

Síndrome de Kelley-Seegmiller: apresentação sob a forma de insuficiência renal aguda

Maria do Céu Ribeiro, Helena Jardim

Unidade de Nefrologia Pediátrica. Serviço de Pediatria Médica. Hospital de S. João. Porto

Resumo

A nefropatia por ácido úrico é rara em idade pediátrica, estando mais frequentemente associada à síndrome de lise tumoral. Um rapaz, actualmente com 10 anos de idade, aos 2 meses de vida apresentou insuficiência renal aguda e nefrocalcinose, associadas a hiperuricemia marcada. O estudo analítico da via das purinas permitiu o diagnóstico de défice parcial de hipoxantina guanina fosforibosiltransferase (HPRT) na criança e em familiares afectados. O tratamento precoce e o acompanhamento adequado permitiram recuperar e manter a normalidade da função renal e o controlo da hiperuricemia.

Palavras-chave: Nefropatia por ácido úrico, hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, Síndrome de Kelley-Seegmiller.

Acta Pediatr Port 2007;38(1):26-8

Kelley-Seegmiller Syndrome: presentation as acute renal failure

Abstract

Uric acid nephropathy is rare in children, most frequently associated with tumor lysis syndrome. A male child, presently 10-year-old, presented at 2 months of age with acute renal failure and nephrocalcinosis associated with marked hyperuricemia. The analysis of purine's pathway enabled the diagnosis of partial deficit of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) in the child and in affected relatives. Prompt treatment and close follow-up allowed the patient to recover and maintain normal renal function and controlled hyperuricemia.

Key-words: Uric acid nephropathy, Kelley-Seegmiller Syndrome, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase.

Acta Pediatr Port 2007;38(1):26-8

Introdução

Nas últimas décadas, a nefrolitíase na infância deixou de ser predominantemente de causa infecciosa, passando a ser pos-

sível identificar uma causa metabólica em mais de 40% das crianças afectadas¹.

A hipoxantina guanina fosforibosiltransferase (HPRT) é uma enzima vital na via das purinas, permitindo a metabolização da hipoxantina e guanina (Fig.1). A sua deficiência leva à produção descontrolada de ácido úrico com subsequente hiperuricemia e hiperuricosúria.

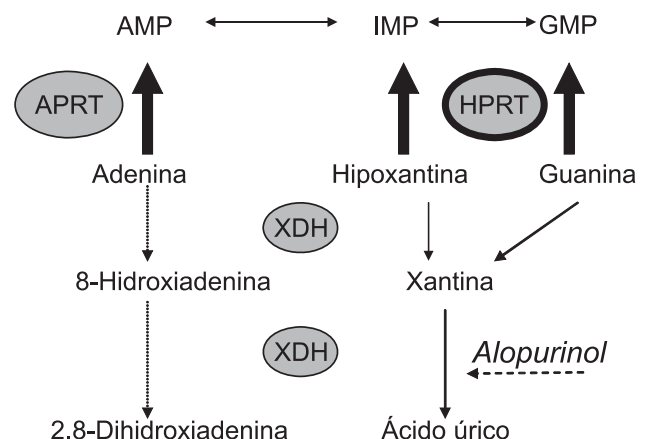


Figura 1 – Via das purinas. O défice de HPRT causa acumulação de hipoxantina e guanina com subsequente formação de xantina. O alopurinol impede a metabolização desta em ácido úrico. XDH = xantina desidrogenase; HPRT = hipoxantina guanina fosforibosiltransferase, APRT = adenina fosforibosiltransferase. Adaptado de Kassimatis *TI et al*⁹.

O défice de HPRT é um defeito associado ao cromossoma X (Xq26-27.2), transmissível à descendência desta forma ou como mutação *de novo*²⁻³. As manifestações clínicas variadas estão relacionadas com a actividade enzimática residual: se inferior a 1,5% estaremos na presença da sua manifestação mais grave a Síndrome de Lesch-Nyhan, entre 1,5 e 8% os doentes apresentam não só hiperuricemia como também alterações neurológicas, ainda que de menor gravidade que na Síndrome de Lesch-Nyhan, tendo sido este o caso dos doentes investigados por William N. Kelley e J. Edwin Seegmiller em

Recebido: 06.12.2006
Aceite: 22.03.2007

Correspondência:
Maria do Céu Ribeiro
Rua António Patricio, nº 104 - R/c Esq.
4460-204 Sra da Hora, Matosinhos
mariadoceuribeiro@yahoo.co.uk

1967⁴. O valor acima de 8% define o défice parcial de HPRT, actualmente denominado síndrome de Kelley-Seegmiller, cujas manifestações clínicas se relacionam unicamente com a hiperuricemia estando ausentes quaisquer manifestações neurológicas³. O presente caso clínico inclui-se nesta última forma.

Relato do Caso

Lactente de 2 meses de idade, sexo masculino, caucasiano, com antecedentes gestacionais e neonatais irrelevantes e antecedentes familiares na linhagem materna de nefropatia por ácido úrico (tia, avó e primo em primeiro grau com hiperuricemia e nefrolitíase), iniciou após o período neonatal estagnação ponderal e recusa alimentar. O quadro clínico motivou suspeita de infecção do trato urinário e a realização de ecografia renal, cuja imagem foi sugestiva de nefrocalcinose. Internado nessa data para estudo, apresentava sinais de desidratação ligeira e tensão arterial acima do percentil 95 para a faixa etária. Tinha acidose metabólica (pH 7,34, HCO₃ 18,3 mmol em sangue venoso), insuficiência renal com *clearance* da creatinina (fórmula de Schwartz) de 24,1 mL/min/1,73m² (VN 39-114 mL/min/1,73m²) e hiperuricemia de 155 mg/L (VN 24-64 mg/L). O exame sumário de urina revelou numerosos cristais de ácido úrico e o exame cultural foi negativo. A relação ácido úrico/creatinina em urina de 24 horas foi de 9,1 mg/mg (VN ≤1).

Face à história familiar de nefropatia por ácido úrico, foi efectuado estudo analítico da via das purinas em sangue periférico. Este estudo revelou HPRT de 2 nmol/mg Hb/h (VN 80-130 nmol/mg Hb/h), com 33% de actividade residual (VN >98%).

A terapêutica instituída consistiu na alcalinização urinária com bicarbonato de sódio (3 mEq/Kg/dia com o objectivo de obter pH urinário de 7), e alopurinol (5 mg/Kg/dia) ao que se associou reforço da hidratação e dieta pobre em purinas. A evolução clínica foi favorável com rápida melhoria da função renal e diminuição dos níveis séricos de ácido úrico. A imagem ecográfica posterior revelou rins normais, sem sinais de litíase nem nefrocalcinose.

Actualmente com 10 anos de idade, mantém terapêutica com alopurinol (1,25 mg/kg/dia) e acompanhamento anual em Consulta de Nefrologia Pediátrica com avaliação clínica e analítica (uricemia e função renal) e realização de imagem ecográfica renal. O peso e a estatura persistem no percentil 50 e o desenvolvimento psicomotor é adequado à idade. A função renal encontra-se dentro da normalidade e os valores de ácido úrico sérico, apesar de elevados, mantêm-se estáveis (última avaliação de 107,3 mg/L). A última ecografia renovesical mostrou apenas sinais de litíase incipiente.

No estudo familiar, foi determinado excesso de produção de ácido úrico na avó e na tia maternas, sendo normal na mãe. Não se encontraram alterações na linhagem paterna. O irmão de 3 anos de idade apresenta a mesma síndrome, diagnosticada após imagem ecográfica de litíase renal no segundo ano de vida, e está actualmente sob tratamento semelhante.

Discussão

Anomalias da via das purinas são causa rara de nefropatia por ácido úrico na infância. Entre as causas mais frequentes de superprodução de ácido úrico podemos encontrar situações de destruição celular (síndrome de lise tumoral ou queimaduras graves), e outras doenças metabólicas como a glicogenose tipo 1, por défice da enzima glicose-6-fosfatase, em que os achados clínicos são determinantes para o seu diagnóstico^{1,5}. A existência de história familiar de nefropatia a ácido úrico deve indicar a possibilidade de défices enzimáticos na via das purinas. Este diagnóstico só pode ser efectuado em laboratórios especializados com doseamentos enzimáticos e determinação da actividade funcional residual das enzimas envolvidas. Também a gota familiar juvenil, rara na infância, com apresentação frequentemente mais tardia por altura da puberdade se caracteriza por hiperuricemia mas com excreção fraccional de ácido úrico extremamente reduzida⁶. O inverso passa-se na hipouricemia renal hereditária em que a disfunção de URAT 1 (permutador renal de uratos), leva a hiperuricosúria com subsequente nefropatia por ácido úrico mas acompanhada de hipouricemia¹.

As mulheres heterozigotas para a síndrome Kelley-Seegmiller, têm caracteristicamente excreção elevada de oxipurinas mas raramente apresentam hiperuricemia como neste caso⁷. O estudo molecular da mutação associada a esta síndrome, apesar de possível, não está facilmente disponível, assim, a produção exagerada de oxipurinas pode ser usada para determinação do estado de portador assintomático⁷.

O tratamento desta síndrome baseia-se no reforço hídrico, diminuição da ingestão de purinas, alcalinização urinária com o objectivo de manter o pH urinário acima do limite de solubilidade do ácido úrico (pKa 5.5) e na administração de alopurinol. A dose deste deve ser titulada de acordo com os valores da uricemia, da função renal e dos dados ecográficos demonstrativos de litíase renal, uma vez que o bloqueio excessivo da xantina desidrogenase tem efeitos nefastos com a produção de xantinúria marcada e desenvolvimento de litíase renal a xantinas⁸. O prognóstico dos doentes com Síndrome de Kelley-Seegmiller depende da adesão ao tratamento, que deve ser optimizado face às características individuais e à magnitude do defeito enzimático.

Em conclusão, esta é uma doença com expressão variável, cujas manifestações clínicas podem ser evidentes desde o período neonatal ou manter-se silenciosa, manifestando-se apenas no adulto jovem, sob a forma de insuficiência renal crónica, tornando necessário considerar este diagnóstico durante a investigação de nefropatia por ácido úrico⁹.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Prof. Dra Anne Simmonds e ao Purine Research Laboratory do Guy's Hospital, de Londres, o seu interesse e colaboração na investigação clínica deste caso, permitindo a confirmação do diagnóstico e o estudo familiar alargado.

Referências

1. Cameron MA, Sakhae K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1587-92.
2. Augoustides-Savvopoulou P, Papachristou F, Fairbanks L, Dimitrakopoulos K, Marinaki AM, Simmonds A. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: a cautionary tale. *Pediatrics* 2002;109:17-20.
3. Cherian S, Crompton CH. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency presenting as acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1811-3.
4. Kelley WN, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE. A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc Nat Acad Sci* 1967;57:1735-9.
5. Reis CVS, Penna FJ, Oliveira MCC, Roquete MLV. Glicogenose tipo I. *J. Pediatr* 1999;75:227-36.
6. Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS. Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Quart J Med* 1990;277:441-50.
7. Puig JG, Mateos FA, Torres RJ, Buño AS. Purine metabolism in female heterozygotes for hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Eur J Clin Invest* 1998;28:950-7.
8. Fathallah-Shaykh S, Diven SC. Xanthinuria. 2006 Aug. [cited 2006 Dec 5]. Acessível em: www.emedicine.com/ped/topic2452.htm
9. Kassimatis TI, Simmonds HA, Goudas PC, Marinaki AM, Fairbanks LD, Diamandopoulos AA. HPRT deficiency as the cause of ESRD in a 24-year-old patient: A very rare presentation of the disorder. *J Nephrol* 2005; 447-51.