



Zespół Lowe'a (oczno-mózgowo-nerkowy) – problemy diagnostyczne i lecznicze w warunkach opieki medycznej w Polsce

The oculocerebrorenal syndrome of Lowe – diagnostic and therapeutic problems in Polish health care system

Tomasz Jarmoliński¹, Marcin Zaniew²

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

²Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem, Poznań

STRESZCZENIE

Zespół oczno-mózgowo-nerkowy, opisany po raz pierwszy przez Lowe'a w 1952 roku, jest rzadkim defektem genetycznym (częstość 1 : 500 000), wywołanym mutacją w genie OCRL kodującym enzym 5-fosfatazę 4,5-dwufosfofosfatydyloinozytolu. Jest on zlokalizowany na chromosomie X (Xq25-26), a choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z płcią. Typowymi objawami są: wrodzona zaćma, upośledzenie rozwoju umysłowego i tubulopatia proksymalna (wtórny zespół Fanconiego bez glukozurii) z wolno postępującym upośledzeniem czynności nerek, aż do schyłkowej ich niewydolności w 2–4 dekadzie życia. Inne objawy to: zaburzenia wzrastania, jaskra, woloocze, hipotonia mięśniowa, opóźnienie rozwoju motorycznego, dziwne zachowania (napady agresji i złości, ruchy mimowolne), wentrykulomegalia, przykurcze, artropatie, osteopenia, wnetrostwo, dysplazja zębów, torbiele skórne i skaza krwotoczna. Rozpoznanie wstępne można postawić na podstawie obrazu klinicznego z typową sekwencją pojawiania się objawów, z których początkowymi są zaćma, hipotonia z brakiem odruchów głębokich i białkomocz cewkowy. Potwierdzenie diagnozy stanowi badanie genetyczne, w którym stwierdza się jeden z ponad 200 znanych wariantów genu OCRL lub mutację de novo. Przedstawiono przypadek 2-letniego chłopca z obrazem klinicznym zespołu Lowe'a (wrodzona zaćma, hipotonia, opóźnienie rozwoju psychofizycznego i tubulopatia), diagnozowanego i leczonego w wielu ośrodkach. Po przekazaniu chorego pod opiekę powiatowego oddziału pediatrycznego w Międzyrzeczu rozpoznanie potwierdzono badaniem genetycznym, w którym wykazano hemizygotyczną punktową mutację w eksonie 13 OCRL (c.1351G > A); badanie wykonano dzięki uprzejmości prof. Michaela Ludwiga w Laboratorium Biologii Molekularnej Uniwersytetu w Bonn. Zwrócono uwagę na celowość wczesnego zgłaszania chorych z podejrzeniem zespołu Lowe'a do krajowego rejestru POLtube, co ułatwia dostęp do diagnostyki molekularnej.

SŁOWA KLUCZOWE

zespół oczno-mózgowo-nerkowy, zaćma wrodzona, opóźnienie rozwoju, tubulopatia proksymalna, hipofosfatemia, hiperkalciuria

Received: 21.02.2017

Revised: 22.02.2017

Accepted: 21.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Dr n. med. Tomasz Jarmoliński, Szpital Międzyrzecki Sp. z o.o., ul. Konstytucji 3 Maja 35, 66–300 Międzyrzecz, tel. +48 95 742 82 09, e-mail: tjarmo@wp.pl

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



ABSTRACT

The oculocerebrorenal syndrome described by C.U. Lowe in 1952 is a rare genetic defect (prevalence 1:500 000) caused by mutation of the OCRL gene which encodes phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase. Its location on chromosome X (Xq25-26) leads to an X-linked recessive mode of inheritance. A typical clinical triad characterizing the disease consists of congenital cataract, mental retardation and proximal tubulopathy (secondary Fanconi syndrome without glycosuria) with slow progression to end stage kidney disease in the 2nd–4th decade. There are many other symptoms reported like: growth retardation, glaucoma, buphtalmos, muscle hypotonia, neuromotor retardation, behavioral abnormalities (aggression, temper tantrums, repetitive purposeless movements), ventriculomegaly, contractures, arthropathy, osteopenia, cryptorchidism, dental anomalies, skin cysts and bleeding disorders. Preliminary diagnosis may be based on the clinical picture with a typical sequence of symptoms starting from cataracts, hypotonia with a lack of deep tendon reflexes and tubular proteinuria. Final identification of the disease is confirmed by molecular testing with one out of more than 200 known mutations (or de novo variant) found. Here we reported a 2-year-old boy with the clinical picture of Lowe syndrome (congenital cataract, hypotonia, psychomotor development retardation and tubulopathy), examined and treated in many medical centers. The final diagnosis was confirmed by genetic testing planned in the regional hospital in Międzyrzecz and performed by prof. Michael Ludwig from the Laboratory of Molecular Biology at University of Bonn, Germany. A single hemizygous deviation in exon 13 (c.1351G > A) was found. Attention was paid to the purpose of early notification of such patients to the national registry POLtube which facilitates molecular diagnosis.

KEY WORDS

oculocerebrorenal syndrome, congenital cataract, developmental delay, proximal tubulopathy, hypophosphatemia, hypercalciuria

WSTĘP

Zespół oczno-mózgowo-nerkowy został po raz pierwszy opisany przez pediatrę z Bostonu Charlesa Uptona Lowe'a w 1952 roku [1]. Klasyczna postać składała się z wrodzonej zaćmy, ciężkiego upośledzenia umysłowego i tubulopatii z wolno postępującą niewydolnością nerek [2]. Choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z płcią. W 1992 r. Attre i wsp. opisali gen OCRL, którego mutacje stwierdzono u chorych z zespołem Lowe'a (Ls – *Lowe syndrome*). Jego produktem jest białko enzymatyczne 5-fosfataza 4,5-dwufosfo-fosfatydyloinozytolu, zidentyfikowane wewnątrzkomórkowo w aparacie Golgiego i odpowiadające za polimeryzację aktyny [3,4]. Gen OCRL jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu X w locus Xq25-26 i składa się z 24 eksonów [5]. Dotychczas poznano ponad 200 mutacji, u 10–20% chorych nie stwierdza się znanych wariantów genu.

Ls jest chorobą bardzo rzadką, której rozpowszechnienie, według rejestrów z USA i Włoch, określa się na 1 : 500 000 [6]. Poza typową triadą objawów, u chorych opisano wiele innych nieprawidłowości, zarówno w narządzie wzroku, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i nerkach, jak i innych układach. Obok zaćmy, która jest zwykle wrodzona, z wiekiem rozwijają się jaskra z powiększeniem rozmiarów gałki ocznej,

tw. wolooczem (*buphtalmos*), i bliźnowacenie rogówki. Wśród objawów neurologicznych, jeszcze przed ujawnieniem się deficytu intelektualnego, widoczna jest hipotonia mięśniowa z brakiem odruchów głębokich oraz opóźnienie rozwoju motorycznego, zaburzenia behawioralne (agresja, upór, napady złości, powtarzalne bezcelowe ruchy różnych części ciała) i niekiedy także napady drgawkowe. W badaniach obrazowych OUN, tj. USG i tomografii komputerowej, stwierdza się powiększenie komór (wentrykulomegalię) oraz torbiele i hiperdensyjne zmiany w istocie białej w obrazach T2-zależnych w jądrowym rezonansie magnetycznym. Tubulopatia wynika z defektu cewki bliższej i ma charakter niepełnego wtórnego zespołu Fanconiego (białkomocz cewkowy, fosfaturia, aminoacyduria, kwasica hiperchloremiczna, bez glukozurii) z towarzyszącą hiperkalciurią i postępującym upośledzeniem czynności nerek aż do schyłkowej ich niewydolności w 2–4 dekadzie życia. Wśród innych objawów pojawiających się w różnym wieku u chorych z Ls, obserwuje się zmiany wtórne w narządzie ruchu (przykurcze, osteoporoza, skolioza), niezależne od wydolności nerek i zmian kostnych opóźnienie wzrastania, dysplazję zębów, skazę krwotoczną o charakterze trombocytopatii, wnetrostwo oraz torbiele skórne. Zaćma i obniżone napięcie mięśniowe występują zwykle tuż po urodzeniu, a kolejne objawy pojawiają się w typowej sekwencji czasowej (tab. I).



Tabela I. Objawy kliniczne i powikłania zespołu Lowe'a w zależności od wieku [za 7]
Table I. Clinical signs and complications of Lowe's syndrome depending on age [acc. to 7]

Wiek	Obraz kliniczny
Okres prenatalny	zaćma, podwyższone stężenie AFP w surowicy matki
Noworodek	zaćma, hipotonia mięśniowa, brak odruchów ścięgnistych, podwyższona aktywność CPK i LDH w surowicy, białkomocz cewkowy
1–3 miesiące	zespół Fanconiego (bez glukozurii)
Okres niemowlęcy	jaskra, opóźnienie wzrastania, opóźniony rozwój psychoruchowy
Dzieciństwo	zaburzenia zachowania, bliznowacenie rogówki, włóknienie śródmiaższu nerek, stwardnienie kłębuszków nerkowych
Okres dojrzewania	skolioza
Dorosłość	artropatia, schyłkowa niewydolność nerek
Bez względu na wiek	drgawki, skaza krwotoczna

AFP – alfa-fetoproteina, CPK – kinaza fosfokreatynowa, LDH – dehydrogenaza mleczanowa

W Polsce prowadzony jest Rejestr Uwarunkowanych Genetycznie Tubulopatii POLtube, w którym znajduje się również 27 krajowych pacjentów z Ls, mimo to brakuje w naszym piśmiennictwie pediatrycznym opisów klinicznych takich chorych [8,9]. Nie ustalono dotychczas organizacyjnych i medycznych standardów postępowania w tych rzadkich przypadkach, co powoduje problemy diagnostyczne i lecznicze. Ich ilustrację może stanowić przedstawiona historia pacjenta, leczonego ostatecznie pod opieką prowincjonalnego ośrodka pediatrycznego.

OPIS PRZYPADKU

Dwuletni chłopiec (O.S., nr księgi głównej 6153/2016) z podejrzeniem Ls został skierowany na oddział dziecięcy szpitala powiatowego z prywatnego gabinetu nefrologicznego, do którego zgłosił się z powodu braku skoordynowanej opieki w akademickim ośrodku specjalistycznym. Ze względu na limity i brak miejsc, rodzice mieli kłopoty z umawianiem kontrolnych wizyt i badań, a z rozmów z lekarzami wynioskowali, że nie można w Polsce wykonać diagnostyki genetycznej Ls.

Pacjent był pierwszym dzieckiem młodych, zdrowych rodziców mieszkających na wsi, brat matki zmarł w okresie noworodkowym z nieustalonej przyczyny, cierpiał na wrodzoną zaćmę. Chory pochodził z pierwszej ciąży powikłanej zakażeniem układu moczowego oraz w ostatnich tygodniach wielowodziem, urodził się o czasie, drogą cięcia cesarskiego, w stanie średnim (5–7–7–8 punktów w skali Apgar), z masą ciała 3630 g. Poród odbył się w szpitalu rejonowym. Po porodzie noworodek był mało aktywny, w badaniu przedmiotowym stwierdzono hipotonię mięśniową ze słabym odruchem ssania, dysmorfie (mała trójkątna twarz, „migdałowaty” kształt szpar powiekowych, nieproporcjonalnie duża mózgowczonek ze skróceniem wymiaru dwuciemieniowego, duże uszy, krótkie wędzidełko języka), „zmiany na tęczęwce oka prawego” oraz obustronne wnetrostwo. W pierwszych dobach obserwowano hipoglikemię oraz hiperbilirubinemię. W trzecim dniu życia został przekazany w celu dalszej diagnostyki do uniwersyteckiej kliniki neonatologicznej. Przez następne 2 lata chłopiec był leczony w pięciu ośrodkach klinicznych, z których każdy był oddalony powyżej 100 km od miejsca zamieszkania (rodzina nie posiada samochodu). Dane na temat pojawiających się objawów klinicznych i postępowania przedstawiono w tabeli (tab. II).

W wieku 4 miesięcy chory zgłosił się do najbliższego miejsca zamieszkania poradni nefrologicznej, skąd ze względu na głęboką niedokrwistość (Hb – 6,2g/dl, Ht – 20%) został skierowany do rejonowego oddziału dziecięcego w celu przetoczenia preparatu krwi. Po transfuzji koncentratu krwinek czerwonych wystąpiły objawy sugerujące posocznicę i pacjenta przekazano do kliniki pediatrycznej o profilu metabolicznym. W wieku 8 miesięcy podczas gorączki doszło do odwodnienia i ostrego uszkodzenia nerek (AKI) w mechanizmie przednerkowym (kreatynina 0,91 mg/dl, mocznik 159 mg/dl), chłopiec trafił wówczas na kolejny oddział nefrologii dziecięcej, pod którego nieregularną opieką pozostawał przez 19 miesięcy (tab. II). W wieku 2 lat przebył tam ostatnią kontrolę metaboliczną, której wyniki przedstawiono w tabeli (tab. III). W wieku 27 miesięcy chłopiec zgłosił się do międzyrzeckiego ośrodka, w którym przy oddziale pediatrii działa poradnia nefrologiczna dla dzieci. W badaniu przedmiotowym, poza cechami dysmorfii i wodogłowia, stwierdzono znaczny niedobór wzrostu i masy ciała (odpowiednio 71 cm i 6,360 kg; obie wartości znacznie poniżej 3 centyla), hipotonię mięśniową z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego (wiek rozwojowy ok. 4 miesiące) oraz duże ilości twardych mas kałowych, wyczuwalnych przez powłoki brzuszne (ryc. 1). Zwracały uwagę obniżony nastrój dziecka oraz częste napady złości.



Tabela II. Przebieg diagnostyki i leczenia chorego O.S. w różnych ośrodkach specjalistycznych
Table II. Patient's O.S. history of diagnostic procedures and treatment in different specialist centres

Ośrodek	Obraz kliniczny	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	Rozpoznanie	Postępowanie
Klinika neonatologiczna I	dysmorfia głowy, hipotonia mięśniowa, wnetrostwo, obustronna zaćma jądrowo-korowa, wentrykulomegalia z torbielami podwyżsiołkowymi w USG głowy, zaburzenia odżywiania	niedokrwistość	podejrzanie wrodzonego zakażenia, choroby metabolicznej lub zespołu Willego-Pradera (W-PS)	wykluczenie zakażenia TORCH, większości chorób metabolicznych, aberracji chromosomalnej i W-PS; przetoczenie krwi, rehabilitacja i stymulacja odruchu ssania
Klinika neonatologiczna II	j.w. + wentrykulomegalia, torbiele i hipoplazja ciała modzelowatego w NMR głowy	niedokrwistość, hipofosfatemia, białkomocz, aminoacyduria, hiperfosfaturia, hiperkalciuria,	wada OUN, zaćma wrodzona, (po konsultacji genetycznej, metabolicznej, neurologicznej i nefrologicznej wysunięto podejrzenie Ls lub choroby peroksyosomalnej)	wykluczenie pozostałych zakażeń wrodzonych i zespołu Zellwegera, operacja zaćmy, przetoczenie krwi, leczenie żywieniowe, skierowanie do poradni specjalistycznych
Klinika nefrologiczna I	j.w. + drobne zwapnienia w obrębie piramid nerkowych w USG	niedokrwistość, białkomocz cewkowo-kłębuszkowy, aminoacyduria	Ls (badanie genetyczne odroczone ze względu na przetoczenia krwi)	erytropoetyna, suplementacja witaminy D i Fe, skierowanie do poradni nefrologicznej
Klinika pediatryczno-metaboliczna	j.w. + gorączka o niestalonej etiologii	niedokrwistość, hipokaliemia, wyrównana kwasica metaboliczna	podejrzanie Ls	wykluczono zakażenie
Klinika nefrologiczna II (5 hospitalizacji)	j.w. + jeden epizod AKI w przebiegu odwodnienia, nefrokalcynozą, narastające cechy niedożywienia, zaparcia	niedokrwistość, białkomocz, hiperfosfaturia, hiperkalciuria, hipermagnezuria, hiperurikozuria, hipofosfatemia, hipokaliemia	tubulopatia, podejrzenie Ls	wielokrotnie dobowe zbiórki moczu metodą cewnikowania, suplementacja żelaza i potasu, hydrochlorotiazyd 0,25mg/kg m.c., leczenie zaparc

Tabela III. Wyniki badań dodatkowych chorego O.S. w wieku 2 lat i 3 miesiące później przy przyjęciu do szpitala w Międzyrzeczu
Table III. Laboratory tests and abdominal US of patient O.S. at 2 years of age and three months later on admission to regional hospital in Międzyrzecz

Badania, parametry, jednostki	W wieku 2 lat		W wieku 2 lat i 3 miesięcy
	1	2	3
Morfologia krwi:			
Hb (g/dl)		10,7	10,7
Ht (%)		33,2	33,7
Er (T/l)		5,29	5,21
L (G/l)		8,49	8,2
płytki krwi (G/l)		252	209
MCV (fl)		62,8	64,7
MCH (pg)		20,2	20,5
MCHC (g/dl)		32,2	31,8
RDW (%)		20,1	21,9
Badania biochemiczne krwi:			
Na (mmol/l)		133	137
K (mmol/l)		3,6	2,7
P (mmol/l)		0,80	0,68
Mg (mmol/l)		1,17	1,05
Fe (µg/dl)		99	65
kreatynina (mg/dl)		0,20	0,20
25(OH)D ₃		17,99	15,0
PTH (pg/ml)		-	29,07
Gazometria krwi włośniczkowej:			
pH		7,42	7,38
pCO ₂ (mmHg)		20,2	29,1
HCO ₃ (mmol/l)		13,0	16,3
BE (mmol/l)		(-8,9)	(-8,0)
pO ₂ (mmHg)		94,6	90,4



1	2	3
Badanie ogólne moczu:		
c.wt.(g/l)	1005	1010
pH	8,0	8,0
białko	obecne	75 mg/dl
cukier	ujemny	ujemny
ketony	5,2 mg/dl	ujemne
Er (w p.w.)	0–1	norma
L (w p.w.)	1–3	norma
Wydalenie w moczu:		
	w dobowej zbiorce (mg/kg m.c./24 h)	wskaźniki w porannej porcji moczu (oznaczenia w mg/dl)
Ca	15,1–16,6	Ca/Cr – 0,82–5,44
kwas moczowy	18,5–21,5	KM/Cr – 1,23–3,01
P	24,4–24,8	P/Cr – 2,62–4,61
Mg	8,8–9,2	Mg/Cr – 0,34–1,31
USG brzucha	nerka prawa 5,5 cm; lewa 5,1 cm; nefrokalcynoz I ^o	nerka prawa 6,4; lewa 6,3 cm; nefrokalcynoz II ^o



Ryc. 1. Chory O.S. w wieku 27 miesięcy.
Fig. 1. Patient O.S. at 27 months of age.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkalciurię, hiperurikozurię, hiperfosfaturię, białkomocz oraz hipokaliemię, hipofosfatemię, wyrównaną kwasicę metaboliczną i niedobór witaminy D₃ (tab. III). W trakcie pobytu na oddziale podjęto hiperalimentację doustną (preparat *Infatrini Peptisorb*; *Nutricia*®) oraz intensywne leczenie zaporę (wlewy doodbytnicze z preparatu fosforanowego, makrogol 3350 doustnie, probiotyk z prebiotykiem – preparat *Laximed*; *Sequoia*®). Odstawiono hydrochlorotiazyd, zwiększono dawki doustnego preparatu potasu z 1,3 do 2,0 mEq/kg m.c./dobę i witaminy D₃ z 400 j./dobę do 2000 j./dobę, rozpoczęto też leczenie kwasicy doustnym roztworem 8,4% NaHCO₃ w dawce 1 mEq/kg m.c./dobę i suplementację fosforanów mieszanką fosforanową (fosforan sodowy dwuzasadowy 72,5 g + fosforan sodowy jednosasadowy 9,1 g + woda destylowana do 500 ml; dawka 3 x 5 ml, odpowiadająca 0,75 g fosforanów/dobę). Pacjenta zgłoszono do Rejestru POLtube i po uzgodnieniu z prof. Michaeliem Ludwigiem z Laboratorium Biologii Molekularnej Life & Brain Center Uniwersytetu w Bonn przesłano pocztą materiał do ba-

dań genetycznych (5 ml krwi pobranej na EDTA). Po miesiącu uzyskano wynik sekwencjonowania genu OCRL, w którym stwierdzono hemizygotyczną punktową mutację w eksonie 13 (c.1351G > A), skutkującą zmianą jednego aminokwasu w cząsteczce enzymu (p.Asp471Asn). Podobną mutację opisywano już uprzednio u chorego z Ls, co potwierdziło wstępne rozpoznanie.

Podczas sześciu miesięcy leczenia ambulatoryjnego uzyskano przyrost masy ciała o 0,76 kg, złagodzenie zaporę oraz częściową korektę hipofosfatemii, hipokaliemii i kwasicy. Po badaniach kontrolnych zwiększono dawki preparatu potasu, wodorowęglanów i fosforanów. Poprawiło się napięcie mięśniowe i tempo rozwoju psychoruchowego, chłopiec zaczął też mówić pojedyncze wyrazy. Rodzice dziecka pozostawali przez ten czas w stałym kontakcie telefonicznym z jednym z dwóch lekarzy leczących, a kontrolne wizyty w poradni odbywały się z pominięciem kolejki. Przeprowadzono rozmowę z lekarzem rodzinnym pacjenta, uzyskując z jego strony wsparcie w bieżącym nadzorze nad rozwojem i postępami terapii.

OMÓWIENIE

Ls należy do bardzo rzadkich schorzeń genetycznych, w których postępowanie diagnostyczne i lecznicze stanowią wyzwanie zdające się wykraczać poza standardowe możliwości polskiego systemu opieki zdrowotnej. Losy pacjenta przekazywanego pomiędzy wieloma specjalistycznymi placówkami szpitalnymi bez pewnego rozpoznania i kierowanego do licznych poradni, bardzo odległych od miejsca zamieszkania i z długim okresem oczekiwania na przyjęcie, obrazują ułomności tego systemu, wynikające przede wszystkim z braku ustalonych standardów oraz koordynacji.

Obraz kliniczny choroby, w którym od początku dominowały nieprawidłowości ze strony narządu wzroku



oraz OUN, już w drugim miesiącu życia pacjenta nasunął Ls jako możliwe rozpoznanie w diagnostyce różnicowej. Szczególnie charakterystycznym i swoistym dla niewielu zespołów chorobowych objawem jest wrodzona zaćma. Występuje ona z częstością ok. 1 : 2500 urodzeń i może być izolowanym defektem uwarunkowanym genetycznie (25% przypadków, dziedziczenie autosomalne dominujące) lub też towarzyszyć aberracjom chromosomalnym (trisomia 13, 18 i 21, zespół Turnera), wrodzonym zakażeniom (TORCH) i chorobom metabolicznym (galaktozemia, choroba Wilsona, niedoczynność przytarczyc, cukrzyca, hipoglikemia, choroba Refsuma, Ls) [10]. W różnicowaniu wielu z tych schorzeń kluczowe znaczenie ma badanie genetyczne, które powinno potwierdzić rozpoznanie w najszybszym możliwym terminie. Jest to istotne zarówno z punktu widzenia racjonalnego planowania terapii, rokowania, jak i poradnictwa rodzinnego (rodzice zwykle chcą znać swoje szanse na posiadanie zdrowego potomstwa i mają do tego prawo). Wiele z koniecznych badań genetycznych nie jest refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co pomimo ich potencjalnej dostępności utrudnia i opóźnia diagnostykę. W przypadku tubulopatii pomoc w zakresie rozpoznawania zapewniają ośrodki genetyki współpracujące z Rejestrem POLtube [9]. Warto wspomnieć, iż wśród 106 zgłoszonych z całego świata chorych z LS i jego odmianą – chorobą Denta typu 2 – pacjenci z Polski stanowią najliczniejszą grupę [8,11]. Tak jak w większości wrodzonych defektów enzymatycznych, postępowanie w Ls może być tylko objawowe, nakierowane na złagodzenie objawów. Ma ono jednak istotne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom i wymaga z jednej strony dokładnej znajomości etiopatogenezy korygowanych zaburzeń, z drugiej zaś bardzo ścisłego nadzoru lekarza leczącego i dostępności do badań. Warunki takie zapewniają w niektórych krajach centra chorób rzadkich czy specjalistyczne placówki zajmujące się wybranymi jednostkami chorobowymi. W Polsce brakuje takich ośrodków, a rolę koordynatora leczenia pełni najczęściej pediatra z oddziału w pobliżu miejsca zamieszkania pacjenta. U przedstawionego chorego leczenie hiperkalciurii hydrochlorotiazylem okazało się nieskuteczne i dodatkowo zwiększało typową dla Ls hipokaliemię. Znaczne obniżenie stężenia potasu w surowicy przyczyniło się do nasilenia zaparć, które w pewnym momencie stały się najbardziej dojmującą dolegliwością dla pacjenta i rodziny. Pominięcie postępowania żywieniowego, wyrównywania kwasicy oraz suplementacji witaminy D pod kontrolą jej stężenia we krwi mogło mieć związek z niezadowalającym efektem leczenia, szczególnie w odniesieniu do procesów związanych ze wzrastaniem i rozwojem psychomotorycznym. W Ls, podobnie jak w innych determinowanych genetycznie zaburzeniach tych procesów, należy skutecznie dążyć do wykorzystania pełnego potencjału rozwojowego

dziecka, co jest możliwe tylko w warunkach precyzyjnego rozpoznania i optymalnego postępowania leczniczego.

W polskim systemie opieki zdrowotnej, w którym przesłanki ekonomiczne często są traktowane na równi lub jako ważniejsze od medycznych, a pediatrzy stanowią jedną z najbardziej obciążonych pracą grup pracowników, skoordynowane leczenie dzieci z rzadkimi, genetycznie uwarunkowanymi chorobami, takimi jak Ls, jest bardzo trudne. Wymaga od zespołu lekarskiego ponadnormatywnego wysiłku, przełamania barier ekonomicznych i organizacyjnych oraz wielokierunkowej współpracy z innymi specjalistami. Należy jednak podkreślić, iż również w tych przypadkach możliwe jest osiągnięcie sukcesu rozumianego jako zapewnienie choremu dostępu do zgodnego ze standardami, opartymi na najnowszych osiągnięciach nauki i obiektywnym rachunku korzyści i kosztów, postępowania diagnostycznego oraz leczniczego. Tworzenie rejestrów rzadkich chorób i centrów diagnostyczno-leczniczych dedykowanych tym pacjentom, szkolenie lekarzy i budowanie struktury organizacyjnej opieki „zogniskowanej na chorym” (*patient-oriented care*) to wyzwania, przed którymi staje polska pediatria, a wraz z nią nefrologia dziecięca na początku XXI wieku.

WNIOSKI

1. Ls jest bardzo rzadką, genetycznie uwarunkowaną wieloukładową chorobą o bogatej symptomatologii, dla której najbardziej typowa jest triada objawów w postaci wrodzonej zaćmy, opóźnienia rozwoju oraz tubulopatii. Zaćma zwykle podlega leczeniu operacyjnemu we wczesnym okresie niemowlęcym, natomiast zaburzenia wynikające z nieprawidłowej funkcji cewki proksymalnej wymagają stałego postępowania objawowego: korekty kwasicy, suplementacji fosforanów, potasu i witaminy D.
2. W celu gromadzenia danych na temat obrazu klinicznego, skuteczności terapii i genetyki Ls konieczne jest zgłaszanie chorych do Rejestru POLtube. Ułatwia to korzystanie z konsultacji oraz diagnostyki molekularnej w ośrodkach zagranicznych.
3. Skoordynowana opieka nad chorymi z Ls i innymi podobnymi chorobami w warunkach systemu opieki zdrowotnej w Polsce jest bardzo trudna i wymaga wielu działań organizacyjnych i nakładów finansowych.

Autorzy dziękują dr. hab. med. Przemysławowi Sikorze za cenne wskazówki kliniczne oraz prof. Michaelowi Ludwigowi za wykonanie badania genetycznego.



PIŚMIENNICTWO

1. Lowe C.U., Terrey M., Mac Lachlan E.A. Organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation. A clinical entity. *Am. J. Dis. Child.* 1952; 83: 164–184.
2. Böckenhauer D., Böckenkamp A., van't Hoff W., Levchenko E., Kist-van Holthe J.E., Tasic V., Ludwig M. Renal phenotype in Lowe syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1430–1436.
3. Attre O., Olivos I.M., Okabe I., Bailey L.C., Nelson D.L., Lewis R.A., McInnes R.R., Nussbaum R.L. The Lowe's oculocerebrorenal syndrome gene encodes a protein highly homologous to inositol polyphosphate-5-phosphatase. *Nature* 1992; 358: 239–242.
4. Suruda C., Tsuji S., Yamanouchi S., Kimata T., Huan N.T., Kurosawa H., Hirayama Y., Tsukaguchi H., Saito A., Kaneko K. Decreased urinary excretion of the ectodomain form of megalin (A-megalin) in children with OCRL gene mutations. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32: 621–625.
5. Nussbaum R.L., Orrison B.M., Janne P.A., Charnas L., Chinault A.C. Physical mapping and genomic structure of the Lowe syndrome gene OCRL1. *Hum. Genet.* 1997; 99: 145–150.
6. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2006; 1: 16; doi: 10.1186/1750-1172-1-16.
7. Böckenkamp A., Ludwig M. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 2201–2212.
8. Zaniew M., Böckenkamp A., Kolbuc M. i wsp. Long term renal outcome in children with OCRL mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; doi: 10.1093/ndt/gfw 50.
9. <http://ptnfd.org/poltube/> [dostęp: 20.02.2017].
10. Mansoor N., Mansoor T., Ahmed M. Eye pathologies in neonates. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9: 1832–1838.
11. Recker F., Zaniew M., Böckenhauer D., Moczulska A., Rogowska-Kalisz A., Laube G., Said-Conti V., Kasap-Demir B., Niemirska A., Litwin M., Siteń G., Chrzanowska K.H., Krajewska-Walasek M., Sethi S.K., Tasic V., Anglani F., Addis M., Wasilewska A., Szczepańska M., Pawlaczyk K., Sikora P., Ludwig M. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 931–943.