

## ALPORT SENDROMUNUN BİR VARYANTI: EPSTEIN SENDROMU

### EPSTEIN SYNDROME : A VARIANT OF ALPORT'S SYNDROME

Rümeysa Kazancıoğlu, Didem Korular, Binnur Pınarbaşı, Sevgi Kalay oğlu-Beşışık, Alaattin Yıldız, Aydın Türkmen, Nilgün Aysuna, Ergin Ark.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Nefroloji BD, İstanbul

#### ÖZET

*Alport sendromu tip IV kollajen yapımında bozuklukla seyreden çocukluk çağına hematurisi ile ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Sensorinöral işitme kaybı ve göz lezyonları tabloya sıklıkla eşlik eder. Burada Alport sendromuna megatrombositopeninin eşlik ettiği bir Epstein sendromu olgusu sunulmaktadır. Yirmi yaşında bayan hasta azot retansiyonu ile kliniğimize başvurduğunda trombositopenisi saptandı. Yapılan trombosit agregasyon testinde ADP ile agregasyona çok düşük yanıt, epinefrine yanıtızsızlık ve ristocetin ile normal yanıt alındı. Elektron mikroskopik incelemede boy farklılıkları olan dev trombositler ve trombositlerde periferik tubuler sistem bozuklukları görüldü. Bilateral sensorinöral işitme kaybı ve grade III hipertansif retinopati saptanan hastaya Epstein sendromu tanısı konularak düzenli hemodiyaliz programına alındı.*

**Anahtar Kelimeler:** Alport Sendromu, Epstein Sendromu, hemodiyaliz

#### SUMMARY

*Alport's syndrome is characterized by disturbed type IV collagen synthesis and presents with hematuria during childhood. Sensorineural hearing deficiency and eye disorders can accompany this syndrome. Alport's syndrome and macrothrombocytopenia is called Epstein syndrome. A twenty-year old female patient presented with uremia and thrombocytopenia. Thrombocyte aggregation tests were performed and there was a minimal response to ADP, no response to epinephrine and normal response to ristocetin. Electron microscopic evaluation revealed mega thrombocytes and disrupted peripheral tubular system in the thrombocytes. Bilateral sensorineural hearing loss and grade III hypertensive retinopathy were detected and Epstein syndrome was diagnosed. Chronic hemodialysis treatment was initiated and she is still followed at our out-patient's clinic.*

**Key Words:** Alport syndrome, Epstein syndrome, hemodialysis

#### GİRİŞ

Alport sendromu ilk kez Dr. Arthur Cecil Alport tarafından 1927 yılında tanımlanmıştır (1). Bazal membran tip IV kollajen yapımında bozukluk ile karakterize, erken çocukluk döneminde hematurisi atakları ile ortaya çıkan ve özellikle erkeklerde son dönem böbrek yetmezliği'ne (SDBY) yol açan, genetik bir hastalıktır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde SDBY'nin çocuklarda % 2; erişkinlerde ise % 0.2'sinden sorumludur. Tabloya sıklıkla sensorinöral işitme kaybı ve göz lezyonları eşlik eder. Hematurisi tipik klinik bulgu olmakla birlikte, bazen nefrotik sendrom şeklinde de prezante olabilir. Progresif nefrit için başlıca risk faktörleri makroskopik hematurisi, nefrotik sendrom, sensorinöral işitme kaybı, anterior lentikonus ve elektron mikroskopik incelemede glomerul bazal membranında diffüz kalınlaşmadır (3-5).

Alport sendromuna polinöropati, hiperprolinemi ve iktiyozis gibi diğer sistem bulguları da eşlik edebilir. Hematolojik anomaliler nadirdir ve megatrombositopeni, lökosit inküzyonları, May-Hegglin anomalisi birlikteliği bildirilmiştir (2, 4, 6, 7). 1972 yılında Epstein ve ark. (8) herediter nefrit ve işitme kaybına megatrombositopeninin eşlik ettiği iki aile bildirmişlerdir. Etkilenen bireylerde hayatın erken döneminde saptanan megatrombositopeni tablosuna idiopatik trombositopenik purpura (İTP) tanısı koyulmuş olup, takiplerde hematurisi, albuminüri ve sensorinöral işitme kaybı gözlenmiştir. Bu hastalarda saptanan nefropatinin ışık mikroskopik bulguları Alport sendromu ile aynı olup bu sendroma 'Epstein sendromu' adı verilmiştir.

Makrotrombositik trombositopeni; dolaşımda trombosit sayısının azalması ile birlikte, dev trombositler ve anormal trombosit fonksiyonları ile karakterizedir (7, 9). Hastalarda hemorajik diyateze bağlı kanamalar izlenir. Herediter nefrite eşlik eden megatrombositemi saptanan tüm olgularda trombosit sayısı  $<100000/\text{mm}^3$  bulunmuştur (4, 6, 8, 10). Nadir bir sendrom olduğu için burada makrotrombositopeniye bağlı hemorajik diyatez ile ortaya çıkan ve seyrende nefrotik sendrom, hipertansiyon, SDBY ve sensorinöral işitme kaybı gelişen bir olgu sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

Göz kapakları ve bacaklarında şişme, halsizlik, burun ve dişeti kanaması ve idrar miktarında azalma nedeniyle İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğine başvuran 20 yaşında bayan hastanın çocukluğundan beri burun ve dişeti kanaması, bacaklarında morarma ve 11 yaşından beri hipermenorezi mevcutmuş. İlk kez 3 yıl önce hastaneye başvurduğunda yapılan tetkiklerinde trombositopeni, anemi, hipoalbuminemi, proteinüri ve hematüri saptanarak Hematoloji Bilim Dalında incelenmiş (**Tablo-I**).

Dalak boyutları normal, periferik formülde her alanda ikili-dörtlü dev trombositler, kemik iliği aspirasyonunda her sahada 5-7 adet dismorfik promegakaryositler saptanarak İTP tanısı koyulan hastaya 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisi başlanmış. Tedavinin üçüncü ayında sol dizde hemartroz gelişmiş, bu dönemde trombositten zengin plazma (Platelet rich plasma; PRP) ile yapılan trombosit agregasyon testlerinde ADP ile çok düşük yanıt, ristocetin ile normal yanıt ve epinefrine yanıtızsızlık saptanmış. Prednizolon tedavisi, cevap alınamaması üzerine altıncı ayda kesilmiş. Altı ay sonra üst gastrointestinal sistem kanaması, bundan 1 ay sonra da sağ kulak zannında hemotimpanium gelişen hastanın 2 yıl önce yapılan elektron mikroskopik incelemesinde trombositler gayri muntazam olup, boy farklılıkları olan dev trombositler ve trombositlerin iç yapılarında yer yer periferik tubuler sistem bozuklukları saptanmış. Bu dönemde nefrotik sendrom saptanan ama kreatinin düzeyi normal bulunan hasta kontrole gelmemiş.

Fizik muayenesinde hipervolemi bulguları ve hemorajik diyatez saptanması üzerine servise yatırılarak acil hemodiyalize alınan hastanın laboratuvar değerleri **Tablo-II'de** verilmiştir. Nefrite eşlik eden megatrombositopeni nedeniyle Epstein sendromu düşünülen hastanın odiyometrik incelemesinde bilateral 30 db'lik sensorinöral işitme kaybı, göz muayenesinde grade 3 hipertansif retinopati saptandı. Periferik formülde her sahada 2-3'lü dev trombosit kümeleri izlendi.

Hastaya trombositopeni ve bilateral böbrek boyutlarının küçük olması nedeni ile böbrek biyopsisi

yapılmadı. Aile taramasında, tüm aile bireylerinin kanama, pıhtılaşma zamanı, trombosit sayısı ve idrar tetkikleri normal sınırlarda bulundu. İlginç olarak megatrombositopeniyle seyreden Bernard-Soulier sendromu için spesifik olan CD42b (Gplb) düzeyi % 0 (Normal düzey %60-90) bulundu. Düzenli hemodiyaliz programına alınan hasta halen polikliniğimizde sorunsuz olarak takip edilmektedir.

### TARTIŞMA

Herediter nefrit genellikle otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte X-bağımlı veya otozomal resesif geçiş de gösterebilir (2, 11). Renal lezyonlar hafif formlarda minimal ve nonspesifik olup, mezangial hücrelerde hafif hiperplazi izlenebilir. Daha ağır formlarda fokal glomerüler lezyonlar, mezangial hücrelerde segmental proliferasyon, mezangial matriksde artış, kapiller duvarlarda kollaps, Bowman kapsülünde yapışıklıklar görülebilir (12, 13). Hastalık ilerledikçe glomerüler lezyonlar generalize ve diffüz bir hal alır ve interstisyumda belirgin fibroz, tubuluslarda atrofi saptanır. Elektron mikroskopik incelemede glomerüler bazal membranda (GBM) düzensiz kalınlaşma izlenir; immunofloresans incelemede glomerüllerde birikim yoktur (2, 11). Bizim olgumuzda SDBY gelişmiş olması nedeni ile diagnostik olmayacağı için böbrek biyopsisi yapılmadı.

Fonksiyonel ve morfolojik anormallikler gösteren konjenital trombositopeni tablosunun herediter nefrite eşlik ettiği aileler bildirilmiştir (4, 6, 10). Bildirilen tüm olgularda tarif edilen ultrastüktürel yapı anomalileri farklı olmakla birlikte, hepsinde steroid tedavisi ve splenektomiye cevapsızlık bildirilmektedir (**Tablo-III**). Bizim hastamızda da 6 aylık steroid tedavisine cevap alınamamış ve trombosit sayısı  $10000-30000/\text{mm}^3$  arasında seyretmiştir.

Epstein ve ark. (8) olgularında, megakaryositlerde anormal granül dağılımı ve megakaryosit ve trombositlerde mikrotübüllerde agregasyonlar saptamışlardır. Eckstein ve ark.'lan (10) tarafından bildirilen tüm hastalarda ise trombosit morfolojisi normaldir. Olgumuzda ise trombositlerde hem morfolojik hem de fonksiyonel bozukluklar izlendi. Trombosit fonksiyonlarını gösteren, trombosit agregasyon testleri yapıldı. İncelemelerinin yapıldığı dönemde hastanın trombosit sayısı  $10000-30000/\text{mm}^3$  arasında değiştiğinden EDTA'lı periferik kan örneğinden elde edilen PRP testlerde kullanıldı. Sonuç olarak; ADP ile çok düşük, ristocetin ile normal yanıt ve epinefrine yanıtızsızlık izlendi.

Elektron mikroskopik incelemede, periferik kandan hazırlanan trombosit süspansiyonunda ultrastrüktürel yapı değişiklikleri saptandı. Trombosit iç yapısında organel yapısı düzgün bulundu, mitokondri, granüller ve glikojen görüldü. Açık kanaliküler sistem tam seçilemedi, ancak periferik mikrotübüler yapıda düzensizlik hatta kayıp izlendi.

**Tablo-I:** İki yıl önceki laboratuvar değerleri.

<i>Glukoz (mg/dl)</i>	100		<i>RBC(x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>)</i>	3.9
<i>BUN (mg/dl)</i>	11		<i>Hb (g/dl)</i>	10.2
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	0.8		<i>MCV(fl)</i>	81
<i>Ürik asit (mg/dl)</i>	5.4		<i>MCH(pg)</i>	29
<i>LDH (IU/L)</i>	417		<i>Trombosit (/mm<sup>3</sup>)</i>	10000
<i>Albumin (gr/dl)</i>	1.8		<i>PT/aPTT</i>	11.4/29
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	276		<i>Vitamin B12</i>	166.65
<i>Trigliserid (md/dl)</i>	877		<i>Folik asit</i>	16.69
<i>Demir (mg/dl)</i>	39		<i>TDBK (mg/dl)</i>	358
<i>ANA</i>		(-)	<i>C3, C4</i>	Normal

**Tablo-II:** Başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri.

<i>Glukoz (mg/dl)</i>	77		<i>RBC(x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>)</i>	2.35
<i>BUN (mg/dl)</i>	56		<i>Hb (g/dl)</i>	9
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	6.5		<i>MCV(fl)</i>	89
<i>Ürik asit (mg/dl)</i>	5.4		<i>MCH(pg)</i>	28.8
<i>LDH (IU/L)</i>	290		<i>Trombosit (/mm<sup>3</sup>)</i>	30000
<i>Albumin (gr/dl)</i>	3.2		<i>PT/aPTT</i>	13/30.8
<i>Kolesterol (mg/dl)</i>	237		<i>Trigliserid (md/dl)</i>	302
<i>Demir (mg/dl)</i>	70		<i>TDBK (mg/dl)</i>	318
<i>Ferritin (ng/ml)</i>	138		<i>CD42b (N:%60-90)</i>	%0
<i>ANA</i>		(-)	<i>C3.C4</i>	Normal
<i>AKL IgM(MPLU/ml)</i>		5.5	<i>AKL IgG (MPLU/ml)</i>	9.5
<i>Esbach (g/giin)</i>	3		<i>GFR (ml/dak)</i>	13.7

**Tablo-III:** Diğer olguların özellikleri.

	<i>Yaş/Cins</i>	<i>On</i>	<i>EM</i>	<i>PLT. Aggregasyonu</i>			<i>PLT</i>	<i>KZ</i>
		<i>PLT</i>	<i>inceleme</i>	<i>ADP</i>	<i>Kollajen</i>	<i>Epinefrin</i>	<i>F-3</i>	
Eckstein et al <sup>(10)</sup>	30, K	35000	N	N	N	N	-	12
	63, K	40000	N	N	N	N	-	-
	43, E	35000	N	N	N	N	-	-
	9, K	42000	N	N	N	N	-	7,5
Bernheim et al <sup>(6)</sup>	22, E	25000	anormal				-	-
Epstein et al <sup>(8)</sup>	20, E	50000	-	-	-	-	-	-
	15, K	100000	anormal	-	-	-	-	>20
	3.5, K	40000	anormal	N	-	N	-	>15
	18.5, K	25000	anormal	-	-	-	-	>15
Clare et al <sup>(4)</sup>	20, E	25000	anormal	-	-	-	-	-

Ort PLT: Ortalama trombosit sayısı (mm<sup>3</sup>); EM: elektron mikroskopik; PLT F-3: trombosit faktör 3 düzeyi; KZ: kanama zamanı (dakika)

ayırtıcı tanısında, Bernard-Soulier hastalığı için belirleyici olan CD42b yüzey belirteçleri, PRP'da flow-sitometrik analiz ile çalışıldı. Flow-sitometrik analiz sırasında trombosit sayısı 24000/mm<sup>3</sup> idi. Hastamızda CD42b yüzey belirleyicisinin mutlak eksikliği saptandı.

Bernard-Soulier sendromu otozomal resesif geçişli, dev trombositler ve trombositlerde düşük faktör-3 aktivitesi ile karakterize bir hastalıktır (14, 15). Bu sendromda, hastamızdan farklı olarak; periferik kanda trombosit sayısı normal saptanır ve elektron mikroskopik incelemede trombosit yapısı normaldir. Bizim olgumuzda ise dev trombositlerde mikrotübül anomalisi ile ve hücre yüzeyinde CD42b yüzey belirtecinin mutlak eksikliği ile birlikte; agregasyon testlerine bozuk cevap şeklinde, hem morfolojik hem de fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır.

Trombokinetik inceleme yapılmamakla birlikte, trombosit transfüzyonlarına yanıt alınması, trombositopeni mekanizmasının yapım bozukluğundan çok İTP'de izlendiği gibi artmış periferik yıkıma bağlı olduğunu düşündürebilir.

Hastamızda bilateral 30 db sensorinöral işitme kaybı olmakla birlikte, Alport sendromuna eşlik edebileceği bilinen göz lezyonları saptanmamıştır. Bu olguda makrotrombositopeni, nefrit ve sensorinöral işitme kaybının rastlantı olmaktan çok, bir sendromun komponentleri olduğu düşünülmektedir. Başka araştırmacılar tarafından bildirilen Epstein sendromu ile benzerlik göstermekle birlikte aile taramasında başka hiçbir bireyde kanama testleri, periferik yayma incelemesi ve idrar tetkikinde patoloji saptanmamıştır. İlginç olarak hastamızda trombosit CD42b yüzey belirtecinin mutlak eksikliği saptanmış olup, daha önce bildirilen olgularda, bu inceleme yapılamadığından, Epstein sendromu saptanan hastalarda incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Alport CA. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br J Med* 1927; 1: 504-506.
2. Grunfeld JP, Grateau G, Noel LH, et al. Variants of Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 419-421.
3. Cassady G, Brown K, Cohen M, DeMaria W. Hereditary renal dysfunction and deafness. *Pediatrics* 1965;35:967-979.
4. Clare NM, Montiel MM, Lifschitz MD, Bannayan GA. Alport's syndrome associated with macrothrombocytopenic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 111-117.
5. Rocca B, Laghi F, Zini Gina, Maggiano Nicole, Landolfi R. Fechtner syndrome: report of a third family and literature review. *Br J Haematol* 1985; 85: 423-426.
6. Bernheim J, Dechavanne M, Bryon PA, et al. Thrombocytopenia, macrothrombo-cytopathia, nephritis, and deafness. *Am J Med* 1976; 61: 145-150.
7. Heynen MJ, Blockmans D, Verwilghen RL, Vermeylen. Congenital macrothrombocytopenia, leucocyte inclusions, deafness and proteinuria: functional and electron microscopic observations on platelets and megacaryocytes. *Br J Haematol* 1988; 70: 441-448.
8. Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, et al. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. *Am J Med* 1972; 52: 299-310.
9. Kurstjens R, Bolt C, Vossen M, Haanen C. Familial thrombopathic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1968; 15:305-317.
10. Eckstein JD, Filip DJ, Watts JC. Hereditary thrombocytopenia, deafness and renal disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 639-645.
11. Grace SG, Suki WN, Spjut HJ, Eknayan G, Maldonado MM. Hereditary nephritis in the negro. *Arch Intern Med* 1970; 125: 451-458.
12. Peterson LC, Venkateswara Rao K, Crosson JT, White JG. A variant of Alport's syndrome with leucocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 397-406.
13. Turi S, Kobor J, Erdos A, Bodrogi T, Virag I, Ormos J. Hereditary nephritis, platelet disorders and deafness - Epstein's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 38-43.
14. Cohn RJ, Sherman GG, Glencross DK. Flow cytometric analysis of platelet surface glycoproteins in the diagnosis of Bernard-Soulier syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 43-50.
15. Dame C. Thrombopoietin in thrombocytopenias of childhood. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 215-228.