

ASPECTE EIOPATOGENETICE, MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PARTICULARITĂȚI DE TRATAMENT ALE SINDROMULUI OCULOCEREBRORENAL.

PREZENTARE DE CAZ CLINIC.

^{1,3}Svetlana HADJIU - prof. univ., dr. hab. șt. med., neuropediatru, ^{1,3}Cornelia CĂLCÎI - conf. univ., dr. șt. med.,
¹Nadejda LUPUȘOR - doctorand, neuropediatru, ¹Corina GRÎU - doctorand, neurolog,
^{1,4}Ludmila FEGHIU - doctorand, neuropediatru, ³Vladimir EGOROV - dr. șt. med., genetician,
¹Svetlana BENIȘ - dr. șt. med., conf. univ., pediatru, ^{2,3}Mariana SPRINCEAN - conf. univ., dr. psihol.,
^{1,3}Ninel REVENCO - prof. univ., dr. hab. șt. med., pediatru,

¹Departamentul de Pediatrie,

²Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Institutul Mamei și Copilului

⁴Centrul Național de Epileptologie

¹ Departamentul Pediatrie, IP USMF «Nicolae Testemițanu»,

³ Laboratorul Neuropediatric, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Library of Medicine National Institutes of Health

tel.: +373-69-142-479, svetlana.hadjiu@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Sindromul (Sm) oculocerebrorenal (OCSR), numit și Sm Lowe, reprezintă o afecțiune multisistemică caracterizată prin diverse anomalii ale ochiului, sistemului nervos și rinichilor, face parte din bolile rare, având o prevalență estimată în populația generală de sub 1 la 500 000.

Scopul studiului. Estimarea datelor din literatura de specialitate referitor la etiopatogenia, tabloul clinic și tratamentul OCSR. Descrierea unui caz clinic.

Material și metode. Au fost studiate 34 surse din literatura de specialitate (*Library of PubMed*) privitor la OCSR. Este descris un caz clinic al unui copil diagnosticat cu Sm Lowe în Clinica Neurologie a Departamentului Pediatrie, confirmat prin testări molecular genetice.

Rezultate. În literatura de specialitate este specificat că Sm Lowe este determinat de mutațiile în gena OCRL localizată pe cromozomul Xq25-26, care codifică polyphosphatidylinositol-4,5-biphosphate 5-phosphatase (PIP2) în aparatul Golgi, fiind expresia unei patologii X-lincate recesive, se întâlnește doar la băieți. Simptomele sugestive bolii sunt: cataracta congenitală bilaterală, glaucom, retardare psihomotorie severă și tubulopatie renală proximală (de tip Fanconi). Confirmarea diagnosticului se face prin aplicarea testelor enzimactice și celor moleculare. Pot fi disponibile și teste pentru depistarea bolii în perioada prenatală. Tratamentul este complex: medicamentos (pentru controlul glaucomului, corijarea acidozei tubulare, menținerea funcției osoase și ameliorarea problemelor de comportament) și chirurgical (pen-

tru corectarea problemelor oculare. Prognosticul este rezervat. Prezentăm un caz clinic al unui băiețel cu OCSR, diagnosticat pe baza cataractei congenitale, a disfuncției tubulare renale și a tulburărilor neurologice. Prin analiza genetică s-a constatat o mutație care determină o substituție de aminoacizi în exonul 9 al genei OCRL.

Concluzii. Progresele în domeniul științelor medicale au permis înțelegerea funcțiilor și rolului genei OCRL-1 în metabolismul celular și implicarea în patologiiile organelor și sistemelor, ceea ce determină Sm Lowe. Prin prezentarea unui caz clinic am demonstrat existența unei variante a Sm Lowe care s-a caracterizat printr-o formă severă a bolii.

Cuvinte-cheie: sindrom, oculocerebrorenal, Lowe, copil

Summary. Etiopathogenetic aspects, clinical manifestations and particulars of treatment of oculocerebrorenal syndrome. The clinical case presentation.

Introduction. Oculocerebrorenal (Sm) syndrome (OCSR), also called Sm Lowe, is a multisystemic condition characterized by various abnormalities of the eye, nervous system (SN) and kidneys, is part of rare diseases, with an estimated prevalence in the general population below 1 to 500,000.

Aim of the study: Analysis of literature data on etiopathogenesis, clinical manifestation and treatment of OCSR. Description of a clinical case of a male child with Lowe Sm.

Material and methods. Analysis the data from the literature on Lowe Sm (34 sources from specialized literature Library of PubMed). Description of a clinical case diagnosed with Lowe Sm in the Neurology Clinic, Department of Pediatrics, confirmed by molecular genetic testing.

Results. In the literature it is specified that Sm Lowe is determined by mutations in the OCRL gene located on the Xq25-26 chromosome, which encodes polyphosphatidylinositol-4,5-biphosphate 5-phosphatase (PIP2) in the Golgi apparatus, being the expression of a recessive X-linked pathology, is found only in boys. Symptoms suggestive of the disease are: bilateral congenital cataract, glaucoma, severe psychomotor retardation and proximal renal tubulopathy (Fanconi type). Confirmation of the diagnosis is made by applying enzymatic and molecular tests. Tests for prenatal disease may also be available. Treatment is complex: medication (to control glaucoma, correct tubular acidosis, maintain bone function and improve behavior problems) and surgery (to correct eye problems). The prognosis is reserved. We present a clinical case of a boy with OCSR, diagnosed on the basis of congenital cataracts, renal tubular dysfunction and neurological disorders. Genetic analysis revealed a mutation that causes amino acid substitution in exon 9 of the OCRL gene.

Conclusions: Advances in medical science have led to an understanding of the functions and role of the OCRL-1 gene in cellular metabolism and involvement in pathologies of organs and systems, which determines Sm Lowe. By presenting a clinical case we demonstrated the existence of a variant of Sm Lowe that was characterized by a severe form of the disease.

Key-words: syndrome, oculocerebrorenal, Lowe, child

Резюме. Этиопатогенетические аспекты, клинические проявления и особенности лечения околоцереброренального синдрома. Описание клинического случая.

Введение. Окулоцереброренальный (Sm) синдром (OCSR), также называемый синдром (Sm) Lowe, представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся различными аномалиями глаз, нервной системы (SN) и почек, является частью редких заболеваний, с распространенностью среди населения в целом примерно 1 до 500000.

Цель. Оценка данных литературы в отношении этиопатогенеза, клинической картины и лечению OCSR. Описание клинического случая.

Материал и методы. Было изучено 34 источника литературы (Библиотека PubMed) по OCSR. Описан клинический случай ребенка с диагнозом Sm Lowe, подтвержденный генетически-молекулярным тестированием.

Результаты. В литературе указывается, что Sm Lowe определяется мутациями в гене OCRL, расположенной на хромосоме Xq25-26, которая кодирует полифосфатидилинозитол-4,5-бифосфат-5-фосфатазу (PIP2) в аппарате Гольджи, являясь выражением рецессивной X-связанной патологии, встречается только у мальчиков. Симптомы, указывающие на это заболевание: двусторонняя врожденная катаракта, глаукома, тяжелое психомоторное отставание и проксимальная почечная тубулопатия (тип Фанкони). Подтверждение диагноза производится с помощью ферментативных и молекулярных тестов. Могут быть доступны и пренатальные тесты. Лечение комплексное: медикаментозное лечение (для контроля глаукомы, коррекции канальцевого ацидоза, поддержания функции костей и улучшения поведенческих проблем) и хирургическое вмешательство (для коррекции проблем со зрением). Прогноз остается тяжелым. Представляем клинический случай мальчика с OCSR, диагностированный на основании врожденной катаракты, дисфункции почечных канальцев и неврологических расстройств. Генетический анализ выявил мутацию, вызывающую замену аминокислот в экзоне 9 гена OCRL.

Выводы. Достижения медицинской науки привели к пониманию функций и роли гена OCRL-1 в клеточном метаболизме и вовлечении в патологии органов и систем, что определяет Sm Lowe. Представив клинический случай, мы продемонстрировали существование варианта Sm Lowe, который характеризуется тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова: синдром, окулоцереброренальный, Lowe, ребенок.

Introducere.

Sindromul (Sm) oculocerebrorenal (OCRS) denumit și Sm Lowe, este o afecțiune rară multisistemică caracterizată prin diverse anomalii cu implicarea ochiului, sistemului nervos (SN) și rinichilor [1, 2, 3, 4]. În forma sa clasică pentru prima dată a fost descris de Lowe U, Terry M și Lachlan E, în a. 1952 [3]. În a. 1954 a fost recunoscut un alt Sm - Fanconi renal, asociat cu Sm Lowe [5]. Mai târziu (a. 1965) a fost descoperit pattern-ul recesiv X-lincat de moștenire a bolii [6], întâlnit exclusiv la băieți. Triada simptomatică: cataractă congenitală, deficiență intelectuală severă și disfuncție tubulară renală cu insuficiență renală lent progresivă, caracterizează forma clasică a sindromului [1, 2, 4]. Boala se dezvoltă ca rezultat a unei mutații în gena OCRL1, care codifică proteina 105-kD Golgi, cu activitate fosfatidylinositol(4,5)-bispophosphate-5-phosphatase (prescurtat PIP_2 sau $PI(4,5)P_2$)), o componentă fosfolipidică minoră a membranelor celulare. PIP_2 , fiind implicată în modularea funcției proteinelor, îmbogățește membrana plasmatică, formând un substrat pentru o serie de căi de semnalizare a unor proteine importante. În OCRS are loc o deficiență a PIP_2 în aparatul Golgi [7].

OCRS se manifestă de la vârsta de nou-născut, prin simptome clinice cauzate de malformațiile congenitale neurologice, oculare și renale [7]. Copiii bolnavi se nasc cu ambii ochi sever afectați de cataractă congenitală. Pot fi prezente și alte probleme ale ochilor, cum este glaucomul, întâlnit aproximativ la ½ dintre sugari, caracterizat printr-o presiune crescută intraoculară [8]. Majoritatea copiilor cu OCRS au un tonus muscular scăzut de la naștere (hipotonie neonatală severă), la fel și afectarea reflexelor tendinoase (ROT), ceea ce poate compromite respirația și alimentația, ducând la probleme respiratorii și dificultăți de hrănire în prima perioadă a vieții. Dezvoltarea abilităților motorii, cum este șezutul, stațiunea pe picioare și mersul pe jos, sunt întârziate. Mersul autonom apare după cel de-al treilea an de viață [9]. Totodată, au fost raportate convulsii și probleme de comportament, întârziere în dezvoltarea neuropsihică, capacitatea intelectuală variind de la normal la afectat sever. Retardarea psihomotorie este evidentă în copilărie, în timp ce problemele de comportament și complicațiile renale apar la adolescență [10]. Atât testele enzimatică cât și cele moleculare sunt disponibile pentru confirmarea diagnosticului și pentru detectarea prenatală a bolii [11]. Tratamentul include: extracția cataractei, controlul glaucomului, utilizarea medicamentelor pentru corectarea acidozei tubulare, a bolii osoase și problemelor de comportament, este indicată terapia fizică și logopedică [1]. Prognosticul depinde de gradul de afectare al SN și rinichilor.

Scopul studiului. Estimarea datelor din literatura de specialitate referitor la etiopatogenia, tabloul clinic și tratamentul OCRS. Descrierea unui caz clinic al unui copil (băiețel) cu Sm Lowe.

Material și metode. Au fost studiate 34 surse din literatura de specialitate (Library of PubMed) privitor la Sm Lowe. Descrierea unui caz clinic diagnosticat cu Sm Lowe confirmat prin testări moleculare genetice în Clinica Neurologie a Departamentului Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Caz clinic. Prezentăm cazul clinic al unui băiețel cu vârsta de 4,5 luni, internat în clinica neurologie în anul 2017, cu următoarele simptome: convulsii mioclonice, hipotonie generalizată, edeme periferice. Anamneza vieții: copil născut de la a 4-a sarcină, a 4-a naștere cu evoluție fiziologică, la 40 săptămâni de sarcină, cu greutatea 2800 g. Copilul prezintă de la naștere hipotonie și cataractă bilaterală. La vârsta de 1,5 luni a suportat intervenție chirurgicală pentru cataractă, însă performanțele vizuale au rămas slabe. Antecedentele familiale agravate: prezența problemelor oculare și renale la un unchi matern (cataractă congenitală, întârziere în dezvoltare, insuficiență renală și scolioză). Examinare clinică: prezente edeme periferice, nu fixează și nu urmărește obiectele, are o hipotonie marcată, nu îndeplinește mișcările motrice conform vârstei cronologice (nu ține capul, mișcările membrelor sunt lente, nu prinde jucăria), ROT diminuate, prezintă nistagmus orizontal, macrocranie, urechile diferite în dimensiuni, dispuse asimetric și inserate jos, deficit ponderal (4100 g). Examenul neurologic a indicat întârzierea funcției motorii și cognitive. Consultul oftalmologic: cataractă nucleară centrală la ambii ochi, presiune intraoculară crescută și edem cornean. Prin examinările de laborator efectuate s-a stabilit acidoză metabolică tubulară cu hipocaliemie tip II (pH - 6,9; pO_2 - 68,32 mm col. merc.; pCO_2 - 30,13 mm col. merc.; SO_2 - 92,11%; HCO_3 - 16,88 mmol/L; BEb - 7,8 mmol/L; BE eef - 8,05 mmol/L) și hipokalemie. Valorile serice ale Ca - 2,0 mmol/L, Ca^{+} - 1,12 mmol/L, P - 3,7 mmol/L, Na - 120 mmol/L, Cl - 96 mmol/L, creatinina - 0,08 mg/dL, ureea - 64 mg/dL, lactatdehidrogenaza (LDH) - 1200 U/L, creatinkinaza (CK) - 680 U/L. Examenul urinei: fosfaturie (28,89 mg/kg/sut), excreția Ca crescută (7,8 mg/kg/sut), proteinurie (1,86 g/24h). Aceste date au fost sugestive pentru dereglarea reabsorbției tubulare renale a fosfaților și creșterea indicelui de excreție fracțională a fosfatului (EFF). La radiografie, s-au constatat anomalii ale epifizelor radiale și ulnare, dovadă de rahitism. Examenul USG și scanarea renală – sugestivă pentru tubulopatie proximală generali-

Tabelul 1.

Apariția simptomelor sau complicațiilor OCSR în funcție de vârstă [2].

No	Vârsta de debut	Simptome
1.	Prenatal	Cataractă Creșterea nivelului alfa-fetoproteinei
2.	Neonatală	Cataractă Hipotonie musculară ROT profunde absente Creșterea CFK/ LDH Proteinurie cu greutate moleculară mică
3.	1 – 3 luni	Sindromul Fanconi
4.	Sugar și copil mic	Glaucom Deficiență de creștere Întârziere în dezvoltare
5.	Copil	Anomalii de comportament Cicatrici corneene, keloizi Fibroză tubulointerstițială / glomeruloscleroză
6.	Adolescență	Scolioză
7.	Adult	Artropatie Boala renală în stadiul final
8.	Fără vârstă specifică (la orice vârstă)	Convulsii Disfuncție plachetară

zată congenitală. RMN cerebrală: formațiuni chistice retrocerebelară dimensională și hipoplazia corpului callosum. Electromiografia – aspect normal. Prin examenul molecular-genetic, peste 1 lună după prima înernare, s-a depistat o mutație în exonul 9 a genei OCRL1, tipul c.741G>T p.(Trp247Cys), sugestivă pentru Sm Lowe. Astfel, a fost confirmat diagnosticul: Sindrom Oculocerebrorenal (Lowe), mutație în exonul 9 a genei OCRL1. Tetraplegie flască. Sindrom nefrotic. Cataractă congenitală. Disfuncția tubulară renală (tubulopatie congenitală). Rahitism hipofosfatic. Întârziere în dezvoltarea fizică și neuropsihică. Chist retrocerebelar de dimensiuni mari, hipoplazia corpului callosum. Tratament: medicație pentru corectarea acidozei tubulare și pentru menținerea funcției osoase, tratament suportiv pentru rahitism. Starea copilului s-a ameliorat. A fost recomandată intervenția chirurgicală pentru extracția cataractei. La vârsta de 9 luni, pe fondalul unei boli respiratorii acute, copilul a dezvoltat insuficiență renală acută, edem cerebral și edem pulmonar, care n-au putut fi corectate și controlate medicamentos, și în consecință, a decedat. La examenul morfopatologic s-a confirmat diagnosticul: Sindrom Oculocerebrorenal (OCSR). Insuficiență renală. Edem cerebral. Edem pulmonar. Cataractă nucleară centrală congenitală bilaterală. Tubulopatie proximală generalizată congenitală. Atrofie corticală, chist retrocerebelar de dimensiuni mari, hipoplazia corpului callosum.

Discuții. OCSR face parte din bolile rare. Con-

form observațiilor Asociației americane și a celei Italiene a Sm Lowe, prevalența estimată în populația generală este de aproximativ 1 din 500 000 [7, 12, 13]. În general, prevalența estimată este cuprinsă între 1 - 10 bărbați la 1.000.000 de locuitori [7]. Conform datelor din literatură, sinonimele Sm Lowe întâlnite, sunt: (1) Sm oculocerebrorenal (OCR); (2) Boala / Sm oculocerebrorenal al lui Lowe (OCRL); (3) Boala lui Lowe; (4) Distrofie oculocerebrorenală [1]. Cauzele OCSR sunt genetice, determinate de reducerea PIP₂. Acesta reprezintă o componentă fosfolipidă minoră a membranelor celulare, care constituie un substrat a multor căi de semnalizare celulară, în special pentru o serie de proteine. Dereglarea proceselor de sinteză condiționează dezechilibrul fosfotozididelor (care joacă un rol central în remodelarea citoscheletului și în transportul membranal), provocând apariția unor manifestări clinice la naștere și, eventual, complicații tardive. OCSR și alte variante ale bolii apar ca rezultat a mutațiilor în gena OCRL localizată pe brațul lung al cromozomului Xq 25-q 26, care conține 24 de exoni. Gena OCRL codifică proteina 105 PIP₂. În OCSR clasic defectele se concentrează în exonii 8–23, iar în varianta Dent-2 (forma ușoară), doar în primii șapte exoni. Anomaliile genei se transmit de către sexul feminin, X-lincat. Fiind o afecțiune multisistemică, OCSR implică în principal ochii, SNC și rinichii. Simptomele clinice ale bolii sunt evolutive și se modifică în timp (*tab. 1*). La toți copiii afectați cu acest sindrom este prezentă la naștere cataractă con-

genitală bilaterală, hipotonia musculară și areflexie, iar implicarea rinichilor poate lipsi. Sindromul renal, descris ca un Sm Fanconi, poate apărea în primele luni de viață și poate fi diferit în severitate între subiecți. În unele cazuri, poate fi asimptomatic sau prezentarea clinică poate fi neobișnuită. Odată cu înaintarea în vârstă cronologică, frecvent în perioada de adolescență, apar și alte semne de suferință a SN (întârziere a dezvoltării neuropsihice și motorie, tulburări comportamentale cu stereotipii, tulburări de temperament și agresivitate). Deseori sunt prezente dismorfismele faciale: anomalii de poziționare a urechilor, proeminarea boselor frontale, ochi adânci, obrajii dolofani, etc. [1, 14].

Simptomele clinice caracteristice ale Sm Lowe sunt cele descrise mai jos.

(1) *Simptome oculare.* Din partea ochilor se descrie cataracta congenitală bilaterală caracteristică bolii, prezentă de la naștere. De obicei, cataracta se dezvoltă intrauterin, în perioada embrionară precoce, ca consecință a modificărilor de migrație ale epiteliului cristalin embrionar [1, 2, 15] și se diagnostică în 90-100% din cazuri [7]. Un alt simptom ocular este glaucomul, prezent la sub 50% din pacienți, frecvent apare în primul an de viață, dar poate apărea și mai târziu în viață. De asemenea, pe parcursul vieții la 25% dintre indivizi, deseori după 5 ani, se dezvoltă cicatricile și keloidele corneei de origine non-traumatică, responsabile de disfuncția retiniană primară [2, 14, 16, 17]. Alte simptome oculare remarcate: strabismul, nistagmusul orizontal, micro- sau exoftalmosul, sclera albastră, constricția pupilelor, presiunea intraoculară poate fi ridicată sau normală. Modificările din partea ochilor duc adesea la orbire [7].

(2) *Simptome din partea SN.* Un simptom cardinal, primul semn sugestiv, din partea SN este hipotonia musculară neonatală severă, adesea cu absența ROT și periostale [1, 2] care poate fi de diferit grad de severitate, frecvent sever. Hipotonia compromise aspirația și poate cauza probleme respiratorii grave în prima perioadă a vieții. Deseori, hipotonia ridică probleme cu reținerea în dezvoltarea abilităților motorii. Acești copii obțin abilități independente după vârsta de 6-13 ani [2, 17], uneori, mersul autonom apare după 3 ani [1]. Dizabilitatea intelectuală este un simptom comun subiecților cu Sm Lowe. Retardul mental poate fi de severitate variabilă, cel mai des apare ca moderat sau sever [9], iar aproximativ 10% din cazuri se prezintă cu o ușoară întârziere mentală [1]. O parte dintre copiii cu Sm Lowe pot fi cu o dezvoltare neuropsihică normală și un intelect normal [2]. Cu toate acestea, la acești copii pe parcursul vieții pot apărea tulburări comportamentale [7]. Un alt simptom comun, care apare în ½ din cazuri, sunt convulsiile, care

nu apar sub o formă specifică [2, 14], iar o parte din pacienți (sub 9%) prezintă convulsii febrile [18]. Din punct de vedere al dezvoltării psihologice, parcursul pacienților cu Sm Lowe, evoluează cu un model caracteristic de anomalii comportamentale, caracterizat prin tulburări de conduită cu auto- și heteroagresivitate, iritabilitate, accese de furie, comportament obsesiv-compulsiv, mișcări repetitive complexe fără scop, etc. [2, 18]. Cauzele tulburărilor neuropsihice: demielinizarea fibrelor nervoase, glioză, afectarea stratificării cortexului, afectarea substanțială a substanței albe, leziuni chistice ale creierului, deficiență de aminoacizi. Deseori pot fi găsite hipoplazia corpului callosum, chisturi subarahnoidiene și hidrocefalie [7].

(3) *Simptome renale.* Principalul sindrom care caracterizează boala renală este Fanconi renal definit printr-o disfuncție tubulară proximală (tubulopatie proximală generalizată) [4] și insuficiență renală lentă progresivă către a doua sau a treia decadă a vieții [2]. Disfuncția tubulară renală poate lipsi la naștere, iar în primele săptămâni până la luni de viață, se poate manifesta. Severitatea bolii renale poate varia semnificativ între pacienți și tinde să se agraveze odată cu înaintarea în vârstă. Majoritatea pacienților vor dezvolta insuficiență renală cronică în a doua decadă a vieții, iar în stadiu final al bolii vor necesita dializă. Transplantul renal poate fi o șansă pentru acești pacienți [1, 2, 4]. Simptomele comune ale Sm Fanconi renal, includ: (1) proteinurie cu greutate moleculară mică, prezentă la toți pacienții (poate fi utilă în diagnosticul perinatal); (2) hiperaminoacidurie generalizată (apare la sub 80% dintre pacienții cu Sm Lowe clasic, dar numai la ½ din pacienții cu boala Dent-2); (3) enzimurie lisosomică / hiperenzimemie (creșterea nivelului enzimelor lizozomale), aceasta sugerează absorbția afectată comună proteinuriei și cauza deteriorării țesuturilor; (4) acidoză tubulară renală proximală hipercloremică tip II (scăderea producției de amoniac, diferențiază Sm Lowe cu alte forme ale Sm Fanconi renal); (5) fosfaturie (pierderea fosfatului renal, duce la dezvoltarea rahitismului hipofosfatic, osteomalaciei și fracturilor patologice); (6) hiper calciurie (duce la nefrocalcinoză și nefrolitiază); (7) glucozurie; (8) hipokaliemie, frecvent legată de hiper aldosteronismul secundar; (9) acumulare renală defectuoasă de ^{99m}Tc -Technetium-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA), ce constată prezența leziunilor tubulare proximale și cicatricile focale [2, 7, 10]. Au fost stabilite și alte sindroame: uretrohidronefroza bilaterală, nefropatie obstructivă, pielonefrită, sindrom nefrotic incomplet [7]. Insuficiența renală lent progresivă este un semn distinctiv al Sm Lowe care apare în rezultatul afectării ratei de filtrație glomerulară (GFR) [1, 2, 7]. Leziunile tubulare renale progresive

duc la scăderea funcţiei renale, glomeruloscleroză, în consecinţă, la fibroză tubulointerstiţiară [2].

(4) *Complicaţiile OCSR* sunt descrise în continuare. *Anomaliile musculare* şi *scheletice* reprezintă manifestări des întâlnite. Hipotonia musculară duce la hipermobilitate articulară, totodată hipodinamia contribuie la dezvoltarea contracturilor şi osteopeniei [1, 2]. *Osteopenia* este prezentă aproape la toţi pacienţii cu Sm Lowe şi se poate agrava în urma acidozei netratate şi pierderii fosfatului renal [19]. Alte complicaţii ale bolii sunt *rahitismul* şi *fracturile patologice*. Pe parcursul vieţii o jumătate dintre pacienţi dezvoltă *scolioză* cu progresie după pubertate. Printre alte simptome descrise se citează şi *criptorhismul*, care trebuie tratat cu preparate hormonale sau, la necesitate, chirurgical [1, 2, 14, 17]. Se remarcă *tenosinovita*, *artrita* şi *artropatia* [20], raportate mai des la pacienţii cu vârsta peste 20 de ani [17]. Se descriu şi următoarele manifestări clinice: *fibroză palmară* şi *plantară*, *nodulii focali*, *edemul articulaţiilor*, *gleznelor* şi *încheieturilor interfalangiene* şi *metacarpiene*, ulterior cu *contracturi* de flexie şi, în cele din urmă, la fracturi osoase [2]. Un simptom caracteristic este *retardul sever al creşterii* în perioada postnatală [2], astfel că aceşti copii au o înălţime medie sub percentila a treia până la vârsta de 3 ani, iar în continuare, întârzie în dezvoltarea pubertăţii [21]. *Manifestările orale* şi *dentare* includ hipoplazia smalţului, dentină displastică şi erupţie dentară întârziată, asociate cu chisturi eruptive [22]. La mai mulţi pacienţi au fost raportate *leziuni chistice benigne* la nivelul pielii şi *chisturi* epidermice mari localizate pe scalp, posibil legate de concentraţii extracelulare crescute de enzime lizozomale [23].

Confirmarea diagnozei OCSR se face prin prezenţa semnelor clinice (*tab. 1*), confirmate prin analiza molecular-genetică. Simptomele cardinale: (1) oculare (cataracta bilaterală congenitală prezentă la naştere); (2) SN (hipotonie şi areflexie neonatală; întârziere în dezvoltarea psihomotorie în copilărie şi comportament stereotip – în adolescenţă) şi (3) renale (Sm Fanconi renal, poate apărea în primele luni de viaţă şi diferă în severitate între indivizi).

Analiza *molecular-genetică* contribuie la confirmarea diagnozei. Gena OCRL este localizată pe Xq25-26 şi cuprinde 24 de exoni care ocupă 52 kb. Regiunea de codare include exonii 1–23. Au fost descrise peste 200 de variante de mutaţii în gena OCRL, însă la o parte (10-20%) dintre pacienţii cu Sm Lowe suspectat, nu a fost găsită nicio variantă. În sindromul Lowe clasic defectele se concentrează în exonii 8–23 [24]. Există o corelaţie genotip-fenotip în Sm Lowe (fenotip clasic) / boala Dent-2 (fenotip mai uşor), care corelează cu severitatea clinică a bolii. Recent

a fost raportat un pacient cu o variantă p.Asp523Asn care s-a prezentat cu manifestări cerebrale şi renale ale Sm Lowe, în timp ce cataracta a fost observată pentru prima dată la vârsta de 10 ani [25]. Mutaţiile de novo sunt raportate la 30% dintre bărbaţii afectaţi. Astfel, la purtătorii de sex feminin post-pubertal se adăpostesc variante ale OCRL, ceea ce confirmă necesitatea consilierii genetice a femeilor însărcinate suspecte pentru o astfel de problemă, în special, în familiile cu o variantă cunoscută de OCRL [2]. Studiile relatează că mamele transportatori în 25% au posibilitatea să nască un băiat afectat, în 25% – o fiică transportatoare, în 25% – un băiat neafectat şi în 25% – o fată non-purtătoare. Mamele băieţilor afectaţi de Sm Lowe ar trebui să fie supuse testării prenatale pentru un posibil mozaicism germinal. La necesitate, se recomandă diagnosticul prenatal (screening prenatal) prin prelevarea de lichide amniotice şi măsurarea activităţii PIP₂ în amniocitele cultivate [11]. Un alt parametru care poate fi măsurat în serul matern şi lichidul amniotic este alfa-fetoproteina [2, 26], sau prezenţa cataractei fetale pe imaginile ultrasonografice [27]. Diagnosticul prenatal trebuie oferit tuturor familiilor afectate, astfel, la 9-11 săptămâni se testează activitatea enzimatică în lichidul amniotic, iar la 15-20 săptămâni poate fi efectuată testarea moleculară directă pentru mutaţiile genei OCRL1.

Diagnosticul diferenţial al OCSR se face de la vârsta de nou-născut cu infecţiile congenitale (în special rubeola), tulburările peroxisomale (tulburările de spectru Zellweger), mitocondriopatiile, distrofiile congenitale miotonice sau miopatiile congenitale (boala Muşchi-Ochi-Creier), Sm Nance-Horan, Sm Smith-Lemli-Opitz; toate se pot asocia cu probleme oculare şi hipotonie de la naştere. Pentru a pune în discuţie aceste diagnoze, este important să excludem implicarea renală [1]. Rubeola congenitală (la feţii expuşi de la mama ce a contactat virusul în timpul sarcinii), se caracterizează prin anomalii ale inimii, SN, ochilor şi urechilor. Tulburările de spectru Zellweger, se caracterizează prin hipotonie, dificultăţi de alimentare şi caracteristici faciale anormale, la fel, deficienţe de vedere şi auz, convulsii şi disfuncţii hepatice. Sm Nance-Horan (Sm cataractă-dentară), se caracterizează prin anomalii ale dinţilor şi cataractă congenitală. Sm Smith-Lemli-Opitz, creştere lentă înainte şi după naştere, microcefalie, dizabilitate de dezvoltare, defecte multiple, inclusiv disgenezie facială, cataractă ocazională la naştere, defecte cardiace, defecte de degete (degete suplimentare) şi de organe genitale (subdezvoltate la bărbaţi).

Managementul pacientului cu Sm Lowe este în relaţie directă cu datele clinico-paraclinice prezente de la naştere (*tab. 2*).

Tabelul 2.

Date clinico-paraclinice de bază sugestive pentru OCRS

Organul afectat	Simptomatologie
Ochi	Cataractă congenitală uni- sau bilaterală, glaucom congenital, buftalmie bilaterală, nistagmus, strabism divergent, creșterea presiunii intraoculare, opacitatea corneei, focare coreoretinale, scăderea fotosensibilității retinei, lipsa fotoreacției, exoftalmie, orbire. USG prenatală - degenerarea fibrelor primare ale lentilelor posterioare. Este indicată consultația oculistului și oftalmoscopia. Intervenție chirurgicală.
Sistem nervos central (SNC)	Retard progresiv în dezvoltarea psihomotorie, hidrocefalie, hipotonie generalizată, tetraplegie flască, tulburări psihologice de dezvoltare. Imagistica prin RMN cerebrală: ventriculomegalie, leziuni în materia albă periventriculară și profundă, hipogenezia corpului callosum, atrofie cerebrală, hipoplazie cerebeloasă, pachigirie, polimicrogirie, migrație neuronală aberantă, chisturi subependimale, localizate în substanța albă, periventriculare. Creșteri ale nivelurilor plasmaticice ale LDH, CPK și transaminazelor.
Rinichi	Rahitism hipofosfatemic, acidoză metabolică cu fosfaturie cu hipokalemie de tip II, glucozurie, hiperaminoacidurie. Nefropatie obstructivă, pielonefrită, uterohidronefroză, sindrom nefrotic incomplet, insuficiență renală. Se evaluează nivelurile de ioni serici și urinari, cum sunt: Ca, Ca ²⁺ , fosfataza alcalină, K, Na, Cl, P, Mg, creatinina și urea serică, dar și excreția P și Ca, calciuria. Este indicată ultrasonografia renală, pentru măsurarea dimensiunilor ambilor rinichi.

Examinările molecular-genetice sunt esențiale în confirmarea Sm Lowe [28, 29]. Autorii unui studiu au realizat o analiză genotip-fenotip a mutațiilor care rezultă în glaucom congenital (fenotipul ocular al Sm Lowe). Autorii au prezentat două modele de analiză a mutațiilor la 2 pacienți cu Sm Lowe (secvențializarea ADN-ului genei OCRL1 în keratinocite). La primul pacient s-a descoperit o mutație nouă localizată în exonul 8 (c.739-742delAAAG, p. Lys192Lys fsX8), relevând modificarea dimensiunii de translație a proteinei OCRL pentru 901 până la 200 de aminoacizi. La al doilea pacient, secvențierea ADN-ului a relevat a mutație la coada exonului 14 din OCRL (c. 1595-1631del, p. Tyr477Leu fsX), ceea ce a provocat o modificare a lungimii proteinei la 506 aminoacizi [8].

Tratamentul pacienților cu OCSR este complex. Hipotonia poate duce la probleme de alimentare, pentru ce este necesar aplicarea gavajului nazogastric și măsuri standard pentru refluxul gastroesofagian. Pentru a promova dezvoltarea optimă a vederii trebuie eliminată timpuriu cataracta. Glaucomul necesită medicamente sau o intervenție chirurgicală. Disfuncția tubulară de tip Fanconi se tratează cu suplimente orale de bicarbonat de sodiu sau de potasiu, sau citrat. Dozele trebuie calculate individual. Deseori, este necesară corecția acidozei metabolice, rahitismului hipofosfatemic cu calciurie, fosfaturie, administrarea preparatelor de calciu, metaboliților activi, preparate cu vitamina D [2]. La sugari și copii foarte mici, suplimentele orale trebuie ajustate prompt. Rahitismul sugarului trebuie tratat cu suplimente orale de fosfat, calcitriol și vitamina D, cu evitarea cantităților excesive de vitamina D (acestea pot crește excreția rena-

lă de calciu). Tratamentul trebuie să fie orientat spre menținerea nivelului seric de calciu și parathormone [1]. Dieta prevede restricția clorurii de sodiu și galactozei, dar fără restricții în aportul de lichide [7]. Uneori, poate fi nevoie de perfuzii intravenoase [1, 7]. Tratamentul chirurgical pentru extracția cataractei trebuie să fie timpuriu, ce presupune evitarea ambliopiei), rareori, goniectomia pentru glaucomă. Uneori sunt posibile recidivele de cataractă [2, 16]. Examenul oftalmoscopic trebuie efectuat frecvent pentru a depista timpuriu glaucomul. Prescrierea ochelarilor se recomandă la copiii mai mari, care au dobândit abilități vizuale, pentru îmbunătățirea funcției vizuale și abilităților psiho-sociale [1, 2, 7, 17]. Terapia simptomatică are ca scop stimularea proceselor metabolice din SNC, normalizarea indicatorilor de dezvoltare fizică, îmbunătățirea stării sistemului cardiovascular și a țesutului muscular. Sunt recomandate cursuri de nootropil, encefabol, pantogam, vitamine din grupul B, antioxidante [7]. Acidoza tubulară renală trebuie recunoscută și tratată prompt la copil. Se impune corecția conform schemei bicarbonat / citrat (citrat de sodiu și / sau potasiu și bicarbonat de sodiu în doze și combinații variabile), preparate de calciu, complexul de fosfați, metaboliții activi ai vitaminei D, prescrise sub controlul nivelului de calciu și fosfați din ser și urină [7]. La fel, trebuie menținute nivelurile de bicarbonat seric sub 20 mEq / l (dozele pot varia între 1-8 mEqKg / zi, fiind divizate în cel puțin trei doze separate). Citratul de potasiu ajută la prevenirea nefrocalcinozei, totodată tinde să reducă excreția renală de calciu. Aportul de sodiu trebuie ajustat în funcție de gradul de pierdere renală de sare. La pacienții cu

poliurie se administrează suplimentar lichide. Dializă peritoneală sau decizia despre efectuarea unui transplant renal sunt indicate în insuficiența renală cronică [1]. Areflexia este o stare particulară, care nu necesită tratament. Convulsiile necesită tratament cu medicamente specifice. Problemele de comportament și tulburarea obsesiv-compulsivă pot fi tratate cu droguri precum, neurolepticele, antidepresivele, stimulentele și benzodiazepinele, care sunt doar parțial eficiente. Au fost raportate rezultate promițătoare cu clomipramină, paroxetină și risperidonă [1, 2, 17]. Pentru îmbunătățirea creșterii este indicată terapia cu hormonii de creștere [30]. Trebuie tratat corect rahitismul pentru a menține mobilitatea articulară, cu scop de profilaxie a osteopeniei, fracturilor patologice și contracturilor. Pentru prevenirea scoliozei sunt necesare terapii standardizate, inclusiv purtarea unui corset, dacă este necesar, o intervenție chirurgicală) [1]. Pentru complicațiile ortodontice, este necesară terapia ortodontică [31]. Tratamentului hormonal este indicat în criptorhidie, iar chirurgia este rareori necesară [1]. În literatură nu există date privind tratamentul nefrocalcinozei în Sm Lowe. Pot fi utilizate diureticele tiazidice pentru a reduce excreția de calciu la pacienții cu Dent-1 [32]. Utilizarea diureticelor în pierderile renale de potasiu trebuie valorificată contrar riscului de hipokalemie și hipovolemie. Citratul de potasiu poate fi util, deoarece corectează atât hipokalemia cât și acidoza metabolică și s-a dovedit că amână nefrocalcinoza la un model animal cu boala Dent-1 [33]. Terapia de reabilitare este necesară pentru tratarea hipotoniei și a complicațiilor sale. Programele psihologice, pedagogice și ocupaționale adecvate favorizează capacitatea de învățare, prevenind crizele comportamentale din perioada adolescenței [1, 2, 17]. Sunt recomandate programe de intervenție timpurie care includ terapie fizică, terapie ocupațională, terapie de vorbire și limbaj, servicii de educație specială și servicii pentru deficienți de vedere, care ar trebui să înceapă din copilărie. Pacienții cu Sm Lowe necesită să fie monitorizați de o echipă de specialiști medicali pe tot parcursul vieții, incluzând: nefrolog, oftalmolog, neurolog pediatru, pediatru, nefrolog, genetician, ortoped, stomatolog, dermatolog, imagist, nutriționist, endocrinolog, specialist în dezvoltarea copilului, etc.

Prognoza și calitatea vieții. Pacienții pot deceda în primii ani de viață, ca urmare a bolii renale, a hipotoniei sau a unei susceptibilități sporite la boli infecțioase. Cele mai frecvente cauze de deces sunt: bolile respiratorii, convulsiile și moartea subită. Cel mai des, moartea apare între sfârșitul celui de-al doilea deceniu și începutul celui de-al patrulea deceniu

de viață. Cea mai depărtată cauză a decesului este tubulopatia renală, evoluând progresiv în insuficiență renală [1]. Riscul de deces la copii care nu primesc tratament este edemul cerebral și pulmonar, complicațiile infecțioase, progresia spre uremie terminală [7]. Calitatea vieții depinde de durata manifestărilor mentale și renale, fiind relaționată cu orbirea, retardul mental, rahitismul sever și hipotonia musculară, care limitează copilul în mișcare [1, 2, 7, 17, 33].

În această lucrare am prezentat o observație clinică asupra unui băiețel care a fost diagnosticat cu OCRS. El a prezentat la naștere cataractă congenitală, hipotonie musculară severă, întârziere în dezvoltarea neuropsihică și fizică. Insuficiența renală cu edeme periferice s-a dezvoltat foarte precoce, urmată de acidoză metabolică și proteinurie, fosfaturie, hipercalcemie, hipokaliemie, sugestive pentru dereglarea reabsorbției tubulare renale a fosfaților și creșterea indicelui de EFF. Aceste descoperiri clinice și de laborator au fost sugestive pentru OCRS. Secvențializarea reacției în lanț a polimerazei acidului dezoxiribonucleic al pacientului, izolat din probele de sânge, a evidențiat o mutație în nucleotidul c.741G>T din exonul 9 a genei OCRL1, rezultând o substituție de aminoacizi p.(Trp247Cys). Astfel de mutații sunt descrise în literatura de specialitate și reprezintă o variantă patogenă cunoscută [34]. Pacientul a fost tratat conform ghidului de tratament. Boala a evoluat progresiv cu insuficiență renală, complicații neurologice și edem pulmonar, pe fondal de infecție respiratorie, ceea ce a determinat cauză decesului la o vârstă mică.

Concluzii.

Pe parcursul anilor s-au făcut multe progrese în ceea ce privește înțelegerea funcțiilor și rolului genei OCRL-1 în metabolismul celular și înțelegerea manifestărilor din partea multor organe și sisteme în cadrul OCRS (Sm Lowe). Posibil că, factorii care determină severitatea bolii sunt legați de specificul mutației, de vârstă, de bolile concomitente și complicații. Am descris cazul clinic al unui băiețel diagnosticat cu Sm Lowe, cu tip de moștenire recesiv X-lincat, mutație în exonul 9 a genei OCRL1, tip c.741G>T p.(Trp-247Cys), care a cauzat o patologie multiorganică cu implicarea ochilor, sistemului nervos și a rinichilor, cu un prognostic nefavorabil. Tubulopatia proximală generalizată congenitală sau Sm Fanconi a progresat prin dezvoltarea insuficienței renale, a edemului cerebral, pulmonar și convulsiilor, pe fondalul cărora copilul a decedat. Prezentarea acestui caz a demonstrat existența unei variante a OCRS, caracterizată printr-o formă severă a bolii. Descoperirile clinice și identificarea mutațiilor în gena OCRL pot îmbunătăți gestionarea pacientului.

Bibliografie

1. Loi Mario. Lowe syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1: 16. doi: 10.1186/1750-1172-1-16.
2. Bökenkamp Arend, Ludwig Michael. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(12): 2201–2212.
3. Lowe CU, Terrey M, Mac LE. Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation; a clinical entity. *AMA Am J Dis Child.* 1952; 83:164–184.
4. Bockenbauer D, Bokenkamp A, van't Hoff W, Levtschenko E, Kist-van Holthe JE, Tasic V, Ludwig M. Renal phenotype in Lowe Syndrome: a selective proximal tubular dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1430–1436.
5. Bickel H, Thursby-Pelnam DC. Hyper-amino-aciduria in Lignac Fanconi disease, in galactosemia and in an Obscure Syndrome. *Arch Dis Child.* 1954; 29:224–231.
6. Richards W, Donnel GN, Wilson WA, Stowens D, Perry T. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Dis Child.* 1965; 109:185–203.
7. Leviashvili JG, Savenkova ND, Anichkova IV. RENAL PATHOLOGY FEATURES IN CHILDREN WITH LOWE SYNDROME. Saint-Petersburg, Russia. *Nephrology.* 2015. V. 19, no 6: 53-60.
8. Song E., Luo Na, Alvarado JA, et al. Ocular Pathology of Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe: Novel Mutations and Genotype-Phenotype Analysis. *Scientific Reports,* 2017, V. 7, Article number: 1442 (2017).
9. Kenworthy L, Park T, Charnas LR. Cognitive and behavioural profile of the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet.* 1993; 46:297–303. doi: 10.1002/ajmg.1320460312.
10. Ramirez IB, Pietka G, Jones DR, et al. Impaired neural development in a zebrafish model for Lowe syndrome. *Hum Mol Genet.* 2012; 21, 1744–1759, doi:10.1093/hmg/ddr608 (2012).
11. Sethi SK, Lunardi J, Kabra M, Deka D, Bagga A. Antenatal diagnosis of Lowe syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14:296–297. doi: 10.1007/s10157-010-0267-2.
12. Coca SG, Relly RF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. In: Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW. ed. *Genetic diseases of the kidney.* ELSEVIER, 2009; 587-596.
13. Zhang YQ, Wang F, Ding J, Yan H, YangYL. Novel OCRL mutations in Chinese children with Lowe syndrome. *World J Pediatr* 2013; 9 (1): 53–57 12.
14. Nussbaum RL, Suchy SF. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe (Lowe syndrome) In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8. Ch 252. Mc-Graw Hill, New York; 2001. pp. 6257–6266.
15. Tripathi RC, Cibis GW, Tripathi BJ. Pathogenesis of cataracts in patients with Lowe's syndrome. *Ophthalmology.* 1986; 93:1046–1051. doi: 10.1016/S0161-6420(86)33622-4.
16. Walton DS, Katsavounidou G, Lowe CU. Glaucoma with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *J Glaucoma.* 2005; 14:181–185. doi: 10.1097/01.jig.0000158850.07732.05.
17. McSpadden K (2010) *Living with Lowe Syndrome: A guide for families, friends and professionals.* Lowe Syndrome Association Inc., Chicago Ridge, 2010.
18. Kenworthy L, Charnas L. Evidence for a discrete behavioral phenotype in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Am J Med Genet.* 1995; 59:283–290. doi: 10.1002/ajmg.1320590304.
19. Charnas LR, Gahl WA. The oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Adv Pediatr.* 1991; 38:75–107.
20. Elliman D, Woodley A. Tenosynovitis in Lowe syndrome. *J Pediatr.* 1983; 103:1011. doi: 10.1016/S0022-3476(83)80759-8.
21. Bokenkamp A, Bockenbauer D, Cheong HI, Hoppe B, Tasic V, Unwin R, Ludwig M. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr.* 2009; 155:94–99. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.049.
22. Rodrigues Santos MT, Watanabe MM, Manzano FS, Lopes CH, Masiero D. Oculocerebrorenal Lowe syndrome: a literature review and two case reports. *Spec Care Dentist.* 2007; 27:108–111.
23. Nandedkar MA, Minus H, Nandedkar MA. Eruptive vellus hair cysts in a patient with Lowe syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21:54–57.
24. Hichri H, Rendu J, Monnier N, Coutton C, Dorseuil O, Poussou RV, Baujat G, Blanchard A, Nobili F, Ranchin B, Remesy M, Salomon R, Satre V, Lunardi J. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat.* 2011; 32:379–388.
25. Recker F, Zaniew M, Bockenbauer D, et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30:931–943.
26. Miller RC, Wolf EJ, Gould M, Macri CJ, Charnas LR. Fetal oculocerebrorenal syndrome of Lowe associated with elevated maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:77–80.
27. Daskalakis G, Anastasakis E, Lyberopoulos E, Antsaklis A. Prenatal detection of congenital cataract in a fetus with Lowe syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30:409–410.
28. Recker F, Zaniew M, Böckenbauer D et al. Characterization of 28 novel patients expands the mutational and phenotypic spectrum of Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (6): 931–943.
29. Liu T, Yue Z, Wang H et al. Novel Mutation of OCRL1 in Lowe Syndrome. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1):89-92.
30. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108:730–735. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60397-1.
31. Ruellas AC, Pithon MM, dos Santos RL, de Oliveira DD, de Oliveira AM, de Oliveira MM. Orthodontic treatment of a patient with Lowe syndrome. *Am J Orthod*

Dentofac Orthop. 2011; 140:562–568. doi: 10.1016/j.ajodo.2009.12.039.

32. Raja KA, Schurman S, D'Mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:2938–2944.

33. Cebotaru V, Kaul S, Devuyst O, et al. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the

CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease. *Kidney Int*. 2005; 68:642–652.

34. Suarez-Artiles L, Perdomo-Ramirez A, Ramos-Trujillo E, Claverie-Martin F. Splicing Analysis of Exonic OCRL Mutations Causing Lowe Syndrome or Dent-2 Disease. *Genes (Basel)*. 2018; 9(1). pii: E15. doi: 10.3390/genes9010015.