

Anna Kłosowska¹,
Maria Giżewska²,
Ewa Blachowska²,
Tomasz Batko³,
Jolanta Wierzbą³

¹Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Pediatrii, Endokrynologii,
Diabetologii, Chorób Metabolicznych
i Kardiologii Wiekii Rozwojowego
Pomorski Uniwersytet Medyczny

³Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Zespół Lescha-Nyhana — opóźnienie rozwoju psychoruchowego o nietypowym przebiegu klinicznym. Trudności diagnostyczne

Lesch-Nyhan syndrome — atypical clinical presentation of psychomotor retardation. Diagnostic difficulties

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono rzadki przypadek 3,5-letniego chłopca, u którego od 4. miesiąca życia obserwowano opóźnienie rozwoju psychoruchowego z napadami autoagresji. Dziecko było diagnozowane w kilku szpitalach o różnym stopniu referencyjności. W toku diagnostyki wykonano różne badania obrazowe: ultrasonograficzne, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny oraz liczne badania laboratoryjne, także w kierunku zaburzeń metabolizmu (analiza acylokarnityny w suchej kropli krwi metodą tandem MS, profil kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią — GCMS, izoformy transferyny w kierunku zaburzeń glikozylacji białek). Żadne z powyższych badań nie pomogło w ustaleniu rozpoznania. Mimo typowego przebiegu choroby, dopiero podczas czwartej hospitalizacji udało się postawić właściwą diagnozę — zespół Lescha-Nyhana. Kluczowe okazało się wykonanie jednego prostego i powszechnie dostępnego badania — oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi. Zespół Lescha-Nyhana to wrodzona wada metabolizmu z grupy zaburzeń w przemianie puryn, spowodowana znacznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT). Deficyt enzymu prowadzi do nadprodukcji kwasu moczowego. Zespół Lescha-Nyhana charakteryzuje się 3 głównymi grupami objawów: zaburzeniami neurologicznymi, zaburzeniami funkcji kognitywnych (poznawczych), dewiacją zachowań. Przebieg choroby jest postępujący, a rokowanie niepomyślne, jednakże postawienie rozpoznania pozwala na włączenie odpowiedniej rehabilitacji oraz na zminimalizowanie powikłań przewlekłej hiperurykემii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 5, 416–421

słowa kluczowe: zespół Lescha-Nyhana, hiperurykemia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jolanta Wierzbą
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii GUMed,
Oddział Patologii Wiekii Niemowlęcego
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
Tel.: 58 349 28 75
Faks: 58 349 28 48

ABSTRACT

This article presents an uncommon case of a 3.5-year-old boy, who showed delayed psychomotor development and self-injuring behaviour from 4 months of age. The child had been examined in several hospitals of different specialisations. Ultrasound, CT and MRI scans were carried out as part of the diagnostic procedures, in addition to numerous biochemical analyses including metabolism tests: analysis of acylcarnitines in a dried blood sample using tandem MS, analysis of organic acid content in urine using GCMS and analysis of transferrin isoforms to detect protein glycosylation defects. None of the tests resulted in a conclusive diagnosis. Despite the typical progression of the condition only during the fourth hospitalisation was it correctly identified as Lesch-Nyhan syndrome. A simple and widely accessible test of uric acid concentration in blood was the key to the diagnosis.

Lesch-Nyhan syndrome is a hereditary disruption of purine metabolism caused by a marked deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) activity. HGPRT insufficiency leads to increased production of uric acid. The main symptoms of Lesch-Nyhan syndrome are neurological and cognitive impairment and self-injuring behaviour. The course of the disease is progressive and prognosis unfavourable, however correct diagnosis allows precribing appropriate rehabilitation as well as minimising the consequences of hyperuricemia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 5, 416–421

key words: Lesch-Nyhan syndrome, hyperuricemia, delayed psychomotor development

WSTĘP

W artykule przedstawiono niecodzienny przypadek 3,5-letniego chłopca, u którego od 4. miesiąca życia obserwowano opóźnienie rozwoju psychoruchowego z napadami autoagresji. W toku diagnostyki, mimo braku nieprawidłowości w badaniach obrazowych mózgowia, chłopcu postawiono błędne rozpoznanie encefalopatii i mózgowego porażenia dziecięcego. Dziecko było konsultowane przez wielu specjalistów, hospitalizowane w kilku szpitalach. Dzięki trafnej analizie danych z wywiadu klinicznego oraz determinacji rodziców, którzy nie uwierzyli we wcześniej postawione diagnozy, udało się ustalić ostateczne rozpoznanie zespołu Lescha-Nyhana. Kluczowe okazało się wykonanie jednego prostego i powszechnie dostępnego badania — oznaczenie stężenia kwasu moczowego we krwi.

OPIS PRZYPADKU

Trzypółletni chłopiec z opóźnieniem psychoruchowym i hiperurykemią został przyjęty

do Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w celu poszerzenia diagnostyki. Dziecko było uprzednio hospitalizowane w Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowych w Szczecinie, gdzie wysunięto podejrzenie Zespołu Lescha-Nyhana.

Chłopiec jest dzieckiem młodych, niespokrewnionych rodziców, posiada 2 starszych, zdrowych braci. Nie było poprzedzających niepowodzeń ciążowych. Przebieg ciąży był prawidłowy. Poród naturalny miał miejsce w 38. tygodniu ciąży, dziecko urodziło się w stanie ogólnym dobrym z masą ciała 2800 g, mierzyło 51 cm. Okołoporodowy okres adaptacyjny przebiegał prawidłowo.

Około 4. miesiąca życia rodzice zauważyli regres w rozwoju dziecka — chłopczyk stracił umiejętność trzymania przedmiotów w rękach. Dodatkowo jego rozwój ruchowy był opóźniony — nie przewracał się z brzucha na plecy, nie trzymał stabilnie głowy. Kontakt

emocjonalny wydawał się wówczas prawidłowy, dziecko uśmiechało się do bliskich, nawiązywało kontakt wzrokowy, gaworzyło. Lekarz rodzinny (pediatra POZ) zalecił rehabilitację i dalszą obserwację chłopca. Od 4. do 8. miesiąca życia dziecko było rehabilitowane, bez wymiernych efektów. W tym okresie pojawiły się napady autoagresji — chłopiec drapał się po twarzy, przygryzał wargi. Obserwowano zmienne napięcie mięśniowe, początkowo dominowała uogólniona wiotkość, później pojawiło się wzmożone napięcie mięśniowe w obrębie kończyn dolnych.

W 8. miesiącu życia chłopiec był hospitalizowany w szpitalu powiatowym. Wówczas w badaniu przedmiotowym obserwowano zaburzenia w przebiegu ruchów dowolnych, przetrwały odruch Moro, wzmożone napięcie mięśniowe. Masa i długość ciała oraz obwód głowy były w normie wiekowej. Zarówno w podstawowych badaniach laboratoryjnych (morfologia, badanie ogólne moczu, gazometria krwi włośniczkowej), jak i w rozszerzonych nie stwierdzono odchyłeń od normy (tab. 1). Badania serologiczne w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii oraz infekcji toksoplazmozą były ujemne. Obraz ultrasonograficzny (USG) narządów jamy brzusznej był prawidłowy. W obrazie USG mózgowia i tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy opisano nieznaczne poszerzenie układu komorowego, poza tym nie stwierdzono żadnych innych zmian patologicznych. **Ostatecznie rozpoznano encefalopatię pod postacią opóźnienia**

rozwoju psychoruchowego, z dominującymi deficytami w zakresie funkcji motorycznych. W toku diagnostyki nie oznaczono stężenia kwasu moczowego w surowicy.

W 9. miesiącu życia chłopiec był konsultowany w ośrodku wyższej referencyjności, gdzie wykonano badania w kierunku chorób metabolicznych: profil kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią (GCMS, *gas chromatography–mass spectrometry*) — wynik prawidłowy, profil acylokarnityn metodą tandemowej spektrometrii mas (*TandemMS, tandem mass spectrometry*) — wynik prawidłowy, oraz badanie w kierunku wrodzonych zaburzeń glikozylacji (CDG, *congenital disorders of glycosylation*) — wynik prawidłowy. **Postawiono rozpoznanie mózgowego porażenia dziecięcego. Także w tym przypadku nie zbadano stężenia kwasu moczowego w surowicy.**

Wówczas rodzice zintensyfikowali rehabilitację, jednakże ze względu na brak wymiernych efektów, znaczne opóźnienie rozwoju ruchowego przy względnie dobrym rozwoju psychicznym zdecydowali się na dalsze poszerzenie diagnostyki.

W wieku 3 lat dziecko było ponownie hospitalizowane w celu kolejnej oceny obrazowej mózgowia. Wykonane wówczas badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia opisano jak prawidłowe, układ komorowy był nieposzerzony. Mimo braku napadów drgawkowych wykonano zapis elektroencefalograficzny (EEG), który także był prawidłowy.

Ze względu na dalszy brak ostatecznego rozpoznania rodzice chłopca zdecydowali się na kolejny pobyt diagnostyczny w szpitalu. Zgłosili się do Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieków Rozwojowych w Szczecinie, gdzie na podstawie danych z wywiadu, obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych wysunięto podejrzenie zespołu Lescha-Nyhana — wrodzonej wady metabolizmu z grupy zaburzeń w przemianie puryn. W wy-

Tabela 1

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w 8. miesiącu życia pacjenta

Surowica krwi	Wynik	Wartości referencyjne
Mleczany [mmol/l]	2,2	0,5–2,2
Amoniak [μ g/dl]	62	18–72
AST [j./l]	40	0–38
ALT [j./l]	29	0–41
CPK [j./l]	154,3	0–150

nikach badań laboratoryjnych stwierdzono odchylenia, które przedstawiono w tabeli 2.

W celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania chłopca skierowano do Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii i do Poradni Genetycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym dobrym. Stwierdzono znaczne opóźnienie rozwoju ruchowego — dziecko nie siedało, nie chodziło samodzielnie, obserwowano ruchy mimowolne. Rozwój psychiczny także był opóźniony, ale w mniejszym zakresie — dziecko komunikowało się zdaniami z opiekunami, zgłaszało dolegliwości bólowe i potrzeby fizjologiczne. W badaniu przedmiotowym stwierdzono znaczny niedobór masy ciała (10,9 kg, znacznie poniżej 3 centyla), małągłowicie niewielkiego stopnia (48 cm, nieznacznie poniżej 3 centyla), braki w uzębieniu (ze względu na samookaleczenia konieczna była ekstrakcja zębów), wzmożone napięcie mięśniowe w obrębie kończyn, obniżone w osi głowa–tułów, dodatni objaw Babińskiego, nieprawidłowe ustawienie dłoni, jądra wędrujące.

W wynikach badań laboratoryjnych utrzymywała się hiperurykemia: 9,1 mg/dl. **W obrazie USG stwierdzono nieprawidłowości w obrębie obu nerek — liczne drobne hiperechogeniczne odbicia w świetle piramid (obraz jak w tubulopatii)** (ryc. 1).

Wykonano badania genetyczne, które wykazały obecność mutacji c.609+5G>T w formie hemizygotycznej w genie *HPRT1*. Uzyskany wynik pozwolił na potwierdzenie rozpoznania u chłopca zespołu Lescha-Nyhana.

OMÓWIENIE

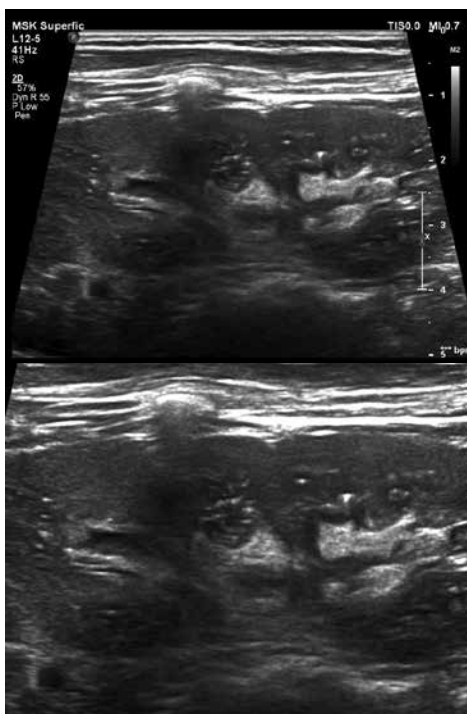
Zespół Lescha-Nyhana to dziedziczne zaburzenie metabolizmu puryn, spowodowane znacznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase). Enzym ten odtwarza monofosforan inozyny (IMP, *inosine monophosphate*) z hipoksantyny oraz monofosforan guanozyny (GMP, *guanosine monophosphate*) z guaniny [1]. Dziedziczenie

Tabela 2

Wynik badań w 3. roku życia pacjenta

Badanie laboratoryjne	Wynik	Wartości referencyjne
Kwas moczowy w surowicy [mg/dl]	9,0	3,4–7
Kwas moczowy w porcji moczu [mg/dl]	163,1	37–92
Wskaźnik kwas moczowy/kreatynina w moczu	2,09	N < 0,8
Kwas moczowy w DZM [mg/kg/d.]	43,1	N < 8,7

DZM — dobowy zbiórka moczu



Rycina 1. Obraz ultrasonograficzny nerki uzyskany za pomocą głowicy liniowej o częstotliwości 12 MHz. W świetle piramid nerkowych widoczne hiperechogeniczne odbicia, odpowiadające odkładającym się w cewkach nerkowych kryształom kwasu moczowego

jest sprzężone z chromosomem X — kobiety są bezobjawowymi nosicielkami, chorują mężczyźni, którzy otrzymali od matki chromosom X ze zmutowaną kopią genu (50% męskiego potomstwa matki nosicielki). Częstość występowania zespołu wynosi 1:380 000–1:250 000 [2]. Deficyt enzymu prowadzi do nadprodukcji kwasu moczowego, co klinicznie może się objawiać jako tubulopatia i dna moczanowa. Jednym z pierwszych objawów może być pojawienie się ceglatego osadu na pieluszcze niemowlęcia (kryształy kwasu moczowego [3]).



Rycina 2. Chłopiec w wieku 3 lat. Widoczne braki w uzębieniu (zdjęcie za zgodą rodziców)

Zespół Lescha-Nyhana charakteryzuje się 3 głównymi grupami objawów:

- **zaburzeniami neurologicznymi** — początkowo zwykle opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i hipotonią. W późniejszym okresie życia napięcie mięśniowe staje się wzmożone w obrębie kończyn i dołączają się kolejne objawy neurologiczne: dystonia, padaczka, ruchy mimowolne, przy czym te ostatnie występują u wszystkich pacjentów. Ze względu na objawy neurologiczne wielu chorych ma postawioną błędną diagnozę postaci pozapiramidowej mózgowego porażenia dziecięcego;
- **zaburzeniami funkcji kognitywnych (poznawczych)** — niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim/umiarkowanym. Ciężkie upośledzenie umysłowe występuje rzadko [4];
- **dewiacją zachowań** — używanie agresywnego języka, samookaleczenia, do których dochodzi już w okresie ząbkowania [5]. Najczęściej obserwuje się przygryzanie

warg i palców. W wielu przypadkach zachodzi konieczność ekstrakcji zębów (ryc. 2).

Mniej charakterystyczne, dodatkowe objawy, takie jak anemia megaloblastyczna, opóźnienie dojrzewania płciowego, atrofia jąder, dna moczanowa, mogą występować u części pacjentów.

Podjęcie zespołu Lescha-Nyhana może być wysunięte na podstawie szeroko dostępnych i tanich badań biochemicznych krwi i moczu (stężenie kwasu moczowego w surowicy, wskaźnik kwas moczowy/kreatynina w moczu), które można wykonać w ramach świadczeń podstawowej opieki zdrowotnej.

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę inne jednostki chorobowe przebiegające z opóźnieniem psychoruchowym i autoagresją. **Samookaleczenia mogą występować w wielu chorobach psychiatrycznych, jednakże tylko w przypadku zespołu Lescha-Nyhana, Corneli de Lange i rodzinnej dysautonomii dochodzi do zachowań autoagresywnych**, w których można zaobserwować utratę tkanki chorego (np. odgryzanie opuszek palców lub fragmentów warg).

Leczenie polega na prowadzeniu diety niskopurynowej oraz na stosowaniu allopurinolu, który zmniejsza stężenie kwasu moczowego i spowalnia postęp tubulopatii. Leki hipourykomizujące nie zadziałają na objawy neurologiczne. Przebieg choroby jest postępujący, a rokowanie niepomyślne — większość pacjentów umiera w 3. dekadzie życia. Postawienie rozpoznania pozwala jednak na włączenie odpowiedniej rehabilitacji, zminimalizowanie objawów hiperurykemii. Najistotniejsze wydaje się jednak udzielenie rodzinie właściwej porady genetycznej, co pozwala na podjęcie decyzji prokreacyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Zschocke J., Hoffmann G. F. Vademecum Metabolicum. Milupa GmbH, Friedrichsdorf, 2004: 157–160.
2. Torres R.J., Puig J.G. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. Orphanet. J. Rare Dis. 2007; 2: 48.
3. Gorlin R.J., Cohen M.M., Hennekam R.C. Syndromes of the head and neck. Oxford University Press, Oxford 2001: 736–738.
4. Schretlen D.J., Harris J.C., Park K.S., Jinnah H.A., del Pozo N.O. Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2001; 7: 805–812.
5. Schretlen D.J., Ward J., Meyer S.M. i wsp. Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. Dev. Med. Child Neurol. 2005; 47: 673–677.
6. Nyhan W.L., O'Neil J.P., Jinnah H.A., Harris J.C. Lesch-Nyhan Syndrome Gene Reviews, last update May 15, 2014.