

## Erken Tanı Alan Nadir Bir Katarakt Nedeni: Lowe Sendromu

A Rare Cause of Cataract Diagnosed Early: Lowe's Syndrome

Harun Yıldız<sup>1</sup>, Abdullah Sezer<sup>2</sup>, Mustafa Kılıç<sup>1</sup>

1 Çocuk Metabolizma Ünitesi, Pediatri Departmanı, Etilik Şehir Hastanesi, Ankara/Türkiye

2 Tıbbi Genetik Ünitesi, Etilik Şehir Hastanesi, Ankara/Türkiye

### ÖZET

Lowe sendromu (okuloserebrorenal sendromu), X'e bağlı resesif kalıtım göstermekte olup sorumlu gen OCRL1 genidir. OCRL1 geni golgi kompleksinde bulunan fosfatidilinositol-4,5-bifosfat-5 fosfatazi kodlar. Hastalığın klinik bulguları konjenital katarakt, zekâ geriliği ve renal tübüler disfonksiyondur. Bu çalışmada erken tanı alan ve OCRL1 geninde yeni mutasyon saptanan bir Lowe sendromu hastası tartışıldı. 38 günlük bir kız çocuğu, bilateral konjenital katarakt nedeniyle hastanemize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde jeneralize aminoasidüri tespit edildi. Hastanın genetik testlerinde OCRL1 geninde hemizigot patojenik c.1237A>C p.(Lys413Gln) mutasyonu tespit edildi. Hastaya Lowe sendromu tanısı konuldu. Hastalığın klinik bulguları arasında konjenital katarakt, zekâ geriliği, diş anomalileri ve renal tübüler disfonksiyon yer alır. Renal hastalığın şiddeti hastalar arasında değişebilir ve çoğu doğumda asemptomatiktir. Konjenital katarakt vakalarında Lowe sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastaların ilgili branşlarca multisistemik izlenmesi, komplikasyonların erken tanınması ve tedavi edilmesi için önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lowe sendromu, okuloserebrorenal sendrom, OCRL1 geni, konjenital katarakt, renal tübüler disfonksiyon

### ABSTRACT

Lowe syndrome (oculocerebrorenal syndrome) is inherited in an X-linked recessive disorder, with the responsible gene being the OCRL1 gene. The OCRL1 gene encodes phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-5-phosphatase, which is localized in the Golgi complex. The clinical findings of the disease include congenital cataracts, intellectual disability, and renal tubular dysfunction. This study discusses a case of Lowe syndrome diagnosed early, in which a novel mutation in the OCRL1 gene was identified. A 38-day-old female infant presented to our hospital due to bilateral congenital cataracts. Laboratory investigations revealed generalized aminoaciduria. Genetic testing of the patient identified a hemizygous pathogenic c.1237A>C p.(Lys413Gln) mutation in the OCRL1 gene, leading to a diagnosis of Lowe syndrome. The clinical features of the disease include congenital cataracts, intellectual disability, dental anomalies, and renal tubular dysfunction. The severity of renal disease varies among patients, and most are asymptomatic at birth. Lowe syndrome should be considered in the differential diagnosis of congenital cataracts. Multidisciplinary follow-up by relevant specialties is crucial for the early identification and management of complications.

Keywords: Lowe syndrome oculocerebrorenal syndrome, OCRL1 gene, congenital cataract, renal tubular dysfunction

### GİRİŞ

Okuloserebrorenal sendrom, diğer adıyla "Lowe sendromu", Lowe ve arkadaşları tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. X'e bağlı resesif kalıtım gösterir (1). Yaklaşık 500.000 doğumda bir görülür (1-2). Sorumlu gen OCRL1 genidir ve Xq26.1 konumunda lokalizedir. OCRL1 geni golgi kompleksinde bulunan fosfatidilinositol-4,5-bifosfat-5 fosfatazi kodlar ve bu gendeki mutasyonlar OCRL1 proteininde azalma yoluyla Lowe sendromuna neden olur (3).

Hastalığın klinik bulguları arasında konjenital katarakt, zekâ geriliği, diş anomalileri ve renal tübüler disfonksiyon yer alır. Renal hastalığın şiddeti hastalar arasında değişebilir ve

çoğu hasta doğumda asemptomatiktir (3). Bu çalışmada erken tanı alan bir Lowe sendromu hastasının paylaşılması hedeflenmiştir.

### OLGU

38 günlük bir kız çocuğu, bilateral konjenital katarakt nedeniyle hastanemizin pediatri kliniğine başvurdu. Öyküsünden G2P2Y2 anneden 36 haftalık 2630 gram spontan vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Perinatal öyküsünde tedavi gerektirmeyen sarılık dışında özellik yoktu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Hastanın başvuruda nörolojik muayenesi normaldi, başını tutabiliyordu, sese tepki veriyordu. Sistem muayeneleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Harun Yıldız, Varlık Mahallesi, Halil Sezai Erkut Caddesi, Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Binası, Çocuk Metabolizma Kliniği Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: dr.harunyildiz@yahoo.com || Tel: +90 533 0691400

Received/Geliş Tarihi: xx.xx.2024 || Accepted/Kabul Tarihi: xx.xx.2024

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



doğaldı. Cilt bulgusu yoktu. Tek taraflı inguinal hernisi mevcuttu.

Hastanın tetkiklerinde hemogramı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar analizi normaldi. Metabolik testlerinden ardışık kütle spektrometrisi (tandem mass), çok uzun zincirli yağ asitleri, transferrin izoelektrik odaklama testi ve idrar şeker kromatografisi normaldi. Kan laktat seviyesi 4.1 mmol/L (0.5-1.6) olup hafif yüksekti. İdrar organik asit analizinde hafif metilmalonik asidüri, hafif dikarboksilik asidüri ve 2-ketoglutarik asidüri tespit edildi. İdrar amino asit analizinde jeneralize aminoasidüri görüldü. Hastanın transfontanel ultrasonografisinde koroid kisti olup, abdomen ultrasonografisi normaldi. Hastanın genetik testlerinde OCRL geninde hemizigot patojenik c.1237A>C p.(Lys413Gln) mutasyonu tespit edildi. Hastaya Lowe sendromu tanısı konuldu.

## SONUÇ

Lowe sendromu tanı yaşı literatürde 3 ay ile 15 yaş arasında bildirilmiştir. Lowe sendromunun klinik tanısı, oftalmolojik, nörolojik, oral ve renal anormalliklere dayanır. En yaygın belirtiler büyüme geriliği, proteinüri ve kas tutulumu olarak bildirilmiştir. Hiperkalsüri, aminoasidüri, hematüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve nefrotik sendrom da diğer sık bildirilen böbrek bulguları arasındadır (4). Bu olgu klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak Lowe sendromu tanısı aldı. Lowe sendromunun renal bulguları, hastalar arasında farklılık gösterir ve renal hastalığın şiddeti asemptomatikten kronik böbrek yetmezliğine kadar değişir. Metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, Fankoni sendromu ve büyüme geriliği görülebilir. Bunun dışında, renal fosfat kaybı raşitizm, osteomalazi ve patolojik kırıklar da bildirilmiştir. İleri vakalarda glomerüler skleroz, bazal membranların kalınlaşması gibi glomerüler değişiklikler de bildirilmiştir (3). Bu olgu erken tanı aldığı için böbrek fonksiyonlarında henüz bozulma yoktu ancak nefroloji takibi için yönlendirildi.

Lowe sendromunda sinir sistemi de etkilenebilir. Hipotoni birçok hastada doğumda bildirilmiştir. Zihinsel problemler yaygın değildir, ancak hafif zihinsel gerilik gösteren hastalar da bildirilmiştir. Ayrıca bilişsel bozukluk, nistagmus, davranış bozuklukları, gelişim geriliği, arefleksi ve nöbetler de gözlemlenebilir (5-6).

Kraniyal MRG'de; ventrikülomegali, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler kistler ve fokal veya yaygın miyelin kaybı görülebilir (7). Bu olguda kraniyal MR görüntülemesi yoktu ancak transfontanel ultrasonunda koroid pleksus kisti mevcuttu. Nörolojik bulgu ya da bilişsel gerilik olması halinde beyin MRG çekilmesi planlandı.

Lowe sendromu tanısı bu vakada olduğu gibi özellikle katarakt ile başvuran vakalarda düşünülmelidir. Katarakt Lowe sendromunda en sık görülen bulgulardan biridir ve bazen bu vakadaki gibi tek bulgu olabileceği de unutulmamalıdır (8). Bu nedenle çocukluk çağı kataraktları metabolizma ve genetik hekimlerine danışılmalıdır. Lowe sendromunda glokom da sık bildirilen bir göz bulgusudur. Bu olguda glokom tespit edilmedi, optik disk doğal olarak bildirildi (9). Proteinürinin hayatın erken evrelerinde olmayabileceği unutulmamalıdır ancak hastalar nefrolog takibine alınmalı ve izlenmelidir. Proteinüri ile izlenen hastalarda da göz hastalıkları konsültasyonu Lowe sendromu açısından düşünülmelidir. Literatürde patolojik fraktürler gelişen hastalar da bildirilmiştir. Bu nedenle takiplerde kemik dansitometri ile izlenmeleri de gerekmektedir (6-7). Hastalarda ciddi bilişsel gerilik beklenmese de etkilenen bireyler rapor edilmiştir. Çocuk gelişim uzmanlarınca da takibe alınması önem arz etmektedir (8).

Diş bulguları da Lowe sendromunu şüphelendirecek bir diğer önemli gruptur. Diş belirtileri arasında, mine ve dentin hipoplazisi, lamina dura eksikliği, geniş pulpa boşluğu ve uzamış pulpa boynuzları en sık bildirilen bulgulardır (10). Diş hekimlerinin hastalık hakkında farkındalığı ve vakaların çocuk sağlığı uzmanlarına yönlendirilmesi, hastaların erken tanısını sağlayabilir.

Lowe sendromu tanısı klinik ve genetik konulan bir hastalıktır. Hastaların multisistemik izlenmesi, komplikasyonların erken tanınması ve tedavi edilmesi için önem arz etmektedir.

Etik; Bu yazıda sunulan olgu için sunulan bilgilerin akademik amaçlı kullanımı hakkında detaylı bilgileri de içeren imzalı "Bilgilendirilmiş onam formu" alınmıştır.

Ethics; For the case presented in this article, a signed "informed consent form" was obtained, which includes detailed information about the use of the information

presented for academic purposes.

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; HY, AS, MK, dizaynı; HY, AS, MK, Literatür taraması; HY, AS, MK, verilerin toplanması ve işlenmesi; HY, AS, MK, istatistik; HY, AS, MK, yazım aşaması; HY, AS, MK.

Author contribution status; The concept of the study; HY, AS, MK, design; HY, AS, MK, literature review; HY, AS, MK, collecting and processing data; HY, AS, MK, statistics; HY, AS, MK, writing phase; HY, AS, MK.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/eqetbd.1537392>

syndrome oral findings: Case report. pediatric dental journal, 26(1), 34-37

#### KAYNAKLAR

1. Pedraza, R. M., Bezerra, H. K. F., Magaña, L. C., Montaña, L. C. P., Lino, Y. R., Salazar, A. G., ... & Martelli-Júnior, H. (2023). Multiple odontogenic keratocysts in a patient with Lowe syndrome: a first case report and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 136(6), e171-e176.
2. Marques, A., Ramos, L., Gomes, C., & Correia, A. J. (2010). Lowe syndrome. Case report of a patient with a missense mutation in the OCRL1 gene. *Port J Nephrol Hypert*, 24(3), 239-42.
3. Loi M. Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:16.
4. Giancesello, L., Arroyo, J., Del Prete, D., Priante, G., Ceol, M., Harris, P. C., ... & Anglani, F. (2021). Genotype phenotype correlation in dent disease 2 and review of the literature: OCRL gene pleiotropism or extreme phenotypic variability of lowe syndrome?. *Genes*, 12(10), 1597.
5. Erdoğan, F., İsmailoğulları, S., Soyuer, I., Ferahbaş, A., & Poyrazoğlu, H. (2007). Different seizure types and skin lesions in oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Journal of child neurology*, 22(4), 427-431.
6. Maia, M. L. D. A., Val, M. L. D. M. D., Genzani, C. P., Fernandes, F. A. T., Andrade, M. C. D., & Carvalhaes, J. T. D. A. (2010). Lowe syndrome: report of five cases. *Brazilian Journal of Nephrology*, 32, 216-222.
7. Sener RN. Diffusion magnetic resonance imaging patterns in metabolic and toxic brain disorders. *Acta Radiol* 2004;45(5):561-70.
8. Maia, M. L. D. A., Val, M. L. D. M. D., Genzani, C. P., Fernandes, F. A. T., Andrade, M. C. D., & Carvalhaes, J. T. D. A. (2010). Lowe syndrome: report of five cases. *Brazilian Journal of Nephrology*, 32, 216-222.
9. Walton, D. S., Katsavounidou, G., & Lowe, C. U. (2005). Glaucoma with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Journal of glaucoma*, 14(3), 181-185.
10. Okawa, R., Naka, S., Saga, K., & Nakano, K. (2016). Lowe