

Kronik Böbrek Yetmezlikli Nadir Bir Olgu: Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu

A Rare Case of Chronic Renal Failure: Laurence Moon Bardet Biedl Syndrome

ÖZ

Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS); otozomal resesif geçişli, obezite, mental retardasyon, polidaktili, hipogonadizm ve retinitis pigmentosa ile karakterize nadir görülen bir bozukluktur. Hastalığın tanı kriterleri arasında yer almasa da bu hastalarda, böbreklerde yapısal anomali ve fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, insülin direnci, hipertansiyon ve karaciğerde fibrozis de görülebilmektedir. Renal fonksiyonlarda progresif bozulma sonucu gelişen son dönem böbrek yetersizliği en sık ölüm nedenidir. Bu olgu sunumunda, boyun apsesi, üre, kreatinin değerlerinde yükseklik ve metabolik asidozla başvuran 17 yaşında bir Laurence Moon Bardet Biedl sendromu olgusunun paylaşılması amaçlandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Laurence Moon Bardet Biedl sendromu, Kronik böbrek yetersizliği, Metabolik asidoz

ABSTRACT

The Laurence Moon Bardet Biedl syndrome (LMBBS), is a rare autosomal recessive disorder characterized by obesity, mental retardation, polydactyly, hypogonadism and retinitis pigmentosa. Kidney failure, diabetes mellitus, insulin resistance, hypertension and liver fibrosis which are not included among the criteria for the diagnosis of the disease can also be seen in these patients. End stage renal disease that develops as a result of progressive deterioration in renal function is the most frequent cause of death. In this case report, a 17-year-old male patient with LMBBS who had a neck abscess, high urea- creatinine levels and metabolic acidosis is reported.

KEY WORDS: The Laurence Moon Bardet Biedl syndrome, Chronic renal failure, Metabolic acidosis

GİRİŞ

Laurence Moon Bardet Biedl sendromu (LMBBS); otozomal resesif geçişli nadir bir genetik hastalık olup, görülme sıklığı 1/160000 olarak tahmin edilmektedir (1). Obezite, mental retardasyon, polidaktili, hipogonadizm ve retinitis pigmentosa ile karakterize bir sendromdur. Literatürde ilk olarak 2 oftalmolog olan Zachariah Laurence ve Robert Moon tarafından 1866'da tanımlanmıştır (2). Hastalığın tanı kriterleri arasında yer almasa da bu hastalarda böbreklerde yapısal anomali ve fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, insülin direnci, hipertansiyon ve karaciğerde fibrozis de görülebilmektedir. Renal fonksiyonlarda progresif bozulma sonucu gelişen son dönem

böbrek yetersizliği en sık ölüm nedenidir. Bu olgu sunumunda, boyun apsesi, üre, kreatinin değerlerinde yükseklik ve metabolik asidozla başvuran 17 yaşında bir Laurence Moon Bardet Biedl sendromu olgusunun paylaşılması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

17 yaşında erkek hastada, 5 gün önce boynunun sol tarafında şişkinlik, ağrı, kafada hareket kısıtlılığı ve ateş şikayeti gelişmiş. Daha sonra bu şikayetlerine bulantı-kusma ve genel durum bozukluğu eklenen hastanın yapılan tetkikler sonucunda üre-kreatinin yüksekliği ve metabolik asidoz saptanması üzerine hasta genel dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Zülfükar YILMAZ¹

Berat EBİK²

Yaşar YILDIRIM¹

Hasan KAYABAŞI¹

Serdar İLERİ²

Fatma YILMAZ²

Ali Kemal KADİROĞLU¹

Mehmet Emin YILMAZ¹

- 1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
- 2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi : 13.09.2011

Kabul Tarihi : 27.12.2011

Yazışma Adresi:

Zülfükar YILMAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Tel : + 90 533 667 69 10

E-posta : drzulfi21@hotmail.com

Genel durumu kötü, şuuru konfüze, kooperasyon tam kurulamayan hastanın fizik muayenesinde, TA:160/100 mmHg, ateş:37,1°C, Nb:110/dk, konjonktivalar soluk, boyunun sol tarafında parotis lojunda 5x5 cm boyutunda sert fikse şişlik, sol submandibular LAP mevcuttu. Solunum sistemi oskültasyonunda her iki akciğer bazalinde kreptan raller duyuluyordu. İncelemede obez (boy:152 cm, kilo:70, VKİ: 30,3) olan hastada jinekomasti mevcuttu (Şekil 1). Kardiyovasküler sistem muayenesinde tüm odaklarda 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm saptandı. Ekstremitelerinde sol el altı parmaklı (Şekil 2), sol ayak altı parmaklı fakat iki parmak bitişik görüldü. Genitoüriner sistem muayenesinde mikropenis ve testislerin küçük olduğu (Şekil 3) görüldü. Göz muayenesinde retinitis pigmentosa tespit edildi. Hastanın yapılan tetkiklerinde üre-kreatinin yüksekliği, lökositoz, akut faz reaktanlarında artış ve metabolik asidoz mevcuttu. Hastanın laboratuvar bulguları Tablo I'de verildi. Tam idrar tetkikinde; dansite:1009, protein:150 mg/dl, idrar sedimentinde Lökosit: (+++), Eritrosit: (+++). 24 saatlik idrarda 1.76 gr/gün proteinüri mevcuttu. Hastanın yapılan görüntüleme yöntemlerinde, ultrasonografik olarak boyunda; sol submandibular bölgede 28x26 mm boyutunda düzensiz sınırlı, yoğun içerikli hipoheterojen görünüm izlenmiş olup çevre parankimde ekogenite artışı izlendi (koleksiyon?). Servikal zincirlerde büyüğü

Tablo I: Olgunun laboratuvar sonuçları.

Parametreler	Klinik Giriş	Klinik Çıkış
WBC (mm ³)	22,9	11,2
Hgb (g/dl)	7,5	8,3
CRP (mg/dl)	14,9	10,7
Glukoz (mg/dl)	100	95
Üre (mg/dl)	232	120
Kreatinin (mg/dl)	12,6	8,3
Na (mmol/L)	139	138
K (mmol/L)	4,6	3,9
Ca (mg/dl)	8	8,2
Fosfor (mg/dl)	5,6	5
Albumin (g/dl)	3,6	2,3
AST (U/L)	23	20
ALT (U/L)	8	12
Trigliserid (mg/dl)	219	180
Kolesterol (mg/dl)	149	135
LDL (mg/dl)	78	70
PH	6,92	7,36
HCO ₃ (mEq/L)	5,8	21,3
PCO ₂ (mmHg)	23,4	38,6



Şekil 1: Olgudaki jinekomasti görüntüsü.



Şekil 2: Olgunun sol elinde 6 parmak görüntüsü.



Şekil 3: Olgunun mikropenis görüntüsü.

Tablo II: Olgunun hormon ve vitamin değerleri.

TSH (uIU/ml)	4,40
FT4 (ng/dl)	1,5
LH (mIU/ml)	0,362 (1.7-8.6)
FSH (mIU/ml)	1,74
Estradiol (pg/ml)	43,2
Progesteron (ng/ml)	2
Testesteron (ng/ml)	0,54 (2.1-9.05)
Kortizol (µg/dl)	24,5
GH (ng/ml)	0.81
IGFBP3 (ug/ml)	2,66
PTH (pg/ml)	477
Ferritin (ng/ml)	732
Vitamin B12 (pg/ml)	192
Folat (ng/ml)	5,6
HbA1c %	5,9

solda 22x7 mm boyutunda ekojen hilusu seçilen fusiform yapıda büyümüş birkaç adet lenf bezi izlendi. Renal USG’de, her iki böbrek boyutu küçük (Sol:71x37 mm, sağ:63x31 mm), parankim ekoları grade II-III artmış izlendi. Hastada saptanan mental retardasyon, obezite, sindaktili, hipogonadizm ve retinitis pigmentoza bulguları Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS) ile uyumluydu ve hastada hipogonadotropik hipogonadizm araştırılmak üzere hormon profili çalışıldı. LH ve Testosteron düşük saptandı (Tablo II). Hipofiz MR çekildi ve normal saptandı. IQ testi yapılan hastada, test skoru 55, ortalama zeka yaşı 8 olarak saptandı.

Boyun apsesinden alınan materyal kültüründe Staphylococcus aureus üredi ve seftriakson 2 gr/gün eşliğinde gün aşırı apse drenajı yapıldı. Yüksek üre, kreatinin değerleri ve metabolik asidoz nedeniyle, santral venöz kateter takılıp 1 kez HD (2 saat) uygulandı. Hastaya santral venöz basınç (SVB) eşliğinde sıvı replasmanı yapıldı. Kan basıncı yüksekliği nedeniyle amlodipin 10 mg/gün, furosemid tb. 40 mg/gün ve karvedilol 12,5 mg/gün kontrollü olarak verildi. Daha sonra üre, kreatinin seviyeleri kısmen gerilemesine karşın hastanın tetkiklerinde kreatinin klirensi; farklı zamanlarda yapılan ölçümler ve MDRD ile <15 ml/dk. tespit edildi (CrCl: 7,7 ml/dk). Hasta Evre 5 KBH olarak değerlendirildi ve haftada 3 kez hemodiyaliz programına alındı.

TARTIŞMA

Zachariah Laurence ve Robert Moon tarafından 1866’da tanımlanan Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS); obezite, mental retardasyon, polidaktili, hipogonadizm ve

retinitis pigmentoza ile karakterize bir sendromdur. Zeka kaybı, retinitis pigmentoza, kısa boy, hipogonadizm ve spastik paraparezisi olan 4 kardeşi bildirmişlerdir. 1920’de George Bardet hipotalamik obezitesi, 6 parmağı ve retinitis pigmentozası olan bir grup hastayı tanımladı. 1922’de patolog ve endokrinolog olan Arthur Biedl’de retinitis pigmentoza, polidaktili ve mental retardasyonu olan 2 kardeşi bildirdi (3). Son olarak 1925 yılında Solis-Cohen ve Weiss bu durumların aynı olduğunu öne sürdüler ve Laurence-Moon-Bardet-Biedl sendromu olarak yeniden isimlendirdiler (4). Bu sendromla ilişkili dört gen bulunmuştur. Görülme sıklığına göre bu genler; 11q13 (BBS1), 16q21 (BBS2), 15q22 (BBS4) ve 3p12 (BBS3)’tür (9). Akraba evliliği olan kapalı toplumlarda görülme sıklığı daha fazla olabilir (1/17000). Erkek kadın oranı 47/41dir (5). Bu hastalarda renal işlev bozukluğu sık gözlenir (5,6). Ek olarak, daha az sıklıkla hipertansiyon, tip 2 diyabet, kalp yetersizliği, hepatik fibrozis, ayrıca hiperürisemi, hiperfibrinojemi, trombositoz ve/veya artmış vasküler risk görülebilir.

Göz bulguları, normalden anoftalmiye kadar giden değişik şekillerde görülür. Klasik şekli, retinitis pigmentozadır. Semptomlar sıklıkla 4-10 yaşlarında görülmeye başlar ve hastalar genelde gece görmenin bozulmasından yakınır. Oftalmolog tarafından retinal distrofinin gösterilmesi tanıda önemlidir. Görme alanında daralma ve nistagmus da görülebilir. Sistemik hastalıklarla ilişkili olmayan klasik retinitis pigmentozadan farklı olarak bu hastalarda erken dönemde makulada dejeneratif değişiklikler görülür ve olguların çoğunda 30 yaşına kadar görme kaybı gelişir (7). Bizim hastamızda da retinitis pigmentoza mevcuttu.

Polidaktili, sindaktili, bradidaktili gibi strüktürel değişiklikler her hastada görülür. Polidaktili ayaklarda hastaların %89’unda, elde ise %50’sinde görülür. Ayrıca kalça displazisi, kafada deformite ve tibia vera tanımlanmıştır (5). Hastamızın sol elinde polidaktili (altı parmaklı), sol ayakta altı parmaklı fakat beş ve altıncı parmaklar arasında füzyon mevcuttu.

Obezite, özellikle de trunkal obezite en sık görülen bulgulardandır. Obezite erken çocukluk yaşlarında başlar, yıllar içinde artarak devam eder. LMBBS olgularının tamamında obezite görülmesine rağmen % 48’i aşırı obezdir. Bu hastaların ailelerinde de değişik derecede obezite vardır (5,8). Obezite ve boydaki değişikliklerin gen lokusları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (9).Bizim hastamızda da trunkal obezite mevcuttu. (BMI: 30.3)

Hastaların yaklaşık % 88’inde hipogonadizm, küçük testis ve dış genitaler vardır. Hipogonadizm birçok araştırmacıya göre hipotalamusun gelişimindeki yetersizlikten kaynaklanır. Buna karşın, germinal aplazinin primer defekt olduğunu savunan yazarlarda vardır. Bu görüşü savunan yazarlar, Laurence Moon Bardet Biedl sendromunda sık görülen inmemiş ve atrofik testisleri hipotalamik veya hipofizer sekelden çok, periferik hormonal yanıtızlığa bağlamışlardır. Erkek

hastalarda testosteron, kadınlarda da östrojen seviyesi düşük bulunur (8). Hastamızda LH ve Testosteron düzeyi düşüktü. Hipogonadotropik hipogonadizm ve mikropenis mevcuttu. Testis volümü, muayene ile düşük bulundu.

Mental retardasyon sendromunun esas bulgularından biridir. Motor ve mental gelişme gecikmiştir. Motor fonksiyonları iyidir, günlük aktiviteleri yapabilir; ancak büyük motor fonksiyonları yapamazlar. Psikososyal gelişme geridir ve IQ test skoru düşüktür. Hastamızın yapılan IQ testinde test skoru 55, ortalama zeka yaşı 8 idi (5,10).

LMBBS hastalarının %90-100'ünde renal tutulum bildirilmiştir ve son dönem böbrek yetersizliği en sık ölüm nedenidir. Böbrek histolojisinde kronik interstisyel nefrit, mezengial proliferatif glomerülopati ve glomerüller bazal membranda yapısal değişiklikler görülmüştür.(11, 12, 13). Hastalar üriner sistem enfeksiyonu ve hipertansiyona özgü yakınmalar tarif ederler (14). Renal yetmezliğin yokluğunda hipertansiyon sık görülen bir özellik değildir, bir seride %50 kadar yüksek oranda bildirilmiştir. Hastalarda en sık görülen renal fonksiyon bozukluğu idrar konsantrasyon kabiliyetinin bozulmasıdır. Bu durum renal tubuler bir defektin varlığını düşündürür. İdrar konsantrasyon defekti vazopressine böbreklerin azalmış cevabı sonucu oluştuğu düşünülür (15). Olguların çoğunda kistik böbrek hastalığı nedeniyle ilerleyici böbrek yetersizliği gelişebilir; oysa LMBBS'lilerin küçük bir grubunda bilinen kistik böbrek hastalığı vardır. Bu hastalarda sık tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, kronik piyelonefrit ve böbrek yetersizliğine neden olabilir (14).

Radyolojik bulgu olarak LMBBS'li hastalarda renal fonksiyon bozukluklarının yanında renal kist, divertikül, kaliksiyel deformite, fetal lobulasyon, skar, diffüz kortikal kayıp gibi yapısal renal bozukluklar görülebilir (1,16). Kistik renal hastalık ve kaliksiyel deformite gelişiminde vesiko-üretal reflü varlığının neden olabileceği ya da katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. LMBBS, çocukların erken çocukluk döneminden itibaren olası renal patolojiler açısından sıkı takibi, üriner enfeksiyon, idrar konsantrasyonu, vezikoüretal reflünün varlığı araştırılmalı, USG çekilmeli, gereğinde DMSA ile böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Olguların büyük kısmında son dönem böbrek yetersizliği gelişmektedir. Hastamızın başvurduğu sırada üre ve kreatinin değerleri yüksekti. Ayrıca metabolik asidozu mevcuttu. Hastanın yapılan tetkikleri sonunda evrelendirilmesi yapıldı ve evre 5 KBH olarak kabul edildi ve haftada 3 hemodiyaliz programına alınarak taburcu edildi.

Sonuç olarak; üremi ile başvuran bir hastada, beraberinde polidaktili, mental retardasyon, obezite ve mikropenis gibi bulgularda eşlik ediyorsa bu hastalarda Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dogan İ, Sağer S, Altun G ve ark: Laurence Moon Bardet Biedl sendromunda renal tutulum: Bir olgu sunumu ve literatür derlemesi. *Turkish Journal of Nuclear Medicine* 2003; 12: 166-169
2. Laurence JZ, Moon RC: Four cases of "retinitis pigmentosa" occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. *Ophthal Rev* 1866; 2: 32-41
3. McKusick VA: Mendelian inheritance in man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and x-linked Phenotypes, 8th ed Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988: 834
4. Solis-Cohen S, Weiss E: Dystrophia adpogenitalis with atypical retinitis pigmentosa and mental deficiency: The Laurence-Biedl syndrome: A report of four cases in one family. *Am J Med Sci* 1925; 169: 489-505
5. Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M, Milazzo P, Belfiore F: A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev* 2002; 3: 123-135
6. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W: The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 1002-1009
7. Qureshi T, Nasti AR, Ashai M: Laurence moon biedl. *JK Practitioner* 2003; 10: 217-218
8. Uzun H, Ar K, Aktaş A ve ark: A case of Bardet Biedl Syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Derg* 2008; 3: 60-63
9. Beales PL, Warner AM, Hitman GA, Thajjer R, Flinter FA: Bardet Biedl Syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genetic* 1997; 34 (2): 92-98
10. Bardet-Biedl syndrome: http://en.wikipedia.org/wiki/Bardet%E2%80%93Biedl_syndrome
11. Price D, Gartner JG, Kaplan BS: Ultrastructural changes in the glomerular basement membrane of patients with Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Clin Nephrol* 1981; 16: 283-288
12. Tieder M, Levy M, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M: Renal abnormalities in the Bardet Biedl syndrome. *Int J Pediatr Nephrol* 1982; 3: 199-203
13. Francois B, Cahen R, Trolliet P, Calemard E, Gilly J, Dumontel C: Glomerular nephropathy in the Bardet-Biedl syndrome. *Nephrologie* 1987; 8: 189-192
14. Bluett NH, Chantler C, Singer JD, Saxton HM: Congenital renal abnormalities in the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *Arch Dis Child* 1977; 52: 968-970
15. Harnett JD, Green JS, Cramer BC, Johnson G, Chafe L, McManamon P, Farid NR, Pryse-Phillips W, Parfrey PS: The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1988; 319: 615-618
16. Dippell J, Varlam DE: Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 559-563