

Yenidoğan döneminde pearson sendromu

Pearson syndrome in a newborn period

Abdullah Barış Akcan¹, Mediha Akcan²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya/Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Antalya/Türkiye

Yazışma adresi:

Abdullah Barış Akcan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 07070 Antalya, Türkiye Tel: +90 242 2496520, Fax: +90 242 2274320, e-mail: barisakc@hotmail.com

Özet

Pearson sendromu, ekzokrin pankreas disfonksiyonu ile ilişkili nadir görülen bir sideroblastik anemidir. Bazen hastalar yenidoğan döneminde tanı almakta ve Pearson sendromu, hidrops fötalisin nedeni olarak rapor edilmektedir. Nadir olarak bu hastaların fiziksel anormallikleri bulunmakta, fakat sıklıkla büyüme gelişme geriliği ve eşlik eden persistan makrositik anemi ile presente olmaktadır. Literatürde rapor edilen bu vakalar, kemik iliği eritroid prekürsör hücrelerinin, histolojik olarak vakuolizasyonunu gösteren karakteristik kemik iliği biyopsisi incelemesi ile tanı almışlardır. 1990'larda Pearson sendromu'nun moleküler defekti tanımlanmıştır. Bu defekt, mitokondrial DNA bölgelerinde delesyonları ve duplikasyonları kapsamaktadır. Sonuç olarak, Pearson sendromu, birçok organı kapsayan mitokondrial bir sitopatidir. Mitokondrial DNA delesyonları hasarlı oksidatif fosforilasyona yol açar. Prognozu kötüdür ve ölüm infant veya erken çocukluk döneminde enfeksiyona veya metabolik krize bağlı olarak görülür. Hastalığın başlıca özellikleri, refraktör sideroblastik anemi, pansitopeni, defektif oksidatif fosforilasyon, ekzokrin pankreas yetmezliği ve değişik karaciğer, böbrek ve endokrin patolojileridir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Kök hücre transplantasyonu denenebilir. Pearson sendromu sideroblastik anemilerin ayırt edici tanısında mutlaka akla gelmelidir. Ayrıca ayırt edici tanı da; Fankoni anemisi, kemik iliği yetersizlikleri, Kearns-Sayre sendromu, MELAS sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, bakır eksikliği düşünülmelidir. Yenidoğan döneminin farklı özellikler gösterdiği bilinmektedir. Bu farklılık tüm sistemlerde olduğu gibi hematopoetik sistemde de görülmektedir. Çoğu vakada, yenidoğan döneminde semptomlar zayıf ve atipiktir. Nötropeni, anemi ve trombositopeni ana semptomlardır. Bu derleme, Pearson sendromundan ve hastalığın yenidoğan döneminde ki bulgularından bahsetmektedir.

Anahtar kelimeler: infant, yenidoğan, mitokondrial DNA, anemi

Summary

Pearson syndrome is a rare sideroblastic anemia associated with exocrine pancreatic dysfunction. Sometimes, patients are diagnosed in the neonatal period, and Pearson syndrome has been reported as a cause of hydrops fetalis. Rarely, these patients can have physical anomalies, but often they present failure to thrive or poor growth along with persistent macrocytic anemia. These cases reported in the literature, have been diagnosed with a bone-marrow examination showing the characteristic histological finding of vacuolization of bone-marrow erythroid precursors. In the 1990s, the molecular defect of Pearson syndrome was characterized. It involves deletions and duplications of regions of mitochondrial DNA. So, as a result, Pearson syndrome is a multiorgan mitochondrial cytopathy that results from defective oxidative phosphorylation owing to mitochondrial DNA deletions and duplications. Prognosis is severe and death occurs in infancy or early childhood due to infection or metabolic crisis. The main features of the disease are refractor sideroblastic anemia, pansitopenia, defective oxidative phosphorylation, exocrine pancreas deficiency, renal and endocrine pathologies. There is no specific treatment. Stem cell transplantation may be tried. Pearson's syndrome should always be considered in the diagnosis of sideroblastic anemia. Also in distinctive diagnosis Fanconia anemia, bone marrow deficiencies, Kearns-Sayre syndrome, MELAS syndrome, Schwachman-Diamond syndrome, copper deficiency should be considered. As we know, there are different features in neonatal period and like in all systems they are also seen in hematopoetic system. In most cases, symptoms in the newborn period are weak and atypical. Neutropenia, anemia and thrombocytopenia are main symptoms. This review reveals the Pearson syndrome and disease's findings in the neonatal period.

Key words: infant, newborn, mitochondrial DNA, anemia

Giriş

Pearson ve ark. 1979 yılında daha önceden bilinmeyen, infantlarda fatal seyredabilen sideroblastik anemi, hematopoetik öncül hücrelerde vakuolizasyon ve ekzokrin pankreas yetmezliğiyle karakterize Pearson sendromunu tanımladılar (1). PS, çoklu organı kapsayan bir mitokondrial sitopatidir. Hastalığın başlıca özellikleri, refraktör sideroblastik anemi, pansitopeni, defektif oksidatif fosforilasyon, ekzokrin pankreas yetmezliği ve değişik karaciğer, böbrek ve endokrin patolojileridir. Hastalığın prognozu kötüdür ve ölüm genellikle infant veya erken çocukluk döneminde metabolik rahatsızlıklar ve/veya ciddi enfeksiyonlar yüzünden olmaktadır (2). Hastalar, dirençli anemiden genelde kurtulmaktadır. Yaşayan olgularda ilerleyen dönemlerde bir mitokondrial hastalık olan Kearns-Sayre sendromu (KSS) gelişebilmektedir. KSS, ilerleyici eksternal oftalmopleji ve iskelet kaslarının zayıflığıyla karakterize bir mitokondrial sitopatidir.

Patofizyoloji

Pearson sendromu'nun patogenezi karışıktır. Mitokondrial DNA (mtDNA) tarafından kodlanan elektron transport sistemindeki bazı komponentlerin delesyonu, hücresel oksidatif metabolizmada defekte yol açmaktadır. Bazı olgularda mtDNA delesyonlarına ek olarak yeniden düzenlenmeler ve duplikasyonlar da görülmektedir (3-6). Spesifik mtDNA delesyonu 4.977 kbp uzunluğunda, özellikle ATPaz 6 ve 8 ile sitokrom c oksidaz III, NADH dehidrogenaz 3, 4L, 4, 5'i oluşturan genleri kapsamaktadır (3,6). Anormal demir metabolizması da, sideroblastosis ve hemosiderosise yol açmaktadır.

Pearson sendromunun tanımlayıcı özellikleri

Pearson sendromu'nun ilk tanımlanan özelliği kemik iliği yetersizliğidir. Makrositik sideroblastik anemi ve hematopoetik öncül hücrelerde vakuolizasyon görülür. Anemi dirençlidir ve sık transfüzyon gerekebilir. Nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Fibrozis ve asiner atrofi nedeniyle ekzokrin pankreas disfonksiyonu görülür. Bunun sonucu olarak malabsorbsiyon ve kronik diyare görülür. Oksidatif fosforilasyondaki defekt nedeniyle aralıklı laktik asidemi görülür. Diğer organ sistemleri değişik şekillerde etkilenmektedir. Karaciğer tutulumu transaminaz, bilirubin ve lipid seviyelerinde artışa ve karaciğerde yağlanmaya yol açmakta, bazı hastalarda ise karaciğer yetmezliğine yol açmaktadır. Böbrek tutulumu tübülöpato şeklinde görülmektedir (örneğin Fankoni sendromu). Endokrin bozukluklar örneğin büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm nadir görülmektedir. Endokrin pankreas fonksiyonları genelde korunmaktadır. Buna rağmen bazı hastalarda diabetes mellitus görülebilir.

Dalak atrofisi ve kalp fonksiyon bozuklukları da görülebilir (1-6). Pearson sendromu, nadir görülen bir sendromdur ve tüm ırklarda görülebilir. Pearson sendromu'nun cinsiyet tercihi yoktur. Her iki cinste de görülebilir.

Yenidoğan döneminde pearson sendromu

Literatürde 1979-2009 yılları arasında Pearson sendromu tanısı alan 79 vaka tanımlanmıştır (6). Bu 79 olgudan 33'ünde klinik semptomlar yenidoğan döneminde başlamıştır. En sık görülen semptom olan hiporegeneratif anemi 33 olgunun 32'sinde tespit edilmiştir. Altı vaka da doğumda makrositoz tespit edilmiştir (1,5-9). Anemik 12 vakada gastrointestinal (diare, kusma, hepatik veya pankreas disfonksiyonu), nöromuskuler (tremor, hipo/hipertoni, letarji), metabolik (metabolik veya laktik asidoz ve hipo/hiperglisemi) gibi bulgular anemiye eşlik etmiştir. Altı olgu, çoklu organ yetmezliği ile doğmuştur (10-13). İki olgu, ciddi hidrops fötalis bulguları ile doğmuştur (10,14). Bir olgu da ise böbrek kisti ve ciddi tübülöpato tespit edilmiştir (11). Kalp problemi olan olgular da bildirilmiştir (7,14-16). Yenidoğan döneminde bulgu veren 33 olgudan 21 tanesinde düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir (10). Yenidoğan döneminde ki sekiz olguda hematopoetik öncül hücrelerde vakuolizasyon, dört olguda sideroblast, beş olguda ise medullar hipoplazi tespit edilmiştir (6). Spesifik mtDNA delesyonu, 4.977 kbp, sekiz yenidoğan olgusunda tespit edilmiştir. 18 olguda, mitokondrial DNA da delesyonlar tespit edilmiştir. İki heteroplazmik nokta mutasyonu kalp anomalisi olan bir olguda tespit edilmiştir (17). Duplikasyon iki olguda tespit edilmiştir (7,18). Dört olguda tüm hematolojik parametrelerde tam bir remisyon görülmüştür (15,19). Beş olguda KKS gelişmiştir (4-6,15,20). Dört olguda ekzokrin pankreas disfonksiyonu tespit edilmiştir (6,15,18-21). İki olguda insülin bağımlı diabetes mellitus (7,16,19), bir tanesinde de tam kalp bloğu görülmüştür (7,16). Otuz-üç yenidoğan olgusundan 18 tanesi 1,5 ile 3,5 yıl arasında ölmüştür (6). Ölüm nedenleri arasında sepsis, hepatik yetmezlik, kardiorespiratuar yetmezlik ve genel hemoraji sayılabilir.

Ayırıcı tanı

Sideroblastik anemiler farklı etiyolojilere bağlı olabilmekle birlikte genel anormallik kemik iliğindeki eritroid hücrelerde hem biyosentezindeki bozulmadır. Sideroblastik anemilerin büyük çoğunluğu akkiz ve eritropoezi ilgilendiren klonal hastalıklar olup değişen derecelerde myelodisplastik özellikler içerirler. Pearson sendromu sideroblastik anemilerin ayırt edici tanısında mutlaka akla gelmelidir (22-24). Ayrıca ayırt edici tanı da ; Fankoni anemisi, kemik iliği yetersizlikleri, Kearns-Sayre sendromu, MELAS sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, bakır eksikliği sayılabilir. Shwachman-Diamond sendromu pankreatik ekzokrin disfonksiyonu ve nötropeni ile karakterizedir. Ayrıca epifizyel ve

metafizyel diastozis görülebilir. Pearson sendromu'lu hastalar da nötropenik olabilirler fakat ciddi anemi daha karakteristik bir bulgudur.

Bakır eksikliği, düşük bakır düzeyi ve bakır destek tedavisinin kliniği düzeltmesi ile PS'ten ayrılır. Fankoni anemisi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromudur. Fankoni anemili olgular, kısa boy, hiperpigmentasyon, başparmak ve radius anomalileri gibi konjenital anomalileri ile Pearson sendromundan ayırt edilirler. Fankoni anemisinde hematopoetik öncül hücrelerde vakuolizasyon görülmez. Fankoni anemili olgularda kromozom kırıkları mevcuttur (DEB testi). Ayrıca Fankoni anemili olguların sitopenisi androjen tedavisinden yarar görebilir. Diamond-Blackfan anemisi izole, makrositik anemi ile karakterize saf konjenital kırmızı küre aplazisidir. Serum adenozin deaminaz düzeyleri artmıştır ve pankreatik yetmezlik görülmez. Çoğu olgudaki anemi, glukokortikoid tedavisine cevap vermektedir. Tam kan sayımı ve periferik yayma her olguda mutlaka değerlendirilmelidir. Gerekirse kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Özellikle yenidoğan olgularında trombositopeni ayırt edici tanısında enfeksiyonlar mutlaka akla getirilmelidir [Toksoplazmosis, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks (TORCH), sepsis].

Tedavi

Spesifik bir tedavisi yoktur. Makrositik anemi tedavisi için eritrosit transfüzyonu ve eritropoetin tedavisi denenmektedir. Ekzokrin pankreas yetersizliği için pankreatik enzim replasmanı ve yağda eriyen vitamin desteği verilir. Nötropenik hastalarda ateşe dikkatli yaklaşılmalıdır. Parenteral antibiyotik tedavisi gerekebilir. Splenik atrofi, kapsüllü mikroorganizmaların bakteriyemi riskini artırmaktadır. Ciddi nötropenisi olan olgularda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılabilir. Metabolik krizler; hidrasyon, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, asidozun düzeltilmesi gibi yaklaşımlarla önlenmeye çalışılmalıdır. Kök hücre transplantasyonu denenebilir (2,6). Bu transplantasyon sadece hastalığın hematolojik parametrelerini düzeltebilir.

Sonuç

Çoğu vakada, yenidoğan döneminde semptomlar zayıf ve atipiktir. Bu özelliğinden dolayı enfeksiyon ve nöromusküler olaylardan ayırımı zor olmaktadır. Nötropeninin bazen eşlik ettiği aplastik anemi ve trombositopeni ana semptomlardır. Bu semptomlar dikkatle araştırılmalı ve klinik tablo ne kadar zayıf olursa olsun Pearson sendromu akılda tutulmalıdır.

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95(6): 976-84.
- 2) Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, Lanino E, Morreale G, Dallorso S, et al. Allogenic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(9): 563-5.
- 3) Rötig A, Colonna M, Bonnefont JP, Bonnefont JP, Blanche S, Fischer A, Saudubray JM, et al. Mitochondrial DNA deletion in Pearson's marrow and pancreas syndrome. *Lancet* 1989; 1(8643): 902-3.
- 4) Rötig A, Bourgeron T, Chretien D, Rustin P, Munnich A. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 1995; 4(8): 1327-30.
- 5) McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, Holt JJ, Beattie TJ, Brett EM, et al. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. *Am J Hum Genet* 1991; 48(1): 39-42.
- 6) Manea EM, Leverger G, Bellmann F, Stanescu PA, Mircea A, Lebre AS, et al. Pearson syndrome in the neonatal period: two case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(12): 947-51.
- 7) Smith OP, Hann IM, Woodward CE, Brockington M. Pearson's marrow/pancreas syndrome: haematological features associated with deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Br J Haematol* 1995; 90(2): 469-72.
- 8) Lee HF, Lee HJ, Chi CS, Tsai CR, Chang TK, Wang CJ. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Pediatric Neurol* 2007; 11(4): 208-14.
- 9) Stoddard RA, McCurnin DC, Shultenover SJ, Wright JE, deLemos RA. Syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction presenting in the neonate. *J Pediatr* 1981; 99(2): 259-61.
- 10) Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Ledeist F, Romero N, et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome: a multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990; 86(5): 1601-8.
- 11) Gürgey A, Özalp I, Rötig A, Coşkun T, Tekinalp G, Erdem G, et al. A case of Pearson syndrome associated with multiple renal cysts. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(5): 637-8.
- 12) Muraki K, Goto Y, Nishino I, Hayashidani M, Takeuchi S, Horai S, et al. Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(1): 43-8.
- 13) van de Corput MP, van den Ouweland JM, Dirks RW, Hart LM, Bruining GJ, Maassen JA, et al. Detection of mitochondrial DNA deletions in human skin fibroblasts of patients with Pearson's syndrome by two-color fluorescence in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 1997; 45(1): 55-61.
- 14) Li CH, Lam CW, Lee CWA, Kwong NS, Szeto SC. Pearson's syndrome: a rare cause of non-immune hydrops fetalis. *Chin Med J* 2003; 116(12): 1952-4.
- 15) Muraki K, Nishimura S, Goto Y, Nonaka I, Sakura N, Ueda K. The association between haematological manifestation and mtDNA deletions in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(5): 697-703.
- 16) Rahman S, Leonard JV. Early onset of complete heart block in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23(7): 753-4.
- 17) Munakata K, Bundo M, Kato T, Ono H, Sakura N, Oosaki M, et al. Co-existing point mutations of mitochondrial DNA in a patient with a heart abnormality and Pearson syndrome-like symptoms. *Am J Med Genet* 2005; 139A(2): 162-4.
- 18) Muraki K, Sakura N, Ueda H, Kihara H, Goto Y. Clinical implications of duplicated mtDNA in Pearson syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 98(3): 205-9.
- 19) Favareto F, Caprino D, Micalizzi C, Rosanda C, Boeri E, Mori PG. New clinical aspects of Pearson's syndrome: report of three cases. *Haematologica* 1989; 74(6): 591-4.
- 20) Baerlocher KE, Feldges A, Weissert M, Simonsz HJ, Rötig A. Mitochondrial DNA deletion in an 8-year-old boy with Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(3): 327-30.
- 21) Sano T, Ban K, Ichiki T, Kobayashi M, Tanaka M, Ohno K, et al. Molecular and genetic analyses of two patients with Pearson's marrow-pancreas syndrome. *Pediatr Res* 1993; 34(1): 105-10.
- 22) Beyan C, Kaptan K, Çetin T. [Sideroblastic Anemias]. *T Klin J Med Sci* 2001; 21(5): 432-7.
- 23) Bör Ö. [The Main Principles of Neonatal Hematology]. *T Klin J Pediatr Sci* 2009; 5(1): 53-6.
- 24) Köksal N. [Hemolytic anemia]. *T Klin J Pediatr-Special Topics* 2004; 2(7): 747-53.