

## Bardzo rzadki przypadek klasycznej ksantynurii (typ I)

*A very rare case of classical xanthinuria (type I)*

Agnieszka Jurecka<sup>1</sup>, Anna Tyłki-Szymańska<sup>1</sup>, Wanda Gradowska<sup>2</sup>, Ewa Słomińska<sup>3</sup>,  
Ryszard Smoleński<sup>3</sup>, Jolanta Sykut-Cegielska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, kierownik Kliniki dr hab. med. Jolanta Sykut-Cegielska

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, kierownik Zakładu dr farm. Jerzy Podleśny

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Biochemii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry prof. dr hab. med. Julian Świerczyński

**Słowa kluczowe:** oksydoreduktaza ksantynowa, ksantynuria, artralgia, kamica ksantynowa.

**Key words:** xanthine oxidase, xanthinuria, arthralgia, xanthine lithiasis.

### Streszczenie

Ksantynuria typu I jest bardzo rzadko występującym błędem metabolizmu puryn, spowodowanym deficytem oksydoreduktazy ksantynowej (*xanthine oxidoreductase* – XDH, EC 1.1.1.204.), dziedzicznym autosomalnie recesywnie. W pracy przedstawiono pierwszy rozpoznany w Polsce przypadek tego deficytu, wykryty u 78-letniej pacjentki leczonej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. Hipourykemia została wykryta przypadkowo w czasie rutynowych badań laboratoryjnych. Dodatkowe badania wykazały ksantynurię oraz obecność złożeń w lewej nerce. Wrodzona ksantynuria typu I charakteryzuje się hipourykemią, hipourykozurią oraz zwiększonym stężeniem oksypuryn w surowicy oraz w moczu. Rozwój kamicy ksantynowej, która jest głównym powikłaniem choroby, jest bezpośrednio związany z bardzo słabą rozpuszczalnością ksantyny w moczu i dotyczy ok. 40% pacjentów. Leczenie jest wyłącznie objawowe i ma na celu zapobieganie kamicy nerkowej za pomocą znacznej podaży płynów.

### Wstęp

Wrodzoną ksantynurię (MIM 278300) po raz pierwszy opisano w 1954 r. jako łagodny defekt metabolizmu puryn, spowodowany genetycznie uwarunkowanym deficytem enzymu oksydoreduktazy ksantynowej (XDH) (ryc. 1) [1].

Defekt jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny, charakteryzuje się hipourykemią, hipourykozurią oraz ksantynurią. Izolowany niedobór XDH jest obecnie

### Summary

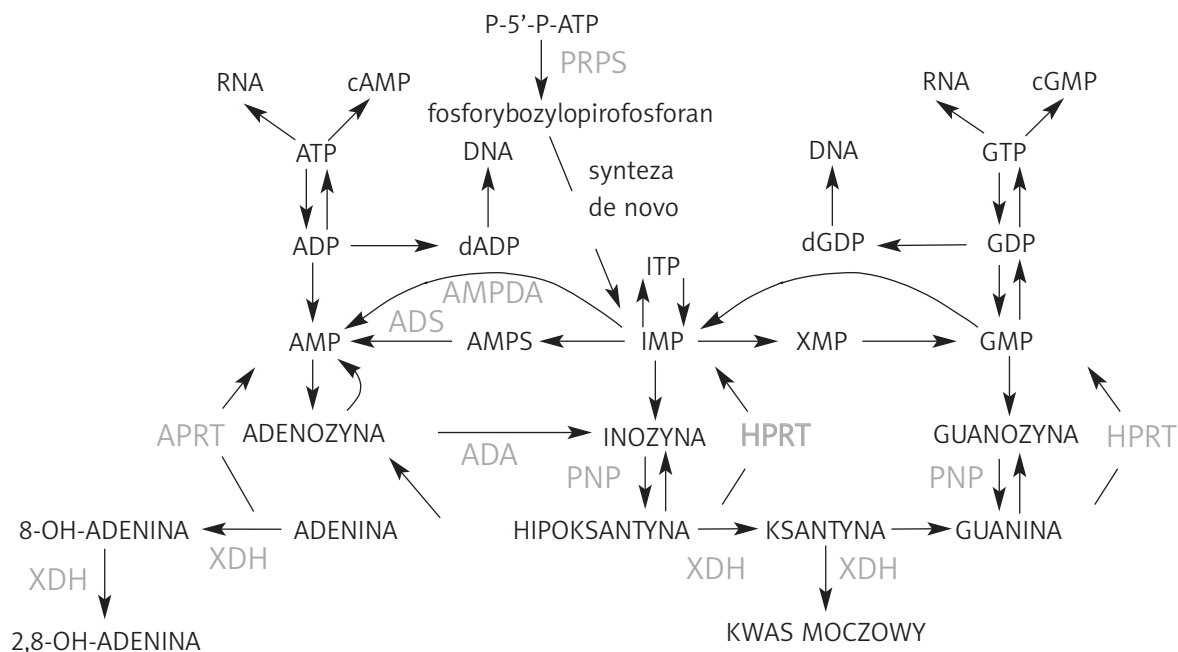
Xanthinuria typ I is a very rare disorder of purine metabolism caused by xanthine oxidoreductase (XDH, EC 1.1.1.204.) deficiency. We report the first case of this deficiency in Poland discovered in a 78-year-old woman treated for rheumatoid arthritis. Hypouricemia was a fortuitous discovery revealed during routine tests. She had major xanthinuria and a radiotranslucid lithiasis in left kidney. Hereditary xanthinuria is characterized by hypouricemia, hypouricosuria and increased concentration of oxipurines in plasma and urine. Development of xanthine lithiasis is directly related to the low solubility of xanthine in urine and is the main complication of the disease, occurring in approximately 40% of patients. There is no effective treatment and the only useful measure is to prevent xanthine lithiasis by maintaining high fluid intake.

określany jako typ I, w odróżnieniu od typu II (MIM 603592), w którym występuje połączony niedobór oksydoreduktazy ksantynowej oraz oksydazy aldehydowej (AO). Klinicznie obydwa typy są nie do odróżnienia i mają łagodny charakter, w przeciwieństwie od deficytu wszystkich trzech molibdoenzymów, zwanego typem III (złożony deficyt XDH, AO oraz oksydazy siarczynowej – SO, deficyt ko-faktora molibdenowego, MIM 252150). Różnicowanie pomiędzy typem I i II odbywa się na podstawie możliwości

### Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Jurecka, Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, tel. +48 22 815 74 90, faks +48 22 815 74 89, e-mail: ajurecka@gmail.com

Praca wpłynęła: 16.01.2008 r.



Ryc. 1. Rola XDH w metabolizmie puryn.

Fig. 1. Role of XDH in purine metabolism.

utleniania przez pacjentów allopurynolu [2]. Dotychczas na świecie opisano ok. 150 przypadków wrodzonej ksantynurii, prawie równo rozdzielonych pomiędzy dwa pierwsze typy. Częstość występowania choroby szacuje się na 1:6000 – 1:69 000, w zależności od kraju, przy czym ponad 2/3 opisanych przypadków pochodzi z krajów śródziemnomorskich oraz Środkowego Wschodu [3].

W artykule przedstawiono pierwszy w Polsce przypadek ksantynurii typu I rozpoznany u 78-letniej kobiety z kamicą nerkową oraz bólami stawów.

## Opis przypadku

Pacjentka, lat 78, została zdiagnozowana w trybie skryningu selektywnego w kierunku wrodzonych wad metabolizmu na podstawie wyniku analizy profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii

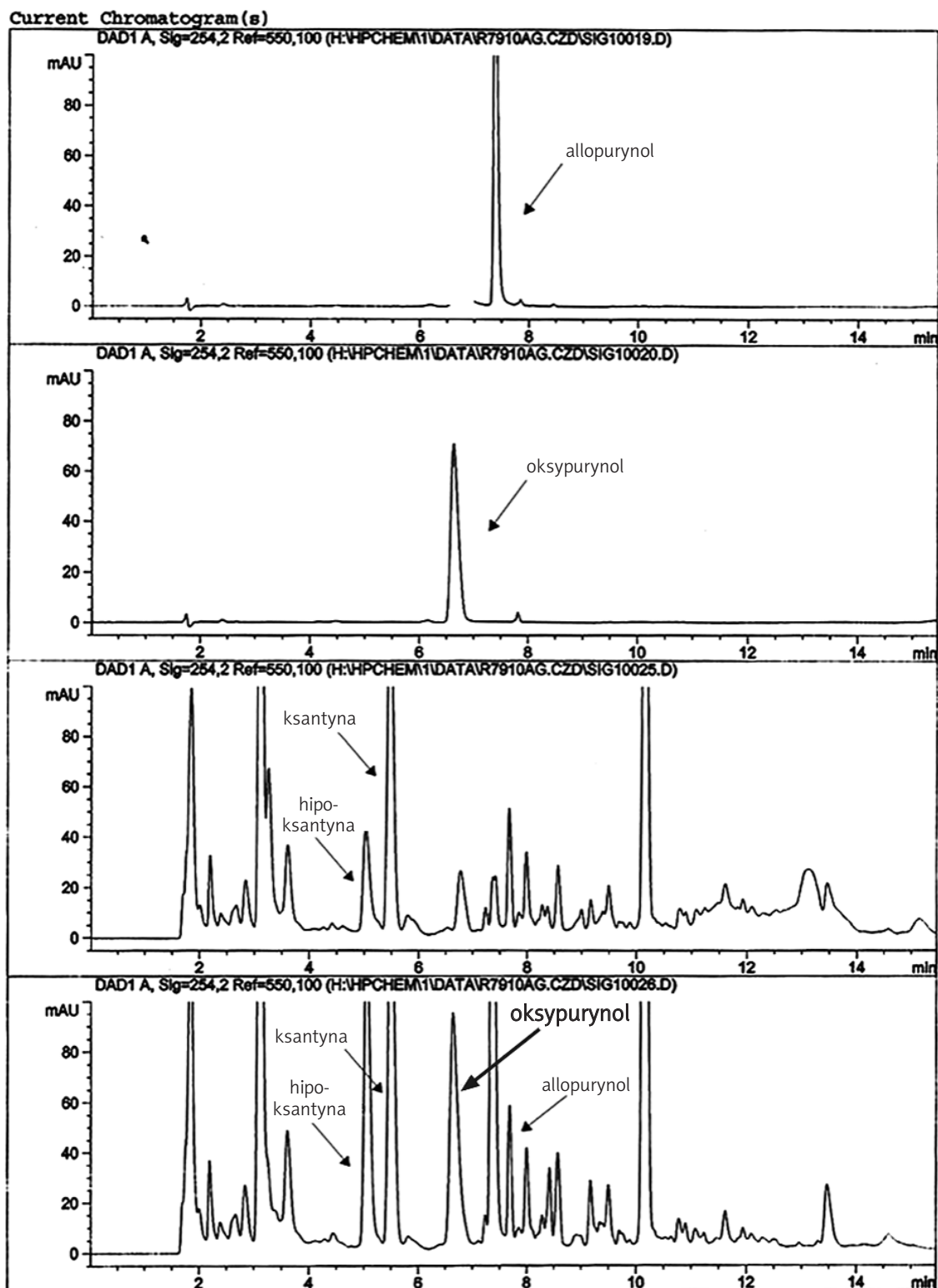
Tabela I. Wyniki biochemiczne pacjentki z deficytem oksydazy ksantynowej

Table I. Biochemical findings of our patient with xanthine oxidase deficiency

Metabolity diagnostyczne	Stężenie	Zakres norm
kwasy moczowy (mg/dl)	0,2	2,1–6,0
ksantyna (μmol/l)	10	0,7–1,2
hipoksantyna (μmol/l)	4,8	1,1–3,0

gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Powodem wykonania badania było stwierdzenie w rutynowym badaniu laboratoryjnym w 2004 r. bardzo niskiego stężenia kwasu moczowego (0,2–0,6 mg/dl; norma 2,1–6 mg/dl). Pacjentka nie przyjmowała żadnych leków obniżających stężenie kwasu moczowego. Została skierowana do Poradni Metabolicznej IP-CZD w związku z podejrzeniem ksantynurii. Wywiad rodzinny nie wskazywał na obciążenie kamicą nerkową, rodzice nie byli spokrewnieni, jedna siostra probantki jest zdrowa. Przed 30 laty u chorej stwierdzono cechy choroby wieńcowej, w 68. roku życia miała usuniętą tarczycę i od tego czasu stosuje substytucję hormonalną. Chora była w stanie ogólnym bardzo dobrym i nie zgłaszała oprócz artralgii większych dolegliwości. Z powodu nawracających dolegliwości bólowych stawów, które nasiliły się od 2005 r., kobieta była pod opieką reumatologa. Rozpoznano wówczas reumatoidalne zapalenie stawów i zastosowano leczenie sulfapiryną i salazopiryną.

Zdjęcie rentgenowskie wykonane u kobiety w wieku 60 lat wykazało obecność złogu w lewej nerce. Nigdy jednak nie występowały jakiegokolwiek dolegliwości wskazujące na kamicę nerek. Badanie USG jamy brzusznej wykonane w 2002 r. potwierdziło obecność kilku złogów w dolnej grupie kielichów lewej nerki; największy o średnicy 7 mm. W kontrolnym badaniu USG w 2004 r. stwierdzono obecność 3 złogów w kielichach bieguna dolnego



Ryc. 2. Chromatogramy standardów allopurynolu, oksypurynolu, moczu pacjentki przed i po teście obciążenia allopurynolem.

Fig. 2. Chromatograms of allopurinol and oxypurinol standards and patient's urine before and after allopurinol test.

lewej nerki o średnicach 11 mm, 9 mm i 4 mm. Kamienie nie przemieszczały się, ale stopniowo się powiększały. Współistnienie hipourykemii, kamicy nerkowej oraz artalgii nasunęło podejrzenie ksantynurii, którą wstępnie potwierdzono za pomocą badania moczu metodą GC-MS.

Stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu zostało oznaczone za pomocą standardowych metod laboratoryjnych. Do oznaczeń oksypuryn (*hipokszantyny i ksantyny*) w osoczu oraz w moczu wykorzystano wysokosprawną chromatografię cieczową (*high performance liquid chromatography* – HPLC) [4]. Test obciążenia allopurynolem u pacjentki został wykonany w następujący sposób: podano doustnie 300 mg allopuryzolu i zbierano mocz co 2 godz.; procedurę kontynuowano przez 6 godz. Allopuryzol i oksypuryzol oznaczono w moczu metodą HPLC [4]. Oznaczenia biochemiczne metodą HPLC zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Biochemii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Wyniki badań biochemicznych pacjentki przedstawiono w tabeli I. Stężenie kwasu moczowego w osoczu było znacznie obniżone (0,2 mg/dl). Stężenie ksantyny i w mniejszym stopniu hipokszantyny w osoczu było znacznie podwyższone w porównaniu z kontrolą. Stężenie wydalanego z moczem kwasu moczowego było praktycznie niewykrywalne, natomiast stężenie oksypuryn, zwłaszcza ksantyny, było znacznie podwyższone (dane nieumieszczone w tabeli).

W celu różnicowania typu ksantynurii wykonano test obciążenia allopurynolem. Stężenie allopuryzolu w osoczu i moczu było podobne do stężenia kontrolnego. Oksypuryzol był wykryty w pierwszej próbce moczu po podaniu allopuryzolu, co oznaczało, że allopuryzol uległ przekształceniu do oksypuryzolu i potwierdziło się rozpoznanie ksantynurii typu I (ryc. 2.).

Ze względu na inwazyjność (biopsja wątroby, dwunastnicy) nie oznaczono aktywności enzymatycznej XDH. Badania molekularne są obecnie w toku.

## Dyskusja

Klasyczna ksantynuria może być rozpoznana u chorych w każdym wieku, od kilku miesięcy do powyżej 70 lat, jak w przypadku opisanej pacjentki. Uważa się, że co najmniej połowa pacjentów nie ma objawów przez całe życie. U pozostałych występują objawy, które są wynikiem gromadzenia się w płynach ustrojowych wysoce nierozpuszczalnej ksantyny. Najczęstszym klinicznym objawem jest kamica układu moczowego, która może prowadzić do krwiomoczu, krystalurii, kolki nerkowej i rzadziej do ostrej niewydolności nerek [5]. Inne konsekwencje odkładania się ksantyny obejmują bóle i kurcze mięśniowe [6] oraz nawracające bóle stawów [7]. Opisano również kilka przypadków ksantynurii połączonej z zaburzeniami endokrynologicznymi, takimi jak

*pheochromocytoma* [8], choroba Gravesa i Basedowa [9] czy zapalenie tarczycy Hashimoto oraz cukrzyca [10].

## Podsumowanie

Wskazówką nasuwającą podejrzenie ksantynurii jest najczęściej hipourykemia, z reguły wykrywana zupełnie przypadkowo, ponieważ połowa pacjentów z klasyczną ksantynurią nie wykazuje objawów [10]. Oznacza to, że podejrzenie choroby można wysunąć na podstawie wyników rutynowych badań laboratoryjnych. Powinni o tym pamiętać zwłaszcza reumatolodzy i nefrologi.

*Dziękujemy dr. med. Piotrowi Kowalczykowi ze Szpitala Specjalistycznego Matopiat w Toruniu oraz mgr Annie Antoszewskiej, kierownikowi Działu Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Dziecięcego w Toruniu, za skierowanie pacjentki do Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.*

*Serdecznie dziękujemy prof. dr hab. med. Ewie Pronickiej za uwagi krytyczne.*

## Piśmiennictwo

1. Dent CE, Philpot GR. Xanthinuria: An inborn error (or deviation) of metabolism. *Lancet* 1954; 266: 182-185.
2. Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, et al. Demonstration of a combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 221-234.
3. Harkness RA, Coade SB, Walton KR, Wright D. Xanthine oxidase deficiency and „Dalmatian” hypouricaemia: Incidence and effect of exercise. *J Inher Metab Dis* 1983, 6: 114-120.
4. Smolenski RT, Lachno DR, Ledingham SJM, Yacoub MH. Determination of sixteen nucleotides, nucleosides and bases using high-performance liquid chromatography and its application to the study of purine metabolism in hearts for transplantation. *J Chromatogr* 1990; 527: 414-420.
5. Simmonds HA, Cameron JS, Barratt TM, et al. Purine enzyme defects as a cause of acute renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 433-437.
6. Landaas S, Borch K, Aagaard E. A new case with hereditary xanthinuria: Response to exercise. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 119-124.
7. Delbarre F, Weissenbach R, Auscher C, De Gery A. Attack of gout in a xanthinuric patient. *Nouv Presse Med* 1973; 2: 2465-2466.
8. Engelman K, Watt RWE, Klinenberg JR, et al. Clinical physiological and biochemical studies of a patient with xanthinuria and pheochromocytoma. *Am J Med* 1966; 37: 836-861.
9. Katsuki T, Shimizu T, Nishina T, Fujihira K. A case of asymptomatic xanthine oxidase deficiency. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1981; 70: 49-52.
10. Shibutani Y, Ueo T, Yamamoto T, et al. A case of classical xanthinuria (type I) with diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Chim Acta* 1999; 285: 183-189.