

Zaburzenia mineralizacji kośćca jako ważne powikłanie w przebiegu zespołu Lowe'a

Disorders of skeletal mineralization as an important complication in the course of the Lowe syndrome

Izabela Michalus, Katarzyna Dziedzic, Paulina Bartosik, Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, I Katedra Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Department of Propedeutics Pediatrics and Bone Metabolic Diseases, I Faculty of Pediatrics of Lodz, Medical University of Lodz, Poland

Słowa kluczowe

zespół oczno-mózgowo-nerkowy, zespół Lowe'a, osteoporoza, złamania patologiczne

Key words

zespół oczno-mózgowo-nerkowy, zespół Lowe'a, osteoporoza, złamania patologiczne

Streszczenie

Zespół oczno-mózgowo-nerkowy, inaczej zwany zespołem Lowe'a (Oculocerebrorenal syndrome of Lowe, OCRL, LS) jest rzadkim defektem genetycznym wywołanym mutacją w genie OCRL kodującym enzym 5-fosfatazę 4,5-dwufosfo-fosfatydyloinozytolu. Gen jest zlokalizowany na chromosomie X (Xq25-26). Choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z płcią. Aktualnie w piśmiennictwie pediatrycznym niewiele jest publikacji dotyczących przebiegu klinicznego tej choroby. Wielu pacjentów rozwija wyniszczającą artropatię oraz osteoporozę, mogącą prowadzić również do złamań kompresyjnych kręgow. Monitorowanie gęstości mineralnej kości powinno być standardem w zapobieganiu złamaniom patologicznym, a tym samym zmniejszeniu ryzyka pogorszenia sprawności i jakości życia. Autorzy pracy zwracają szczególną uwagę na wystąpienie zaburzeń mineralizacji kości w tej grupie pacjentów. Przedstawienie przypadków dwojga dzieci z zespołem oczno-mózgowo-nerkowym, z cechami klinicznymi, radiologicznymi i laboratoryjnymi zespołu ma za zadanie zwrócić uwagę na trudności diagnostyczne i terapeutyczne związane z leczeniem osteoporozy w przebiegu zespołu Lowe'a, podkreślając zarówno konieczność wczesnego rozpoznania, jak i konieczność przewlekłego leczenia oraz opieki wielospecjalistycznej.

Abstract

Oculocerebrorenal Syndrome, known as Lowe syndrome (OCRL), is a rare genetic disorder caused by mutation in OCRL gene encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase. The gene is located on the X chromosome (Xq25-26) what is the cause of X-linked recessive inheritance of the syndrome. According to the paediatric literature, only few studies refer to the clinical course of the disease. Many of the patients develop progressing arthropathy and osteoporosis which may lead to compression fractures of vertebrae. Monitoring bone density should be a standard in prevention of pathological fractures followed by the decline of the functionality and the quality of life. The authors of this work want to pay special attention to the prevalence of bone mineralization disorders in this group of patients. We want to place the emphasis on the diagnostic and therapeutic difficulties of osteoporosis treatment in Lowe syndrome by presenting two cases with clinical, radiological and laboratory features of oculocerebrorenal syndrome. We stress not only the importance of the early diagnosis of osteoporosis, but also necessity of the chronic therapy and the multispecialty care of Lowe syndrome patients.

Endokrynol. Ped. 2018.17.4.65:257-263.

© Copyright by PTEIDD 2018

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.4.65:257-263.

© Copyright by PTEIDD 2018

Wstęp

Zespół oczno-mózgowo-nerkowy, inaczej zwany zespołem Lowe'a (Oculocerebrorenal syndrome of Lowe – OCRL, LS) jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, wywołaną mutacją w genie OCRL kodującym enzym 5-fosfatazę 4,5-dwufosfo-fosfatydyloinozytolu. Gen OCRL jest zlokalizowany na chromosomie X (Xq25-26), choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z płcią [1,2]. Częstość występowania na podstawie piśmiennictwa szacuje się na 1 : 500 000. Zespół ten został opisany po raz pierwszy przez Charlesa Uptona Lowe'a w 1952 roku [3], nadal stanowi problem diagnostyczny i sprawia trudności terapeutyczne. Brak jest dokładnych danych dotyczących liczby osób chorujących w Polsce, niewiele jest publikacji opisujących przebieg choroby i stosowane leczenie. Według rejestrów chorób rzadkich (w tym POLtube) szacuje się, iż liczba pacjentów z zespołem Lowe'a w Polsce w 2014 r. wynosiła 13, z czego u 12 pacjentów potwierdzono chorobę badaniami genetycznymi [4].

Zespół Lowe'a to choroba zwykle rozpoznawana w okresie noworodkowym lub niemowlęcym. Zazwyczaj pierwsze objawy sugerujące rozpoznanie i konieczność dalszej diagnostyki to zaćma wrodzona oraz hipotonia mięśniowa [5]. Do obrazu zespołu Lowe'a należą nieprawidłowości dotyczące oczu, nerek, zaburzenia neurologiczne (ruchy mimowolne, padaczka, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, deficyty intelektualne), hipotonia mięśniowa, postnatalne opóźnienie wzrostu, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia zachowania (m.in. napady agresji, upór), dysmorfia twarzy (wydatne guzy czołowe, głęboko osadzone oczy, puciołowate policzki), wnetrostwo, dysplazja zębów, torbiele skórne [1,6,7,8]. Wielu pacjentów rozwija wyniszczającą artropatię oraz osteoporozę, mogącą prowadzić do złamań kompresyjnych kręgow.

Leczenie jest objawowe, a długość życia rzadko przekracza 40 lat [7]. Zazwyczaj podejrzenie LS wysuwa się na podstawie obrazu klinicznego z występującymi po sobie zaćmą, hipotonią mięśniową z brakiem odruchów głębokich, białkomoczem cewkowym. Rozpoznanie wstępne potwierdza badanie genetyczne, w którym stwierdza się mutację genu OCRL [7,8]. Według stanowiska International Society for Clinical Densitometry (ISCD) rozpoznanie osteoporozy w wieku rozwojowym opiera się na podstawie kryterium densytometrycznego, w którym wartość Z-score wynosi $\leq -2,0$ w odnie-

sieniu do płci, wieku kalendarzowego lub rozmiarów ciała oraz współistniejących istotnych złamań w wywiadzie klinicznym (obecność kompresyjnego złamania przynajmniej 1 kręgu lub ≥ 2 złamań kości długich do 10 roku życia lub ≥ 3 złamań kości długich do 19 roku życia) [9–11].

Cel pracy

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na ciężkie powikłania ze strony układu kostnego u pacjentów z zespołem Lowe'a. W pracy przedstawiono dwoje dzieci z zespołem oczno-mózgowo-nerkowym, z cechami klinicznymi, radiologicznymi i laboratoryjnymi tego zespołu. Zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia osteoporozy z patologicznymi złamaniami kości długich i/lub kręgow.

Opis przypadku

Pacjent 1

16-letni chłopiec z zespołem Lowe'a został przyjęty do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości celem wykonania badań oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową.

Z wywiadu i dokumentacji medycznej wiadomo, iż chłopiec urodził się z CII, P II, w 41 hbd, z masą ciała 3700 g, oceniony został w skali Apgar na 10 punktów. U chłopca od okresu noworodkowego obserwowano obniżone napięcie mięśniowe, brak prawidłowych postępów rozwoju psychomotorycznego, wobec czego skierowano dziecko do poradni rehabilitacyjnej. W 3 miesiącu życia, z powodu rozpoznanej zaćmy wrodzonej obustronnej oraz jaskry, pacjent przeżył zabieg operacyjny lentektomii z wrektomią oka prawego i lewego oraz cyklofotokoagujacę obu oczu. Ponadto w 5 miesiącu życia pacjent był hospitalizowany z rozpoznaniem zaćmy wrodzonej obustronnej i dysmorfii (długi tułów, nieprawidłowe rozłożenie tkanki tłuszczowej, jądra wędrujące). Stwierdzono wówczas niewielkie podwyższenie aminotransaminaz i niespecyficzne zmiany w GCMS moczu. W 8 m.ż. chłopczyk był hospitalizowany w klinice chorób metabolicznych. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych stwierdzono kalciurię (0,25 mmol/kgmc/dobę), obniżony wskaźnik resorpcji zwrotnej fosforanów (TRP wynosiło wówczas 81,4%) oraz podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy (574 U/l). W 15 roku życia chłopiec był hospitalizowany w oddziale pediatrii i nefrologii, gdzie rozpoznano białkomocz

w przebiegu zespołu Fanconiego, moczenie nocne i dzienne pierwotne oraz hipercholesterolemię. 2 miesiące później u pacjenta stwierdzono złamanie spiralne trzonu uda prawego (po upadku z wysokości własnego ciała). Następnie w wieku 15,5 lat stwierdzono kolejne złamanie – przynasady dalszej kości piszczelowej lewej. Obecnie dziecko znajduje się pod opieką licznych poradni specjalistycznych: chorób metabolicznych, neurologicznej (z powodu padaczki, osłabienia siły i napięcia mięśniowego), okulistycznej (zaćma wrodzona obuoczną, jaskra wrodzona), endokrynologicznej (niedoczynność tarczycy), rehabilitacyjnej (wady układu ruchu), nefrologicznej (białkomocz, w przebiegu zespołu Fanconiego), ortopedycznej (kifoza kręgosłupa zaopatrzona gorsetem). Z powodu występowania złamań kości długich pacjent został skierowany do diagnostyki mineralizacji kośćca.

W chwili przyjęcia do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości w badaniu przedmiotowym uwagę zwracały: niedobór masy (33,1 kg [<3 c]) i wysokości ciała (127 cm [<3 c]), asymetria długości kończyn dolnych, kifoskolioza, zniekształcenie kończyn dolnych, hipotonia mięśni szkieletowych, zez zbieżny, oczopląs oraz widoczne zmętnienie soczewek. Chłopiec poruszał się na wózku inwalidzkim oraz chodził pod opieką rodziców za rękę. Wyniki badań laboratoryjnych oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową wykazały zwiększone wydalanie fosforanów oraz zmniejszone jonów magnezu i kreatyniny. W badaniach dodatkowych stwierdzono, ponad trzykrotnie, podwyższoną aktywność fosfatazy zasadowej oraz zmniejszone wydalanie pirydynoliny w moczu. Stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D było w zakresie wartości referencyjnych, natomiast stężenie metabolitu nerkowego witaminy D (1,25(OH)2D) było znacznie podwyższone. Wskaźnik resorpcji zwrotnej fosforanów (TRP) był podwyższony, co świadczyło o ich całkowitej zwrotnej resorpcji (co zależy od choroby podstawowej), wobec czego utrzymano dalsze stosowanie mieszanki fosforanowej (tabela I). W usg jamy brzusznej nie stwierdzono cech kamicy. Wykonano badanie densytometryczne kości, którego wynik pozostawał znacznie poniżej dolnej granicy wartości referencyjnych zarówno w projekcji Total body, jak i w projekcji Spine. Wynik był również obniżony po korekcji do wysokości ciała (tabela II, ryc. 2A).

Z uwagi na znaczne obniżenie gęstości mineralnej kośćca, stwierdzone zaburzenia metabolizmu kostnego (przyśpieszony obrót kostny), przebyte patologiczne złamanie i rozpoznanie kliniczne

osteoporozy, zaproponowano włączenie farmakoterapii niestandardowej w postaci cyklicznych wlewów dożylnych pamidronianu sodu, po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców. Stosowano także leczenie choroby podstawowej, suplementację preparatami wapnia i witaminy D oraz intensywną rehabilitację oraz dalsze stosowanie gorsetu ortopedycznego.

Pacjent 2

16-letni chłopiec skierowany został do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości celem wykonania badań oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową.

Pacjent pozostaje pod opieką wielospecjalistyczną, m.in. poradni neurologicznej, nefrologicznej, okulistycznej, rehabilitacyjnej, poradni leczenia osteoporozy. Otrzymuje na stałe suplementację fosforanami, dwuwęglanem sodu, kalium i alfa-kalcydolem.

W dniu przyjęcia do kliniki stan ogólny dziecka został oceniony jako dobry. W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę: niedobór masy (46 kg [<3 c]) i wysokości ciała (156,5 cm [<3 c]), skąpo rozwinięta podskórna tkanka tłuszczowa, zmniejszone napięcie mięśni, choreoatetotyczne ruchy mimowolne, bogata gestykulacja, korekcja okularowa złożonej wady wzroku oraz wada postawy ciała pod postacią asymetrii łopatek i barków, szpotawości kolan. Ocenione parametry gospodarki wapniowo-fosforowej wykazały przyspieszony obrót kostny (podwyższone stężenie osteokalcyny w surowicy, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej) oraz zwiększone wydalanie jonów wapnia z moczem, przy prawidłowym stężeniu tego jonu w surowicy. Stężenie wątrobowego metabolitu witaminy D było obniżone (26,6 ng/ml), co wymagało suplementacji tą witaminą. Ponadto w wynikach podstawowych badań biochemicznych stwierdzono obniżone stężenie PTH, wskaźnik resorpcji zwrotnej fosforanów z moczu (TRP) był obniżony (tabela I).

Na podstawie badania densytometrycznego kośćca wykonanego w programie Spine i Total Body wykazano obniżenie gęstości mineralnej kości w obydwu projekcjach (tabela II, ryc. 2 B).

W wykonanym usg jamy brzusznej nie stwierdzono cech kamicy układu moczowego. W rtg kręgosłupa nie opisano nieprawidłowości dotyczących kształtu i wysokości kręgów, stwierdzono jedynie zniesione fizjologiczne wygięcie kręgosłupa lędźwiowego oraz gorzej uwapniony kościec (ryc. 1). W leczeniu zastosowano leczniczą dawkę

Tabela I. Wybrane wyniki badań gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu kostnego przeprowadzonych w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości

	Pacjent 1	Pacjent 2
Wiek pacjenta	16 lat i 2 miesiące	15 lat i 10 miesięcy
OB [N= 0-12 mm/h]	42↑	17↑
Kreatynina w surowicy [N= 0,61-1,04 mg/dl]	0,53↓	1,04
Wapń w surowicy [N= 8,4-10,2 mg/dl]	9,30	9,8
Fosfor w surowicy [N=2,79-4,65 mg/dl]	4,10	4,60
Magnez w surowicy [N= 1,8-2,5 mg/dl]	2,28	2,18
Witamina D3 25 (OH) [N = >30 ng/ml]	33,3	26,6↓
Witamina D3 1,25 (OH) ₂ [N= 25,0-86,5 pg/ml]	267,0↑	-
PTH [N= 15,0-68,3 pg/ml]	52,0	10,2↓
Fosfataza zasadowa [N= 52-171 U/l]	555↑	256↑
TRP [N= 85-95 %]	98,4↑	81↓
Wskaźnik wapniowo-kreatyninowy [N= >0,16]	0,12	0,38↑
Wskaźnik fosforowo-kreatyninowy [N= 16-20]	3,24↑↑	0,83↑
Osteokalcyna [N = 14-67 ng/ml]	-	158↑
Pyrlinks D [N=11,4-85,9 nmol/mmol]	9,87	8,3

witaminy D3 oraz utrzymanie dotychczasowego leczenia natrium bicarbonicum, mieszanką fosforanową, kalium oraz alfa-kalcydołem.

Omówienie

W pracy przedstawiono pacjentów z rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, zespołem Lowe'a. Istotny wydaje się fakt, że pomimo wcześnie obserwowanych objawów klinicznych tj. za-

ćmy, hipotonii mięśniowej, dysmorfii twarzy rozpoznanie wstępne u pacjenta 1 wysunięto dopiero w 8 miesiącu życia. W tym okresie dziecko było konsultowane przez licznych specjalistów oraz niejednokrotnie wymagało hospitalizacji z powodu zaburzeń pracy nerek. Mimo częstych hospitalizacji oraz kontroli badań oceniających gospodarkę wapniowo-fosforanową nie oceniono ryzyka wystąpienia osteoporozy, a dopiero złamania kości długich były podstawą do skierowania dziecka do diagnostyki zaburzeń mineralizacji. Patologiczne



Ryc. 1. Badanie RTG kręgosłupa w odcinku piersiowym projekcja boczna. Opisano osteoporozę kręgów (Pacjent 2)

złamania stanowią dodatkowy, poważny problem dla dziecka z upośledzonym rozwojem psychomotorycznym. Zaś unieruchomienie z powodu złamania jest kolejnym czynnikiem ryzyka osteoporozy [12].

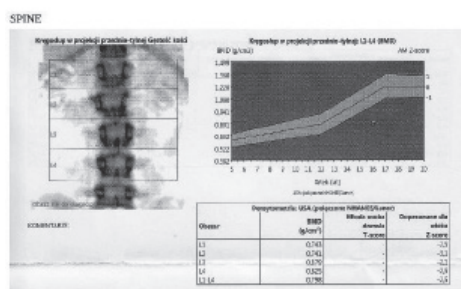
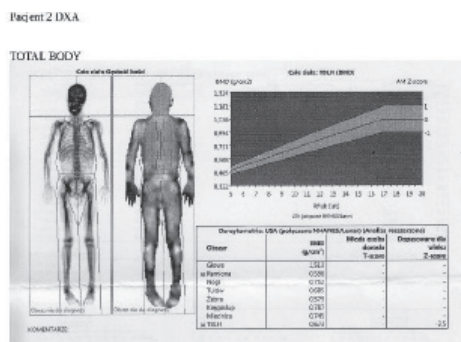
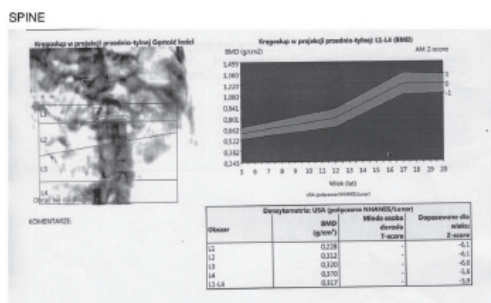
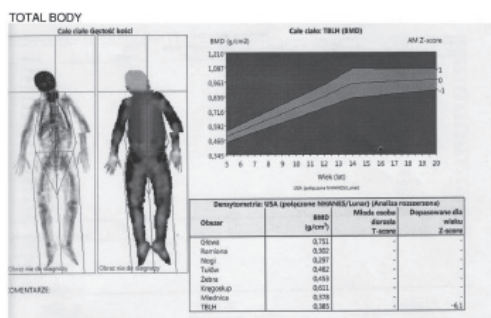
Pomimo że pacjenci z rozpoznaniem zespołem Lowe'a są pod stałą opieką wielospecjalistyczną, problem wczesnego rozpoznania zaburzeń mineralizacji kośćca, zapobieganie osteoporozie oraz złamaniom schodzi na dalszy plan wobec postępujących i nieodwracalnych zaburzeń pracy nerek, oczu czy układu nerwowego. Jednocześnie zapobieganie osteoporozie, a co za tym idzie, złamaniom, unieruchomieniu, dolegliwościom bólo-

wym ze strony układu kostno-stawowego pozwala na podwyższenie jakości życia tej grupy pacjentów [13]. W opisywanych przypadkach (zarówno u pacjenta 1, jak i 2) diagnostyka osteoporozy została przeprowadzona dopiero w 16 roku życia; na podstawie badania densytometrycznego rozpoznano znacznie obniżoną gęstość mineralną kości. Autorzy pracy zwracają uwagę, iż wynik badania DXA, z uwagi na niedobór masy i wysokości ciała obserwowanych w tym zespole, powinien być korygowany do pomiarów antropometrycznych – masy i/lub wysokości ciała. Ponadto u pacjentów, u których stwierdza się obniżenie gęstości mineralnej kości w programie spine L1-L4 Z score $\leq -2,0$ (densytometryczne kryterium osteoporozy u dzieci) stanowi wskazanie do wykonania zdjęcia rtg kręgosłupa odcinka piersiowego i lędźwiowego, celem wykluczenia cech złamań kompresyjnych kręgów [10], które zwłaszcza u pacjentów z ograniczeniem kontaktu słownego i w związku z brakiem obiektywnego sygnalizowania dolegliwości bólowych, są bardzo istotne w diagnostyce.

W przypadku obniżenia gęstości mineralnej kośćca Z-score $\leq -2,0$ oraz stwierdzenia zaburzeń metabolizmu kostnego, przebytych patologicznych złamań kości długich i/lub złamań kompresyjnych kręgów należy rozważyć włączenie farmakoterapii niestandardowej w postaci cyklicznych wlewów dożylnych pamidronianu sodu. Dotychczas nie znaleziono publikacji dotyczących leczenia bisfosfonianami w przebiegu zespołu Lowe'a. Natomiast z doświadczenia naszej Kliniki wynika, iż zastosowanie takiego leczenia w ciężkich osteoporozach wtórnych ma korzystny wpływ na gęstość mineralną kości w osteoporozie, a co za tym idzie zmniejszenie częstości występowania złamań kości długich oraz zapobieganie występowaniu złamań kompresyjnych kręgów. Ponadto należy pamiętać, że wskazana jest także ciągła suplementacja preparatami wapnia i witaminy D oraz

Tabela II. Wyniki badania densytometrycznego kości w programie Total Body i Spine L1-L4

Total Body (TBLH)		Spine L1-4	
Z-score		Z-score	
Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 1	Pacjent 2
-6,1	-2,5	-5,9	-2,5
Po korekcji do wieku wzrostowego			
-5,5	-	-3,5	-



Ryc. 2 A. Badanie densytometryczne w projekcji Total body i Spine – pacjent nr 1

Ryc. 2 B. Badanie densytometryczne w projekcji Total body i Spine – pacjent nr 2

intensywna rehabilitacja (a w razie potrzeby stosowanie zaopatrzenia ortopedycznego m.in. gorsetu) i dalsza opieka wielospecjalistyczna.

1. Rozpoznanie zespołu Lowe'a stanowi wskazanie do oceny gęstości mineralnej kości, co pozwala ocenić ryzyko wystąpienia złamań patologicznych mogących pogorszyć jakość życia dzieci z tą chorobą.

Podsumowanie

Pacjenci z zespołem Lowe'a należą do grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy wtórnej.

Piśmiennictwo / References

- Loi M.: Lowe syndrome. Orphanet J. Rare Dis., 2006;1, 16; doi: 10.1186/1750- 1172-1-16.
- Hichri H., Rendu J., Monnier N. et al.: From Lowe syndrome to Dent Disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. Hum. Mutat., 2011;32, 379-388.
- 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.
- Zaniew* M., Moczulska A., Szczepańska M., Mizerska-Wasiak M., Rogowska-Kalisz A., Gadomska-Prokop K., Zaluska-Leśniewska I., Pulcer B., Siteń G., Zawadzki J., Bjanid O., Wasilewska A., Tkaczyk M., Antoniewicz J., Jobs K., Krzemień A., Kiliś-Pstrusińska K., Pawlaczek K., Sikora* P.: Genetycznie uwarunkowane tubulopatie w Polsce – dane z rejestru PTNefD. Praca wielośrodkowa.
- Mehta Z.B., Pietka G., Lowe M.: The cellular and physiological functions of the Lowe syndrome protein OCRL1. Traffic, 2014;15, 471-487.
- Jarmoliński T., Zaniew M.: Ann. Acad. Med. Siles., 2017;71, 92-98.
- Bökenkamp A., Ludwig M.: The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. Pediatr. Nephrol., 2016;31, 2201-2212.
- Allmendinger A.M., Desai N.S., Burke A.T. et al.: Neuroimaging and renal ultrasound manifestations of oculocerebrorenal syndrome of Lowe. Radiology Case, 2014;(10), 1-7.
- Siris E.S., Adler R., Bilezikian J. et al.: The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int. Published online 28 February 2014.
- Gordon C., Leonard M.B., Zemel B.S.: 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J. Clin. Densitom, 2014;17(2), 81-94.
- Gordon C., Leonard M.B., Zemel B.S.: 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. J. Clin. Densitom, 2014;17(2), 219-24.

12. Głuszko P.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Reumatologia, 2016;supl. 1, 124-128. DOI: 10.5114/reum.2016.60014.
13. Szczepaniak-Kubat A., Kurnatowska O., Jakubowska-Pietkiewicz E., Chlebna-Sokół D.: Assessment of Quality of Life of Parents of Children with Osteogenesis Imperfecta. Advances in Clinical and Experimental Medicine, December 2012;21(1), 99-104.