

Hafif Renal Varyant ile Karakterize Pierson Sendromu: Olgu Sunumu

Pierson Syndrome Characterized by Mild Renal Variant: A Case Report

Bahar Büyükkaragöz¹, Sevcan A. Bakkaloğlu¹, Cüneyt Özmen², Fatih S. Ezgü³

¹Gazi Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Çocuk Metabolizma ve Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Pierson sendromu çoğunlukla konjenital nefrotik sendrom ve çeşitli oküler ve nörolojik anomaliler ile prezente olan ve kötü prognoz gösteren nadir bir pediatrik hastalıktır. Bununla birlikte hastalarda klinik bulguların şiddetinin değişken olabileceği bilinmektedir. Burada 1,5 yaşındayken ağır göz bulguları nedeniyle değerlendirilirken proteinürisi saptanan, genetik inceleme ile Pierson sendromu tanısı alan bir çocuk sunulmuştur. Bu hastanın 8 yıllık izlemi süresince nefrotik düzey proteinüri dışında renal bozukluğunun olmayışı ilgi çekicidir. Olgumuz Pierson sendromu'nun hafif renal varyantına bir örnek olup, nadir görülen bu klinik prezentasyonun varlığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Pierson sendromu, çocuk, nefrotik düzey proteinüri, hafif renal varyant

Geliş Tarihi: 07.10.2020

Kabul Tarihi: 18.10.2020

ABSTRACT

Pierson syndrome is a rare pediatric disease characterized most commonly by congenital nephrotic syndrome and ocular and neurologic abnormalities. On the other hand, it is known that the severity of the clinical spectrum can be variable. Herein, 1.5-year old child with severe ocular findings and proteinuria who was genetically diagnosed as Pierson syndrome is presented. During the follow-up for a duration of 8 years, it is noteworthy that the patient had no renal involvement other than nephrotic range proteinuria. As our case demonstrates the mild renal variant of Pierson syndrome, the presence of this rare type of presentation should always be kept in mind.

Keywords: Pierson syndrome, child, nephrotic range proteinuria, mild renal variant

Received: 10.07.2020

Accepted: 10.18.2020

ORCID IDs: B.B. 0000-0002-6342-1975, S.A.B.0000-0001-6530-9672, C.Ö.0000-0002-3164-6336, F.S.E. 0000-0001-9497-3118

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Bahar Büyükkaragöz Gazi Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: karamanbahar@yahoo.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.106>

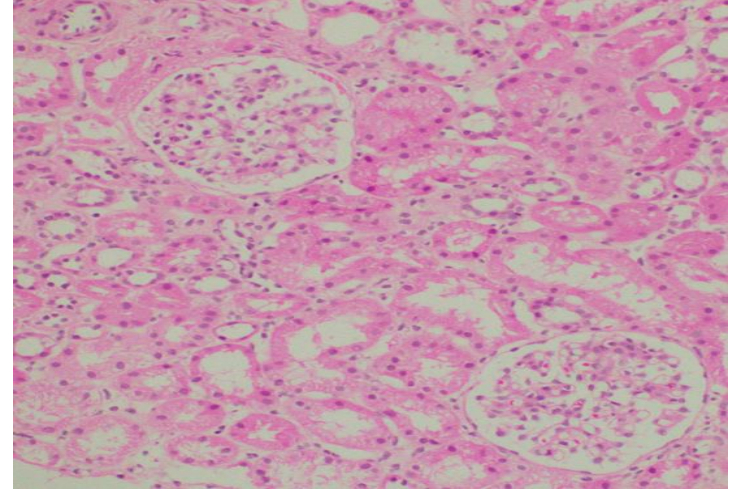
GİRİŞ

Pierson sendromu nadir görülen otozomal resesif bir sendrom olup, laminin $\beta 2$ (LAMB2) geninde mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu sendrom karakteristik olarak konjenital nefrotik sendrom ve mikrokori başta olmak üzere çeşitli oküler anomaliler ve nörolojik bulgular ile prezente olur (1-3). Hastalık kötü prognozlu olup, çoğunlukla hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler ve ölümlü sonuçlanabilir (4). Bu sendroma nörolojik ve gelişimsel bozukluklar da eşlik edebilir (3). Bununla birlikte son yıllarda daha hafif renal bulgularla prezente olan nadir pediatrik olgular bildirilmiştir (2,5-6). Burada da benzer şekilde Pierson sendromu tanısı alıp, yaşamın ilk dekadının sonunda böbrek fonksiyonları normal seyreden ve sadece nefrotik düzey proteinürü ile izlenmekte olan bir olgu sunulmuştur.

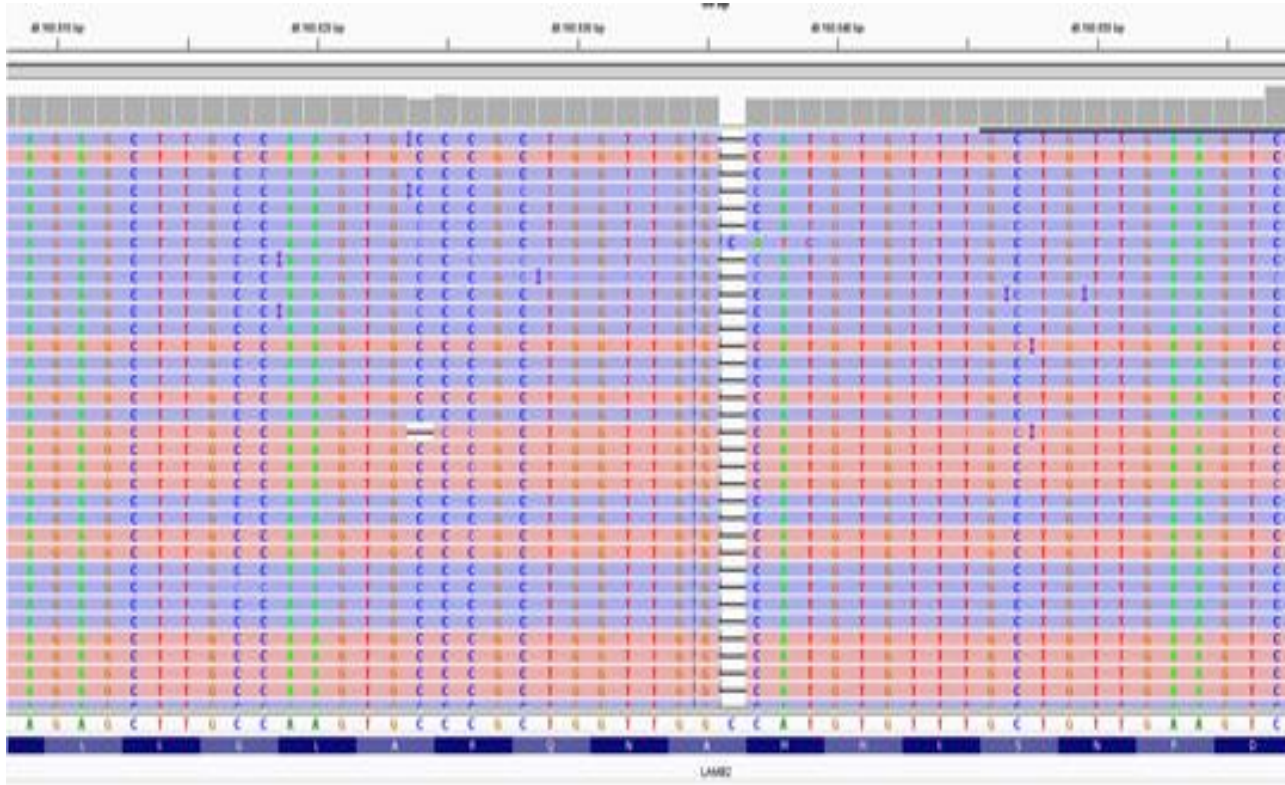
OLGU SUNUMU

Olgumuz, 9,5 yaşında erkek hasta, ilk kez 1,5 yaşındayken görme bozukluğu nedeniyle başvurduğu göz hastalıkları bölümünde sol bulbus okülide küçüklük, dar açılı glokoma sekonder retina dekolmanı, sağ gözde ise ciddi maküler atrofi, öküzü gözü makülopatisi ve koni-rod distrofisi tanısı almıştı. Bu dönemde tam idrar tetkikinde 3+ protein saptanması üzerine bölümümüze yönlendirilmiş. Hastanın ilk başvurusunda özgeçmişinde başka özellik olmadığı, anne-baba arasında 1. derece akrabalık olduğu ve ailede böbrek hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi. Serum albümin: 3,4 g/dl, kreatinin: 0,21 mg/dl, üriner ultrasonografi normal ve 24 saatlik idrarda proteinürü: 62 mg/m²/saat bulunması üzerine yapılan böbrek biyopsisinde ışık mikroskopide minimal mezangial proliferasyon, immünfloresan inceleme negatif ve elektron mikroskopide podosit ayakçı çıkıntılarında fokal silinme saptandı (Resim 1). Genetik incelemede LAMB2 geninde homozigot mutasyon saptanarak Pierson sendromu tanısı konuldu (Resim 2). Hasta ACE inhibitörü (enalapril) tedavisi altında izlenmekteyken, proteinürüde artış olması üzerine 2 mg/kg/gün oral prednizolon başlandı. 8 haftalık tedavi sonrası steroido yanıtı nedeniyle siklosporin tedavisine geçildi.

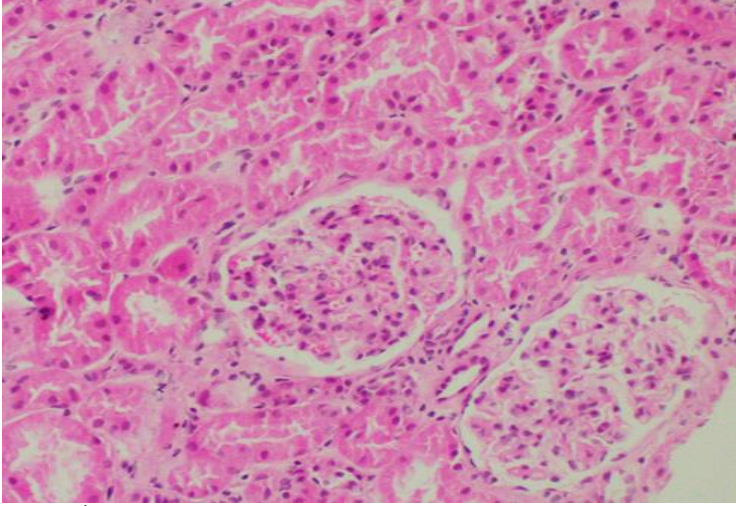
Hastanın sonrasındaki 4 yıllık izleminde nefrotik düzeyde proteinürisi sebat etti ancak nefrotik sendrom tablosu gelişmedi. Siklosporin tedavisiyle proteinürüde azalma saptanmaması üzerine sırasıyla, azatiopirin, oral siklofosfamid ve mikofenolat mofetil tedavileri uygulandı. Bu dönemin sonunda 24 saatlik idrarda proteinürü: 50,3 mg/m²/saat, serum albümin: 4,0 g/dl ve kreatinin: 0,26 mg/dl idi. Tekrarlanan renal biyopsisi ışık mikroskopik olarak minimal glomerüler değişiklikler dışında normal olarak değerlendirildi (Resim 3). Enalapril ek olarak yeniden 5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi başlanan hastada bu tedavi altında 1,5 yıllık izlem sonucunda bu kez proteinürüde belirgin azalma olduğu görüldü (11 mg/m²/saat). Hastanın toplam 8 yıllık izlem süresince nörolojik semptomu olmadı, nöromotor gelişimi normaldi ve böbrek fonksiyon testleri de normal bulundu.



Resim 1. İlk renal biyopside minimal mezangial proliferasyon bulguları



Resim 2. LAMB2 geninde delesyon (c.4153delG)



Resim 3. İkinci renal biyopside minimal glomerüler değişiklikler

TARTIŞMA

Pierson sendromuna yol açan LAMB2 mutasyonları özellikle glomerüler bazal membran, intraoküler kasların bazal laminası, lens kapsülü, retina ve nöromusküler sinapsların bir komponenti olan laminin $\beta 2$ ekspresyonunu engeller. Laminin $\beta 2$ 'nin hücre adezyonu, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (2,6). Bu sendromda en sık rastlanan göz bulguları mikrokori, katarakt, glokom ve retina dekolmanı olup, hastamızda olduğu gibi bu bulgular tam körlükle sonuçlanabilir (1,3,7). Bununla beraber literatürde steroid rezistan nefrotik sendrom nedeniyle yapılan genetik çalışma ile Pierson sendromu tanısı alan ancak göz muayenesi tamamen normal olan olgular da bildirilmiştir (5,8). Hastalıkta renal bulgular ise genellikle ilk 3 ayda konjenital nefrotik sendrom ile prezente olur. Bu hastalarda renal biyopside çoğunlukla diffüz mezangial skleroz saptanır. Hastalık çoğunlukla kötü prognozlu olup, ciddi ve progresif böbrek hastalığı nedeniyle ilk dekada son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (3,4). Bununla birlikte hastamızın böbrek biyopsilerinde mezangial alanda minimal proliferasyon dışında bir bulgu saptanmadı. Klinik olarak da 8 yıllık izlemin sonunda immünsüpresif tedavi ile kontrol altında tutulan nefrotik düzey proteinüri dışında renal bozukluk görülmedi. Literatürde de hastamızda olduğu gibi nadiren minör glomerüler değişiklikler ya da fokal segmental glomerüloskleroz saptanan ve hafif renal varyant olarak tanımlanan olgular da bildirilmiştir (2,5).

Pierson sendromunda etkilenen organ sistemlerinin ve klinik bulgularının çeşitliliği LAMB2 gen mutasyonunun tipi ve etkilenen bölgelerin düzeyiyle açıklanmaktadır. Örneğin kırpma (truncating) mutasyonları gibi laminin $\beta 2$ ekspresyonunun tam yokluğuna yol açan mutasyonlar ağır varyant ile ilişkilirken, rezidüel laminin $\beta 2$ fonksiyonu ile karakterize missense ya da nokta mutasyonların hafif hastalık fenotipine yol açabildiği gösterilmiştir (2,6-7).

Hastamızda LAMB2 geninde delesyon sonucu ortaya çıkan mutasyon renal bulguların hafif olmasını açıklayabilir. Bununla birlikte bu hastada immünhistokimyasal çalışma yapılmamış olması nedeniyle glomerülde laminin $\beta 2$ yokluğu olan kısımlar gösterilememiştir.

Pierson sendromlu olgularda jeneralize hipotoni, psikomotor retardasyon veya arefleksi gibi nöromusküler bozukluklar da çoğunlukla eşlik eder. Hastaların çoğunda oturma, yürüme ve konuşma gibi gelişimsel basamakların elde edilemediği bildirilmiştir (3-5). Hastamızda bu döneme dek mental ve nöromotor gelişiminin normal olması ve herhangi bir nörolojik semptom saptanmamış olması da dikkat çekicidir.

SONUÇ

Bu olgu Pierson sendromu'nda tıpkı göz bulgularının olduğu gibi, renal ve nöromusküler bulguların da çeşitlilik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Olgumuzda olduğu gibi oküler anomalilerin şiddeti her zaman renal ya da nörolojik fenotiple paralellik göstermeyebilir. Bu nedenle göz anomalileri ile birlikte proteinüri saptanan pediatrik yaş grubundaki hastalarda Pierson Sendromu'nun hafif renal varyantı olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Zemrani B, Cachat F, Bonny O, Giannoni E, Durig J, Fellmann F, Chehade H. A novel LAMB2 gene mutation associated with a severe phenotype in a neonate with Pierson syndrome. *Eur J Med Res.* 2016 Apr 30;21:19.
2. Kagan M, Cohen AH, Matejas V, Vlangos C, Zenker M. A milder variant of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Feb;23(2):323-7.
3. Kulalı F, Calkavur S, Basaran C, Serdaroglu E, Kose M, Saka Guvenc M. A new mutation associated with Pierson syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Jun;118(3):e288-e291.
4. Wühl E, Kogan J, Zurowska A, Matejas V, Vandevoorde RG, Aigner T, Wendler O, Lesniewska I, Bouvier R, Reis A, Weis J, Cochat P, Zenker M. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Feb 15;143(4):311-9.
5. Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, Moon KC, Ha IS, Yu YS, Matejas V, Zenker M, Choi Y, Cheong HI. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008 Jun;23(6):995-1000.
6. Lendhardt A, Lama A, Amann K, Matejas V, Zenker M, Kemper MJ. Pierson syndrome in an adolescent girl with nephrotic range proteinuria but a normal GFR. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):865-8.
7. Falix FA, Bennebroek CA, van der Zwaag B, Lapid-Gortzak R, Florquin S, Oosterveld MJ. A novel mutation of laminin $\beta 2$ (LAMB2) in two sibs with renal failure. *Eur J Pediatr.* 2017 Apr;176(4):515-519.
8. Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Reis A, Müntefering H, Neumann LM. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Oct 1;130A(2):138-45.