

Yenidoğanda distal renal tübüler asidozisli Joubert Sendromu

Nuriye Tarakçı, Hatice Mutlu, Hüseyin Altunhan, Hüseyin Çaksen, Rahmi Örs

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Joubert Sendromu (JS) beyin sapı ve serebellar malformasyonlarla karakterize santral sinir sisteminin nadir gelişimsel bir bozukluğudur. Göz (örneğin, retinal displazi gibi), okulomotor, kas-iskelet ve böbrek (örneğin, kistik displazi, nefronofitizis) gibi diğer sistemik bozukluklarla ilişkili olabilir. Biz burada distal renal tübüler asidozis ile birlikte olan JS bir olguyu bildiğimiz kadarı ile tıp literatüründe ilk olması nedeni ile sunduk.

Anahtar kelimeler: Joubert Sendrom, distal renal tübüler asidozis, yenidoğan

Ectopic kidney mimicking iliac aneurysm

Joubert syndrome (JS) is a rare developmental disorder of the central nervous system, characterised by brainstem and cerebellar malformations, hypotonia, episodic hyperapnea and apnea and mental retardation. It may be related other systemic abnormalities like ocular (e.g. retinal dysplasia, etc.), oculomotor, musculoskeletal and renal (e.g., cystic dysplasia, nephronophthisis) with renal failure. We describe a case of JS with distal renal tubular acidosis, a relation that has never been described earlier in the medical literature to the best of our knowledge.

Key words: Joubert syndrome, distal renal tubular acidosis, newborn

Giriş

Joubert Sendromu ilk kez 1969 yılında Marie Joubert tarafından tanımlanmıştır (1). Serebellar vermis hipoplazisi, hipotoni, ataksi, psikomotor gelişimde bozukluk, anormal solunum paterni ve göz hareketleri ile karakterize santral sinir sistemi malformasyonudur. Kranial magnetik rezonans (MR) incelemede 'molar diş' işareti tanınan bir bulgudur. Bu bulgu aksiyal kesitlerde anormal derin yerleşimli interpedünküler fossa ve genişlemiş süperior serebellar pedünküllere bağlı olarak pontomezensefalik seviyede ortaya çıkmaktadır. Joubert sendromu ve ilişkili bozukluklar molar diş görünümünün olduğu tüm durumlar için kullanılmaktadır (2,3). Bu bozukluklar süperior serebellar pedünküllerde, santral pontin yollarında ve kortikospinal yollarda çaprazlaşmanın olmaması ile karakterize bir grup hastalıktır. JS ilişkili bozukluklara (JSİB), JS klinik bulguları ve molar diş işareti ile birlikte, SSS (okspital

ensefalosel, korpus kallozum agenezisi), göz (koloboma, retinal distrofi, nistagmus, okulomotor apraksi), böbrek (nefronofitizis, kistik displazi) ve karaciğer (hepatik fibrozis) tutulumu eşlik edebilir. Bu hastalığın etkilenmiş gen lokalizasyonu kesin şekilde tanımlanmamış olup JS tanısı için klinik ve radyolojik bulgular önemlidir (4).

Bu makalede yenidoğan döneminde JS tanısı almış ve takipte distal renal tübüler asidoz (dRTA) gelişmiş bir olgu bildiğimiz kadarı ile literatürde ilk olması nedeni ile sunuldu.

Olgu

Onsekiz günlük kız bebek 30 yaşında annenin dördüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan (bir gebelik düşük ile sonuçlanmış) olarak zamanında normal vajinal yol ile 3300 gr doğdu. Ebeveynleri tarafından aralıklı solunum durması, beslenememe ve kusma şikayeti ile kliniğimize getirilen hastanın öyküsünden doğumdan hemen sonra solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi edildiği ve bir hafta önce taburcu olduğu öğrenildi. Hipotonik ve dehidrate olan bebeğin fizik muayenesinde genel durum kötü, ağız mukozası kuru, cilt turgor tonus azalmış, fontanel ve göz küresi çöküktü. Vücut ağırlığı;

Yazışma Adresi:

Nuriye Tarakçı
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

E-posta: nuriyetarakci@hotmail.com

2880 gr (vücut ağırlığının %12,7'sini kaybetmiş), baş çevresi; 36,2 cm (>90 p), boy; 52 cm (75-90 p), tansiyon arteryel; 44/23 mmHg idi. Yüz dismorfik görünümde (alın çıkık, sol gözde pitozis, ağız açık) olup solunum yüzeyeldi (Resim 1). Tam kan sayımı normal olan hastanın kan şekeri: 140 mg/dl, BUN: 236 mg/dl, kreatinin: 3,62 mg/dl, Na: 156 mmol/l, K: 2,8 mmol/l, Ca: 9,7 mg/dl, Cl: 123 mmol/l, pH: 6,98, pCO₂: 14, HCO₃: 3,2, BE: -23,6, anyon açığı normaldi. İdrar pH: 6, dansite 1015 idi. Bikarbonat replasmanı ve uygun sıvı ile hastanın dehidratasyonu ve metabolik asidozu yatışının üçüncü gününde düzeldi. Takibinde yenilenen kan gazında; pH: 7,22, pCO₂: 38, HCO₃: 12,4, BE: -17 idi. Bu sırada alınan idrar örneğinde idrar pH sınırın >6 olması üzerine hastada distal renal tübüler asidoz düşünüldü. Renin aldosteron düzeyleri ile metabolik taraması, laktat, amonyak düzeyi normaldi. Batın USG de her iki böbrekte birkaç adet kist saptandı. Hastaya shohl solüsyonu ve potasyum başlandı. Asidozu ve elektrolit bozukluğu, renal fonksiyonları düzeldi. Göz muayenesinde sol gözde okulomotor apraksi dışında patoloji gözlenmedi. Ancak hastanın genel durumunun düzelmesine rağmen poliüri (8cc/kg/saat), aralıklı apne ve hipotonisitesi devam etti. Kranial MR görüntülemeye üst serebellar pedinkül bölgesinde molar diş görünümü saptanan hastaya klinik ve radyolojik bulgularla JS tanısı konuldu. Ailenin sosyal ve ekonomik durumu yeterli olmadığı için genetik analiz yapılamadı. Bu olgu ile JS tanılı hastaların yenidoğan döneminde dRTA kliniği ile gözükebileceğini ve erken dönemde tanı alabileceğini literatür eşliğinde sunmak istedik.

Tartışma

JS ve ilişkili bozukluklar 80000 ila 100000 canlı doğumda 1 görülür (5). Bu hastalık grubu genetik olarak heterojen olup 13 gen mutasyonu bildirilmiştir (OMIM). Otozomal dominant (TTC21B), ve X'e bağlı (CXORF5) geçiş bildirilmesine rağmen çoğunlukla otozomal resesif geçişlidir.

JS tanısını koymak için net bulgular olmamasına rağmen, hipotoni, gelişme geriliği, anormal solunum paterni ve anormal göz hareketleri bu hastalarda bulunmalıdır. Apne benzeri solunum ve apne epizotları yenidoğan döneminde oldukça belirgindir ancak zamanla düzeldir. JS hastaların çoğunda yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni bildirilmiştir (6). Bu vakada da hastanın doğumdan hemen sonra hipotonik olduğu, solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan

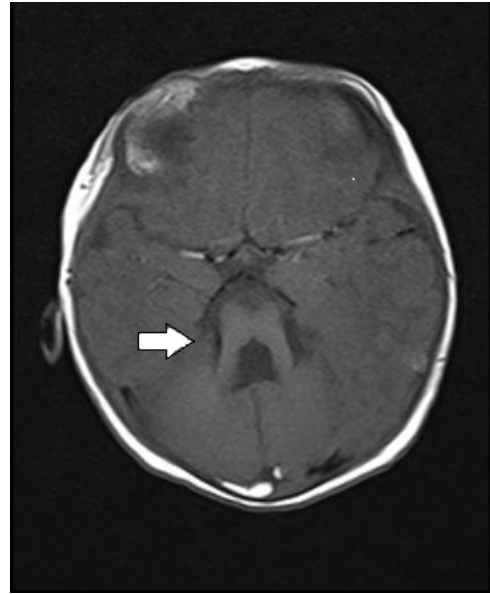


Resim 1: Dismorfik yüz görünümü

yoğun bakım ünitesinde yattığı öğrenildi.

JS' lu hastalar fenotipik olarak da bazı özelliklere sahiptir. Düşük yerleşimli kulak, geniş ve açık ağız, belirgin alın, ağızın tabanında yumuşak doku şişliğine bağlı dışa çıkmış dil ve polidaktili bunlardan bazılarıdır (1). Bu olguda da polidaktili dışında gözde hipertelorizm ve pitozis ile birlikte benzer fenotipik özellikler olduğu gözlemlendi.

JS ayrıca retinal distrofinin olup olmamasına göre iki gruba ayrılır. Retinal tutulumun olduğu hastalar familial olup beraberinde renal kistik hastalık eşlik edebilmektedir ve bu durumun prognozu olumsuz etkileyebileceği bilin-



Resim 2: Kranial MR görüntülemeye molar diş görünümü

mektedir (7). Saraiva ve Baraitser böbrek anomalisi olan tüm hastalarda konjenital retinal distrofi olduğunu bildirmelerine rağmen zorunlu değildir (8). Bizim hastamızda da renal kist ve pitozis gözlemlendi ancak retinal tutulum saptanmadı.

Renal anomaliler JS'lu hastalarda nadir olup %2 ila 20 oranında gözlenir. Tanımlanmış renal anomaliler, kistik displaziler ve nefronofitizistir. Bunları anatomik ve histolojik olarak nefronofitizisin diğer formlarından ve meduller kistik hastalıktan ayırt etmek zordur. Anatomik olarak multiple kistler medüller toplayıcı kanal ve distal toplayıcı kanaldan kortikomeduller bileşkeye kadar lokalize olabilir. Histolojik olarak nefronofitizis - meduller kistik hastalığın karakteristik triyadı; tübüler hücre atrofisi, tübülointerstisyel fibrozis ve kist formasyonu ile renal tübüler bazal membranın bozulmasıdır (3). Kistik displazi yenidoğan döneminde veya daha geç ortaya çıkabilir. Nefronofitizis ise genellikle birinci ya da ikinci dekatta poliüri, polidipsi, idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma, büyüme geriliği ve anemi ile ortaya çıkabilir (3). Bu olguda ise hastanın öyküsünden ilk günlerde idrar çıkışının bol olduğu öğrenildi. Beslenmesinin iyi olmaması ve dehidratasyon nedeniyle idrar çıkışının da azaldığı görüldü. Ancak uygun hidrasyon ile poliürisi devam etti.

JS ile renal kistik hastalık ve karaciğer fibrozisi arasında ilişki olduğu ilk kez 1997 yılında bildirilmiştir (1). Bizim hastamızda renal yetmezlik ve distal RTA kliniği olup renal görüntüleme bilateral renal kist tespit edilmiş ancak karaciğer tutulumu gözlenmemiştir.

JS'lu hastaların gelişimsel durumları değişkenlik gösterir. Steinlin ve arkadaşları (7) JS klinik seyri için üç farklı şekilde seyredebileceğini öne sürmüşlerdir. İlk grup genç yaşta ölmekte, ikinci grup, yaşayabilmekte fakat görsel ve motor bozukluklar gibi ciddi gelişme geriliği görülmekte, üçüncü grup hastalar da ise gelişme geriliği orta derecede bulunmaktadır (7). Hastamız yenidoğan döneminde olduğu için gelişim geriliğinin hangi düzeyde olabileceği bilinmemektedir.

JS için MR görüntüleme saptanan molar diş işareti spesifik değildir. JS ve ilişkili bozukluklar (JSİB) da benzer

bulgu gözlenmektedir. JSİB olarak belirtilen subtiplerin farklı klinik özellikleri tanımlanmıştır. JSİB altı fenotipik subgrup içinde incelenir. Saf JS, okuler defektli ilişkili JS, renal defektlerle ilişkili JS, okulorenal defektlerle ilişkili JS, hepatik defektlerle ilişkili JS, orofasiodijital defektlerle ilişkili JS gibi.

Hastalığın erken tanısı anestezi gerektiren prosedürler için önemlidir. Bu hastalar opiat ve nitrik oksit benzeri anestetik ajanların solunumu deprese edici etkilerine duyarlıdır. Bu yüzden bu tür anestetik ajanları kullanmaktan kaçınmak gerekir (7).

Yenidoğan döneminde hastalığın klinik özellikleri olsa da tanı ortalama 33 aylık iken konulabilmektedir (7). Biz burada dRTA nedeni ile tedavi edilen ve beraberinde hipotansiyon ve apne atakları olan yenidoğanlarda JS tanısının da düşünülmesi gerektiğine dikkat çekmek istedik.

Kaynaklar

1. Malaki M, Nemati M, Shoaran M. Joubert syndrome presenting as unilateral dysplastic kidney, hypotonia, and respiratory problem. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23:325-9.
2. Iskender CT, Tarim E, Alkan O. Joubert syndrome and related disorders, prenatal diagnosis with ultrasound and magnetic resonance imaging. J Turk Ger Gynecol Assoc 2012;13:135-8.
3. Ahmed J, Ali US. Joubert syndrome with nephronophthisis in neurofibromatosis type 1. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011;22:788-91.
4. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. J Child Neurol 1997;12:423-30.
5. Gill H, Muthusamy B, Atan D, Williams C, Ellis M. Joubert syndrome presenting with motor delay and oculomotor apraxia. Case Rep Pediatr 2011;2011:262641.
6. Elhassanien AF, Alghaiaty HA. Joubert syndrome: Clinical and radiological characteristics of nine patients. Ann Indian Acad Neurol 2013;16:239-44.
7. Singh P, Goraya JS, Saggat K, Ahluwalia A. A report of Joubert syndrome in an infant, with literature review. J Pediatr Neurosci 2011;6:44-7.
8. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. Am J Med Genet 1992;43:726-31.