Nyhana (LNs – *Lesch-Nyhan syndrome*), który przebiega z objawami nerkowymi, stawowymi, zaburzeniami neurologicznymi i samookaleczeniami, oraz jego częściowy niedobór – zespół Kelleya-Seegmiller (KSs – *Kelley-Seegmiller syndrome*), bez zachowań autodestrukcyjnych i z mniejszym niż w LNs nasileniem zaburzeń neurologicznych lub bez nich [7]. Page i Nyhan, a następnie Torres i Puig na podstawie obrazu klinicznego i badań aktywności enzymu wyodrębnili 4 stopnie niedoboru HPRT (tab. I) [8,9]. Niektórzy autorzy do opisu chorych z 2. i 3. stopniem niedoboru używają terminu: hiperurykemia związana z niedoborem HPRT z zaburzeniami neurologicznymi (*HRND – HPRT-related hyperuricemia with neurologic dysfunction*) [10].

Defekty HPRT są związane z mutacjami genu HPRT1 na chromosomie X w locus Xq26.2-q26.3, który został opisany przez Jollyego i wsp. w 1983 r. [11]. Dotychczas poznano już ponad 300 mutacji rozproszonych w obrębie całego genu. Wydaje się, iż ich rodzaj ma wpływ na obraz kliniczny choroby [3,12]. Chorują mężczyźni, kobiety natomiast są najczęściej bezobjawowymi nosicielkami, chociaż mogą też prezentować hiperurykemię [13]. U około 30% pacjentów występują niedziedziczne mutacje *de novo*.

Objawy nerkowe i stawowe (tzw. dnawe zapalenie stawów) są skutkiem krystalizacji UA w nerkach i błonie maziowej stawów, natomiast przyczyna zaburzeń neurologicznych i samouszkodzeń jest niejasna. Deficyt aktywności HPRT koreluje z niskim stężeniem dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym, który to neuroprzekaznik jest odpowiedzialny za napęd ruchowy, koordynację oraz napięcie mięśni, a także za procesy emocjonalne i wyższe czynności psychiczne. Zależność ta może mieć związek z klinicznym obrazem choroby, jednak jej uwarunkowania nie są w pełni znane [14].

W piśmiennictwie dominują opisy chorych z niedoborem HPRT z towarzyszącymi zaburzeniami neurolo-



Ryc. 1. Udział HPRT w metabolizmie puryn [3].
Fig. 1. Role of HPRT in purine metabolism [3].

Tabela I. Klasyfikacja defektów HPRT [wg 8,9]
Table I. Classification of HPRT defects [acc. to 8,9]

	Częściowy niedobór HPRT (zespół Kelleya-Seegmüllera)			Całkowity niedobór HPRT (zespół Lescha-Nyhana)
	Stopień 1 (HPRT 8–60%)	Stopień 2 (HPRT 1,8–60%)	Stopień 3 (HPRT 1,8–60%)	Stopień 4 (HPRT < 1%)
Aktywność HPRT w hemolizacie	(+)	(-)	(-)	(-)
Aktywność HPRT w erytrocytach	(+)	(+)	(-)	(-)
Modyfikacja wielkości cząsteczki HPRT	(-)	(-)	(-)	(+/-)
Samookaleczenia	(-)	(-)	(-)	(+)
Choreoatetoza i ruchy mimowolne	(-)	(+)	(++)	(+++)
Spastyczność	(-)	(+)	(++)	(+++)
Problemy psychologiczne	(-)	(+)	(++)	(+++)
Poruszanie się	samodzielne	samodzielne z problemami	tylko z asystą	na wózku
Samoobsługa	pełna niezależność	niezależność z problemami	konieczność wsparcia opiekuna	całkowita zależność od opiekuna

gicznymi i behawioralnymi. Przypadki klasycznego KSs z dolegliwościami ze strony stawów i/lub nerek rozpoznaje się rzadko i dlatego przedstawienie pacjenta pediatrycznego z objawami ograniczonymi do układu moczowego wydaje się uzasadnione.

OPIS PRZYPADKU

Do diagnostyki nefrologicznej został skierowany 9-letni chłopiec po czterech epizodach nieżytu żołądkowo-jelitowego z cechami ostrego uszkodzenia nerek (AKI – *acute kidney injury*). Pierwszy z nich miał miejsce w wieku 4 lat. Za każdym razem głównymi objawami były gorączka, bóle brzucha, biegunka i wymioty. W badaniu przedmiotowym opisywano cechy

miernego odwodnienia: suche śluzówki jamy ustnej, tachykardię, osłabienie. W badaniach dodatkowych w żadnym z czterech przypadków nie wykazano istotnych zaburzeń gospodarki elektrolitowej ani kwasowo-zasadowej. Wykładniki stanu zapalnego pozostawały w normie lub były nieznacznie podwyższone. W badaniach ogólnych moczu stwierdzano krwinkomocz, białkomocz i niewielką leukocyturię. W analizie retrospektywnej ujawniono, iż w dwóch przypadkach stężenie UA w surowicy krwi było podwyższone (tab. II). W USG jamy brzusznej, wykonanym w czasie pierwszej hospitalizacji, uwidoczono wzmożoną echogeniczność piramid nerkowych. W leczeniu każdorazowo stosowano intensywne nawadnianie pozajelitowe, uzyskując poprawę stanu klinicznego i normalizację parametrów laboratoryjnych.

**Tabela II.** Wyniki badań dodatkowych w trakcie epizodów nieżytu żołądkowo-jelitowego z AKI
Table II. Laboratory results during episodes of acute gastroenteritis with AKI

Hospitalizacja	I	II	III	IV
Morfologia krwi:				
Hb (g/dl)	13,6	13,1	13,5	13,7
Ht (%)	38,7	37,3	37,3	38,8
Er (T/l)	4,87	4,55	4,66	4,81
L (G/l)	9,68	2,90	10,23	7,38
Płytki (G/l)	305	141	219	210
CRP (mg/l)	13,3	3,8	20,9	9,3
Jonogram:				
Na (mmol/l)	135	135	137	137
K (mmol/l)	4,2	3,9	5,2	4,0
Kreatynina (mg/dl)	2,3	1,5	3,7	2,2
Mocznik (mg/dl)	120	50	113	81
Kwas moczowy (mg/dl)	10,8	b.d.	b.d.	12,8
Badanie ogólne moczu:				
c.wł. (kg/l)	1,005	1,015	1,015	1,015
pH	6,0	6,0	6,0	6,5
białko (mg/dl)	245	(-)	81	49
L (w p.w.)	5-8	3-6	10-15	5
Er (w p.w.)	2-5	(-)	k.p.w.	k.p.w.

p w.p. – w polu widzenia, k.p.w. – kryją pole widzenia, b.d. – brak danych

Po pierwszym epizodzie AKI pacjenta diagnozowano w wojewódzkim ośrodku pediatrycznym, gdzie nie postawiono żadnego rozpoznania, wykazując jedynie hiperurykemię. Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym stwierdzono graniczny niedobór wzrostu i masy ciała (3 centyl), jasną karnację skóry oraz cechy nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Dziadek ze strony matki oraz jeden z jego trzech braci chorowali na kamicy nerkową. W trakcie badań u pacjenta potwierdzono hiperurykemię (7,8–9,1 mg/dl) z towarzyszącą znaczną hiperurykozurią (dobowe wydalanie kwasu moczowego – 34–54 mg/kg m.c., UA/GFR – 0,84 mg/ml, FeUA – 9,2%), przy prawidłowej czynności nerek (kreatynina w surowicy – 0,4 mg/dl, eGFR wyliczony wg wzoru Gao i wsp. – 119 ml/min/1,73 m²). W USG brzucha stwierdzono drobne złogi w kielichach dolnych nerki lewej.

Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie zespołu Kelleya-Seegmillera. Wdrożono dietę niskopurynową, leczenie allopurinolem w dawce 2 mg/kg m.c./dobę zwiększonej następnie do 3,3 mg/kg m.c./dobę, ponadto zalecono obfitą podaż płynów, a w przypadku odwodnienia – szybkie nawadnianie pozajelitowe z alkalizacją moczu. Uzyskano obniżenie urykemii i urykozurii (ostatnie badania kontrolne odpowiednio 6,5 mg/dl i 21–23 mg/kg m.c./dobę). W ciągu dwóch lat obserwacji nie stwierdzono nawrotów AKI, pomimo kolejnych dwóch epizodów wymiotów i biegunki. Czynność nerek pozostawała pra-

widłowa (kreatynina w surowicy – 0,39 mg/dl, eGFR – 125 ml/min/1,73 m²).

W badaniach enzymatycznych, wykonanych metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w Katedrze Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, potwierdzono niedobór HPRT (aktywność w hemolizacie erytrocytów 0,329 nmol/mg Hb/min; norma: 1,5–2,0 nmol/mg Hb/min) oraz podwyższenie aktywności fosforybozylotransferazy adeninowej – APRT (0,888 nmol/mg Hb/min; norma: 0,38–0,60 nmol/mg Hb/min). Ponadto określono wydalanie ksantyny i hipoksantyny w moczu, które były podwyższone (odpowiednio 9,3 μmol/kg m.c./d i 4,5 μmol/kg m.c./d). Nie wykonywano badań molekularnych.

DYSKUSJA

Deficyt HPRT rozpoznaje się w Europie z częstością około od 1 : 100 000 do 1 : 380 000 żywo urodzonych dzieci, najczęściej w krajach prowadzących biochemiczne badania przesiewowe w tym kierunku (Wielka Brytania, Holandia, Czechy) [1]. Najczęściej diagnozuje się LNs z ciężkimi samouszkodzeniami, podczas gdy chorzy z KSs opisywani są znacznie rzadziej. W dużych grupach pochodzących z USA, Hiszpanii i Polski liczba pacjentów z KSs bez objawów neurolo-



gicznych w stosunku do łącznej liczby chorych z niedoborem HPRT wynosiła odpowiednio: 1/75, 3/22 i 2/19 [9,13,15].

Objawy nerkowe niedoboru HPRT wynikają z hiperurykozurii i obecne są u wszystkich chorych, niezależnie od stopnia deficytu. Jednym z pierwszych jest pojawienie się ciemnopomarańczowych kryształków kwasu moczowego, przypominających mączkę ceglana, na pieluszcze niemowlęcia. W późniejszym czasie nadmierna produkcja i wydalanie UA mogą prowadzić do powstania złożeń w układzie moczowym z typowymi objawami kamicy (kolkowe bóle brzucha i okolicy lędźwiowej, krwinkomocz i krwiomocz), co z kolei predysponuje do nawracających zakażeń dróg moczowych czy uropatii przeszkodowej, a także, w perspektywie lat, do śródmiąższowego zapalenia nerek określanego mianem tzw. nerki dnawej [16]. Nieliczne są doniesienia o AKI spowodowanym obliteracją cewek nerkowych złożami UA u dzieci z niedoborem HPRT [17,18]. Van Dael i wsp. opisali chłopca z nawracającymi epizodami AKI i nieznacznie zwiększonym wydalaniem UA z moczem [19]. Znany jest również przypadek schyłkowej niewydolności nerek wywołanej niedoborem HPRT u młodego dorosłego [20].

Rozpoznanie niedoboru HPRT dokonuje się na podstawie typowego obrazu klinicznego, wyników badań biochemicznych, enzymatycznych (oznaczenie aktywności HPRT i APRT) oraz testów molekularnych. Analizy enzymatyczne i genetyczne dostępne są z reguły jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach i z tego powodu w większości przypadków stosuje się badania przesiewowe określane jako „screening metaboliczny”. Podstawowym materiałem wykorzystywanym w oznaczeniach jest mocz, w którym kumulują się metabolity przemian szlaku zasad purynowych. W diagnostyce biochemicznej stosowane są różne metody badawcze – od prostych, dostępnych w każdym laboratorium (oznaczenia stężenia UA w moczu i surowicy metodą kolorymetryczną) do wysokospecjalistycznych, jak HPLC, tandemowa spektrometria mas (MS/MS), chromatografia gazowa-spektrometria mas (GCMS) czy spektroskopia rezonansu magnetycznego, za pomocą których określamy stężenia innych metabolitów puryn. Ostateczna diagnoza wymaga wykazania deficytu specyficznego enzymu i/lub patogennej mutacji. Materiałem do analiz enzymatycznych są erytrocyty, limfoblasty lub fibroblasty. Niedoborowi HPRT typowo towarzyszy „wyrównawcze” podwyższenie aktywności APTR. Stwierdzenie określonej mutacji pozwala na potwierdzenie diagnozy, jednak jej brak nie wyklucza deficytu enzymu. Badania enzymatyczne i genetyczne można wykonać już prenatalnie w materiale z biopsji kosmówki lub amniopunkcji [1].

Wobec braku możliwości leczenia przyczynowego – terapii genowej – jedynym aktualnym sposobem łago-

dzenia skutków niedoboru HPRT jest postępowanie objawowe. Najbliższe leczeniu przyczynowemu są metody dostarczania deficytowego enzymu poprzez substytucję lub przeszczep szpiku, pozostające w fazie eksperymentalnej. Pozostałe sposoby leczenia polegają na ograniczaniu produkcji i/lub rozcieńczeniu szkodliwych metabolitów puryn. Odbywa się to poprzez właściwy dobór diety (niskopurynowa), hamowanie endogennej produkcji UA przez podawanie inhibitora oksydazy ksantynowej – allopurinolu – oraz przyspieszanie eliminacji UA i metabolitów pośrednich – ksantyny i hipoksantyny (obfita podaż płynów, alkalizacja moczu – skuteczna tylko w odniesieniu do UA). U przedstawionego chorego nawracające AKI każdorazowo wiązano przyczynowo z wymiotami oraz biegunką i dopiero retrospektywna analiza obrazu klinicznego oraz wyników badań pozwoliła na wysunięcie podejrzenia defektu metabolicznego. AKI w przebiegu nieżyty żołądkowo-jelitowego ma najczęściej etiologię przednerkową i wynika ze zmniejszenia filtracji związanej z upośledzeniem przepływu krwi przez kłębuszki w warunkach hipowolemii. Występuje w sytuacjach znacznego odwodnienia, a towarzyszą mu zwykle laboratoryjne wykładniki zmniejszenia przestrzeni płynowej zewnątrzkomórkowej i zagęszczenia krwi (podwyższenie stężenia mocznika w surowicy nieproporcjonalne do podwyższenia stężenia kreatyniny, wysoki hematokryt), a także zaburzenia elektrolitowe i kwasica metaboliczna. W przypadkach nietypowych, gdy stopień odwodnienia nie tłumaczy upośledzenia czynności nerek, lub też AKI ma charakter nawrotowy, trzeba poszukiwać innych czynników powodujących niewydolność nerek. Wśród nich należy wziąć pod uwagę hiperurykemię i/lub hiperurykozurę. Nadmierne wydalanie kwasu moczowego może prowadzić w sytuacji zagęszczenia moczu o niskim pH do krystalizacji moczanów w cewkach nerkowych i ich obliteracji. Oznaczanie stężenia UA w surowicy i wydalania w moczu po normalizacji czynności nerek pozwala na przeprowadzenie wstępnej diagnostyki różnicowej. U dzieci interpretację wyników utrudniają zależne od wieku różnicowanie wydalania UA i jego stężenia we krwi (tab. III). Należy pamiętać, iż jednorazowe prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone wartości oznaczeń nie wykluczają defektu HPRT. Jego wstępne rozpoznanie jest jednak szczególnie istotne w kontekście dostępności prostych metod leczenia objawowego, których skuteczność potwierdziła również dwuletnia obserwacja przedstawionego chorego.

W Polsce nie ma aktualnie możliwości wykonania rutynowych badań enzymatycznych ani molekularnych u chorych z deficytem HPRT [21]. Częstość rozpoznawania tego niedoboru jest w naszym kraju kilkakrotnie niższa niż w Europie Zachodniej, a jedyne opisy dwojga dzieci z KSs bez objawów neurologicznych pochodzą z 2008 r. [15]. Niedobór HPRT jest



Tabela III. Prawidłowe stężenie kwasu moczowego w surowicy i wydalanie w moczu w zależności od wieku [wg 2]
Table III. Serum uric acid levels and urinary excretion depending on age [acc. to 2]

Kwas moczowy	Noworodki	3–4 lata	5–9 lat	10–14 lat	Dorośli
Stężenie w osoczu (mg/dl)	3,6–6,8	M: 2,4–4,4 K: 2,6–4,2	M: 2,6–4,6 K: 2,8–4,6	M: 3,1–5,5 K: 2,9–5,3	M: 3,9–6,3 K: 3,1–5,3
Dobowe wydalanie w moczu (mg/kg m.c.)	do 19,6	9,7–17,3	8,0–15,0	5,2–12,8	do 10,0
Wydalanie „bezwzględne” UA/GFR (mg/ml)	0,85–2,53	0,23–0,45	0,23–0,45	0,23–0,45	0,31–0,50
Wydalanie frakcjonowane FeUA (%)	24,6–51,8	8,2–15,8	7,0–13,0	3,8–11,4	5,4–8,6

powszechnie kojarzony z typowym obrazem LNs z dominującą komponentą neurologiczno-behawioralną, tymczasem można przypuszczać, iż występuje on także wśród niektórych chorych hospitalizowanych na oddziałach pediatrii i nefrologii dziecięcej z powodu kamicy moczowej, zwłaszcza wówczas, gdy towarzyszą jej objawy stawowe. Wydaje się, że w przypadkach AKI o niejasnej przyczynie również wskazana jest diagnostyka w kierunku zaburzeń metabolizmu puryn [22,23].

Ze względu na rzadkie występowanie tych schorzeń, a także możliwość uniknięcia poważnych konsekwencji nadprodukcji UA, celowe wydaje się utworzenie krajowego rejestru pacjentów z niedoborami HPRT oraz innymi zaburzeniami gospodarki purynowej i powołanie referencyjnego ośrodka diagnostyczno-leczniczego. Do tego czasu można korzystać z pomocy kilku europejskich centrów, których lista znajduje się

na stronie internetowej Międzynarodowej Grupy Badawczej, co jednak wiąże się z dodatkowymi kosztami [12].

WNIOSKI

1. KSs jest schorzeniem o zróżnicowanej symptomatologii, z zawsze obecną manifestacją nerkową.
2. Nawracające epizody AKI z towarzyszącą hiperurykemią i hiperurykozurią powinny nasuwać podejrzenie KSs.

Autorzy składają podziękowanie dr. Włodzimierzowi Flontowi oraz personelowi laboratorium Szpitala Międzyrzeckiego za pomoc we wstępnym opracowaniu materiału do badań i organizacji jego transportu.

PIŚMIENNICTWO

1. Jurecka A. Wrodzone wady metabolizmu puryn i pirymidyn. *Postępy Biochem.* 2011; 57: 172–182.
2. Fathallah-Shaykh S., Cramer M. Uric acid and the kidney. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 999–1008.
3. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 48. DOI:10.1186/1750-1172-2-48; <http://www.OJRD.com/content/2/1/48>.
4. Catel W., Schmidt J. Über familiäre gichtische Diathese in Verbindung mit zerebralen und renalen Symptomen bei einem Kleinkind. *Deutsch. Med. Wchnschr.* 1959; 84: 2145–2147.
5. Lesch M., Nyhan W.L. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am. J. Med.* 1964; 36: 561–570.
6. Seegmiller J.E., Rosenbloom F.M., Kelley W.N. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967; 155: 1682–1684.
7. Kelley W.N., Rosenbloom F.M., Henderson J.F., Seegmiller J.E. A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967; 57: 1735–1739.
8. Page T., Nyhan W.L. The spectrum of HPRT deficiency: an update. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989; 253A: 129–133.
9. Puig J.G., Torres R.J., Mateos F.A., Ramos T.H., Arcas J.M., Buño A.S., O'Neill P. The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families. *Medicine* 2001; 80: 102–112.
10. Jinnah H.A., Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. W: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* McGraw Hill. New York 2000, s. 2537–2570.
11. Jolly D.J., Esty A.C., Bernard H.U., Friedmann T. Isolation of a genomic clone partially encoding human hypoxanthine phosphoribosyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 5038–5041.
12. Official website of the Lesch-Nyhan disease Study Group: <http://www.lesch-nyhan.org> [dostęp: 17.02.2017].
13. Jinnah H.A., De Gregorio L., Harris J.C., Nyhan W.L., O'Neil P. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutation Research* 2000; 463: 309–326.
14. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine deregulates genes involved in early neuronal development. Implication in Lesch-Nyhan pathogenesis. *J. Inher. Metabolic. Dis.* 2015; 38: 1109–1118.
15. Jurecka A., Popowska E., Tylki-Szymańska A., Kubalska J., Ciara E., Krumina Z., Sykut-Cegielska J., Pronicka E. Deficyt fosforybozylotransferazy hipoksantynoguaninowej – kliniczna, biochemiczna oraz molekularna charakterystyka pacjentów. *Przegląd Pediatryczny* 2008; 38: 227–236.
16. Cameron J.S., Moro F., Simmonds H.A. Gout, uric acid and purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.* 1993; 7: 105–118.
17. Ma A., Shroff R., Marks S.D. An unusual case of renal failure: Questions. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 77–78.
18. Ma A., Shroff R., Marks S.D. An unusual case of renal failure: Answers. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 79–80.
19. van Dael C.M., Pierik L.J., Reijngoud D.J., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P., van Spronsen F.J. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency without elevated urinary hypoxanthine excretion. *Mol. Genet. Metab.* 2007; 90: 221–223.
20. Kassimatis T.I., Simmonds H.A., Goudas P.C., Marinaki A.M., Fairbanks L.D., Diamandopoulos A.A. HPRT deficiency as the cause of ESRD in a 24-year-old patient: a very rare presentation of the disorder. *J. Nephrol.* 2005; 18: 447–451.
21. Kłosowska A., Giżewska M., Blachowska E., Batko T., Wierzbza J. Zespół Lesha-Nyhana – opóźnienie rozwoju psychoruchowego o nietypowym przebiegu klinicznym. Trudności diagnostyczne. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2015; 9: 416–421.
22. Torres R.J., Puig J.G. The diagnosis of HPRT deficiency in the 21st century. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27: 564–569.
23. Bell S., Kolobova I., Crapper L., Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories and Therapies. *Mol. Syndromol.* 2016; 7: 302–311.