

Sindrom Galloway-Mowat – prikaz bolesnika

Đurđica Košuljandić¹, Adela Arapović¹, Marijana Rogulj², Maja Tomasović¹, Vida Čulić¹,
Julije Meštrović¹, Luka Stričević¹, Merica Glavina Durdov³, Marijan Saraga¹

Prikazom ove bolesnice naglašavamo kako udruživanje nefrotskog sindroma, mikrocefalije i cerebelarne atrofije u ranoj životnoj dobi može biti rijetko opisivani Galloway-Mowatov sindrom (GMS). GMS obično prati kongenitalni ili rani dojenački nefrotski sindrom te progresivno gubljenje djetetovih neuroloških funkcija, katkad uz postojanje hijatus hernije. Bolesnici imaju lošu prognozu i umiru u prvim godinama života. Iako se drži da se prenosi autosomno recesivno, odgovorni gen ili geni još je/su nepoznati. Iako patohistološki nalaz također varira od minimalnih promjena do glomeruloskleroze, u podlozi bubrežne bolesti najčešće se nađe difuzna mezangijska skleroza. Mi opisujemo slučaj djevojčice s nefrotskim sindromom kao posljedicom difuzne mezangijske skleroze, mikrocefalijom, dismorfijom lica, hipotrofičnim cerebelumom i atrofijom vermisa, progresivnim neurološkim propadanjem, koja na kraju umire zbog multiorganskog zatajenja.

Ključne riječi: Galloway Mowat sindrom; nefrotski sindrom; mezangijska skleroza, difuzna; hernija, hiatus; cerebelarne bolesti

UVOD

Udruženost mikrocefalije i nefrotskog sindroma prvi put su opisali Galloway i Mowat 1968. godine. Galloway-Mowatov sindrom (OMIM 251300) rijedak je autosomno recesivni nasljedni poremećaj obilježen udruženošću nefrotskog sindroma s poremećajem središnjeg živčanog sustava i hijatusnom hernijom (1). Nefrotski sindrom se pojavljuje najčešće u prvim mjesecima života, rijetko do 3. godine (2). Nefrotski sindrom je rezistentan na liječenje kortikosteroidima, praćen stalnim i brzim gubitkom bubrežne funkcije. Stupanj bubrežnog anatomsko-patološkog oštećenja varira od minimalnih promjena do difuzne mezangijske skleroze (2, 3). Smrt obično nastupi zbog multiorganskog zatajenja unutar nekoliko godina nakon nastupa bolesti (1-4). Neurološke manifestacije su raznolike i uključuju mikrocefaliju, teške promjene u ponašanju te strukturne promjene mozga kao malformacije moždane kore, hipomijelinizaciju i cerebelarnu atrofiju (5, 6). Sam gen odgovoran za ovaj sindrom još nije pronađen (7).

PRIKAZ BOLESNIKA

Naša bolesnica je četrnaestomjesečna djevojčica, rođena carskim rezom u 38. tjednu gestacije zbog EPH-a gestoze majke s APGAR zbrojem 7 u prvoj minuti, rodnom masom 2300 g i rodnom duljinom 46 cm. Tijekom trudnoće gineko-

log je zamijetio i intrauterini zastoj rasta. Bolesničin stariji brat bio je liječen zbog hiperkalciurije i mokraćnih kamenaca, dok su ostali članovi obitelji bili zdravi. Odmah nakon rođenja uočena je mikrocefalija i dismorfija lica (Slika 1). Prema majčinim riječima djevojčica se uredno psihomotorno razvijala do 6. mjeseca života. Nakon toga počela je gubiti ranije stečene psihomotorne sposobnosti te psihosomatski regresirati sve do konačnog gubitka socijalnog kontakta. Javile su se torzijske kretnje, izvijala se do opistotonusa, uz stereotipne kretnje ruku i diskonjugaciju bulbusa s nistagmusom. Tetivni refleksi su joj bili oslabljeni. Magnetska rezonanca (MR) središnjeg živčanog sustava pokazala je blažu atrofiju mozga, umjerenu atrofiju cerebeluma i atrofiju vermisa (Slika 2). EEG nalaz je bio u granicama normale. Učinjeni kariogram je bio uredan ženski (46, XX). U dobi od 14 mjeseci razvila je steroid rezistentni nefrotski sindrom s jakim selektivnom proteinurijom od 24 g/dan i hipoproteine-

¹ Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, 21000 Split

² Specijalistička pedijatrijska ordinacija, Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Trg Hrvatske bratske zajednice 4, 21000 Split

³ Klinički bolnički centar Split, Zavod za patologiju, Spinčićeva 1, 21000 Split

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Marijan Saraga, Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: msaraga@kbsplit.hr

Primljeno/Received: 20. 11. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 28. 1. 2014.

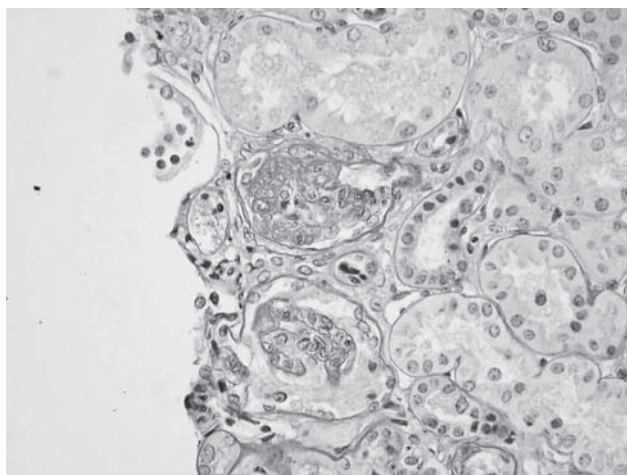


SLIKA 1. Lice djevojčice s Galloway Mowatovim sindromom. Vidljiva je mikrocefalija i dizmorfija lica te periorbitalni edemi zbog nefrotskog sindroma.

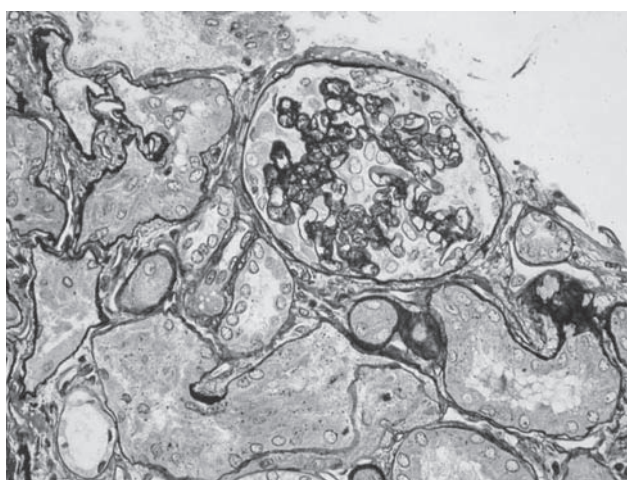


SLIKA 2. Mediosagitalni MR presjek središnjeg živčanog sustava prikazuje blažu atrofiju cerebeluma i atrofiju vermisa.

mijom. Obavljena biopsija bubrega pokazala je znakove difuzne mezangijske skleroze s kolabiranim glomerulskim kapilarama i proširenim mezangijskim matriksom (Slike 3 i 4). Usprkos agresivnom potpornom i supstitucijskom liječenju albuminima i furosemidom, bolesnica je razvila akut-



SLIKA 3. Vidljiva su dva difuzno hipercelularna i lagano povećana glomerula s parcijalno skleroziranim matriksom (PAS X 200).



SLIKA 4. Vidljive su glomerulske kapilare koje su kolabirane zbog proširenog mezangijskog matriksa. Podociti su aktivirani i odvojeni od glomerulske bazalne membrane. U epitelnim stanicama tubula vide se proteinske kapljice (Jones X 400).

no bubrežno zatajenje. Liječena je peritonejskom dijalizom, a potom vensko-venskom ultrahemodijalizacijom. Zbog progresivne dispneje strojno je ventilirana. Nakon 10 tjedna bolničkog liječenja umrla je od akutnog respiratornog distres sindroma, pošto je razvila pneumomediastinum i subkutani emfizem.

RASPRAVA

U izvornom opisu Galloway-Mowatov sindrom je definiran kao klinička trijada sačinjena od nefrotskog sindroma, neuroloških manifestacija i hijatusne hernije (1). Opisano je više od 50 slučajeva s Galloway-Mowatovim sindromom (nefroza-mikrocefalija sindrom). Hijatusna hernija nije bila prisutna u mnogo slučajeva (8, 9). Zajedničko pojavljivanje bubrežne bolesti (nefrotskog sindroma) i poremećaja središnjeg živčanog sustava, kao što su defekti u migraciji

neurona, cerebelarna atrofija, hipomijelinizacija, mikrocefalija, psihomotorno zaostajanje, epilepsija i dizmorfični znaci uvijek trebaju pobuditi sumnju na Galloway-Mowatov sindrom (8). Mi smo prikazali djevojčicu s mikrocefalijom, dizmorfijom lica i psihomotornim propadanjem koja je u dobi od 14 mjeseci razvila i nefrotski sindrom rezistentan na liječenje kortikosteroidima. Početak bubrežnih simptoma javlja se obično u prve dvije godine života, a opisani su i blaži oblici koji su se javili i kasnije, čak i nakon 10. godine (2, 10, 11). Galloway-Mowatov sindrom je autosomno recesivni nasljedni poremećaj. Prezentira se heterogenom skupinom sastavnica s nedovoljno jasnom etiologijom. *Dietrich i sur.* su zbog sličnosti s Piersonovim sindromom, koji se prezentira nefrotskim sindromom i očnim anomalijama, ali koji također može sadržavati i mikrocefaliju i neurološke poremećaje, smatrali da je Galloway-Mowatov sindrom možda aleličan Piersonovom sindromu (12). U kohorti od 18-ero bolesnika s Galloway-Mowatovim sindromom ili s Galloway-Mowatovim sličnim sindromom analizirani su geni koji kodiraju laminin $\beta 2$ (*LAMB2*), laminin $\alpha 5$ (*LAMA5*), $\alpha 3$ -integrin (*ITGA3*), $\beta 1$ -integrin (*ITGB1*) i α -aktinin-4 (*ACTN4*), ali mutacije nisu pronađene. Također je utvrđeno da *LAMA5*, *ITGA3*, *ITGB1* i *ACTN4* nemaju ulogu u patogenezi Galloway-Mowatog sindroma (12). Drugi autori isključili su povezanost Galloway-Mowatova sindroma s genom *NPHS2* (9).

Iako je genska podloga Galloway-Mowatova sindroma još nepoznata, razmatrane su uloge proteina koji bi mogli biti povezani s njegovom patogenezi, kao epitelijski protein 1, sinaptopodin 1, ali je na kraju i njihova uloga isključena (7, 8). Moguću ulogu različitih proteina glomerulske bazalne membrane, uključujući laminine i integrine još bi trebalo dodatno proučiti (8). Također se razmišlja o tome da bi postojanje podtipova i široka varijacija pojavnosti Galloway-Mowatovog sindroma mogla govoriti u prilog njegovoj heterogenosti, pa čak i o slučajnoj asocijaciji bubrežnih i moždanih manifestacija sindroma (12).

U naše bolesnice patohistološki nalaz biopsije bubrega pokazao je znakove difuzne mezangijske skleroze s kolabiranim glomerulskim kapilarama i proširenim mezangijskim matriksom. Uvidom u literaturu opisane su različite patohistološke slike, od vaskularnih, tubulointersticijskih do glomerulskih promjena. Glomerulske promjene imaju posebnu važnost, jer su udružene s nefrotskim sindromom pa su tako opisane različite patohistološke slike tipa minimalnih promjena, fokalne segmentalne glomeruloskleroze, mezangijske skleroze, kolabirajuće glomeruloskleroze, mezangijske hipercelularnosti, difuzne mezangijske hipercelularnosti te polumjesečastog glomerulonefritisa. Nalazi biopsija učinjeni u ranoj fazi bolesti mogu pokazati i uredan nalaz glomerula. Naša je bolesnica, kao i većina slučajeva oboljelih od Galloway-Mowatovog sindroma imala uredan nalaz bubrežnih arterija. Najčešće opisane vaskularne promjene su hi-

peretrofija medijalnih arteriola. U Galloway-Mowatovom sindromu česte su nespecifične patohistološke promjene kao što su tubulska atrofija udružena s upalom i fibrozom intersticija te mikrocistične dilatacije tubula (13). Nefrotski sindrom u naše bolesnice bio je rezistentan na kortikosteride, kao i u većine opisanih slučajeva. Vrlo rijetko su opisani slučajevi koji su bili osjetljivi na liječenje kortikosteroidima (9, 14).

Neurološki simptomi su u naše bolesnice zamijećeni u 6. mjesecu života. Opisani neurološki poremećaji su obično različiti i uključuju mikrocefaliju, teške promjene u ponašanju i strukturne promjene mozga kao što su malformacije moždane kore, hipomijelinizacija i cerebelarna atrofija. Naša bolesnica imala je hipotrofiju cerebeluma i atrofiju vermisa (5, 6).

ZAKLJUČAK

Prikazan je primjer rijetkog, vjerojatno autosomno recesivnog poremećaja koji je karakteriziran malformacijama središnjeg živčanog sustava i nefrotskim sindromom. Iako je u originalnom opisu sindroma uz navedene dvije manifestacije prisutna i hijatalna hernija, uvidom u literaturu opisan je veliki broj slučajeva Galloway-Mowatovog sindroma bez hijatalne hernije, te se naša bolesnica s kliničkim značajkama uklapa u sliku navedenog sindroma.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori jednako su doprinijeli izradi rada/*All authors have equally contributed to a manuscript writing.*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad/*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet.* 1968;5:319-21. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.5.4.319>
- Cooperstone BG, Friedman A, Kaplan BS. Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet.* 1993;47:250-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320470221>

3. de Vries BB, van't Hoff WG, Surtees RA, Winter RM. Diagnostic dilemmas in four infants with nephrotic syndrome, microcephaly and severe developmental delay. *Clin Dysmorphol.* 2001;10:115-21. <http://dx.doi.org/10.1097/00019605-200104000-00008>
4. Meyers KE, Kaplan P, Kaplan BS. Nephrotic syndrome, microcephaly and developmental delay; three separate syndromes. *Am J Med Genet.* 1999;82:257-60. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990129\)82:3<257::AID-AJMG12>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990129)82:3<257::AID-AJMG12>3.0.CO;2-7)
5. Steiss JO, Gross S, Neubauer BA, Hahn A. Late-onset nephrotic syndrome and severe cerebellar atrophy in Galloway-Mowat syndrome. *Neuropediatrics.* 2005;36:332-5. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-872842>
6. Kozłowski PB, Sher JH, Nicastrì AD, Rudelli RD. Brain morphology in the Galloway syndrome. *Clin Neuropathol.* 1989;8:85-91.
7. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:241-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-1051-3>
8. Pezzella M, Yeghiazaryan NS, Veggianti P, Bettinelli A, Giudizioso G, Zara F, Striano P, Minetti C. Galloway-Mowat syndrome: An early-onset progressive encephalopathy with intractable epilepsy associated to renal impairment. Two novel cases and review of literature. *Seizure.* 2010;19:132-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2009.12.002>
9. Krishnamurthy S, Rajesh NG, Ramesh A, Zenker M. Infantile nephrotic syndrome with microcephaly and global developmental delay: the Galloway Mowat Syndrome. *Indian J Pediatr.* 2012;79:1087-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0616-5>
10. Kang L, Kuo SH, Lee KH, Liu YC, Chang CH, Chang FM, Lin SJ. Late onset growth restriction in Galloway-Mowat syndrome: a case report. *Prenatal Diagn.* 2005;25:159-62. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1099>
11. Koskimies O, Sariola H, Holmberg, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome, microcephaly, brain malformations and diaphragmatic abnormality associated with histological features of diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:433-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01453673>
12. Dietrich A, Matejas V, Bitzan M, et al. Analysis of genes encoding laminin $\beta 2$ and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1779-86. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0880-4>
13. Sartelet H, Pietrement C, Noel LH, et al. Collapsing glomerulopathy in Galloway-Mowat syndrome: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2008;204:401-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2007.12.007>
14. Hazza I, Najada AH. Late-onset nephrotic syndrome in Galloway-Mowat syndrome: a case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 1999;10:171-4.

SUMMARY

Galloway Mowat syndrome: case report

Đurđica Košuljandić, Adela Arapović, Marijana Rogulj, Maja Tomasović, Vida Čulić, Julije Meštrović, Luka Stričević, Merica Glavina Durđov, Marijan Saraga

The objective of this case report is to stress that the association of nephrotic syndrome and microcephaly with cerebellar atrophy at young age may represent a very rare Galloway Mowat syndrome. Galloway Mowat syndrome is usually followed by congenital or early infantile nephrotic syndrome and progressive neurologic deterioration of the child, sometimes associated with hiatal hernia. These patients have a generally poor prognosis and usually die in the first years of life. Although it is considered to be an autosomal recessive disorder, its causative gene(s) remain unknown. Even though the renal pathology varies from minimal changes to glomerulosclerosis, diffuse mesangial sclerosis is the most common pathologic finding. We report on a girl with nephrotic syndrome caused by diffuse mesangial sclerosis, microcephaly, facial dysmorphism, hypotrophic cerebellum and atrophic vermis, and progressive neurologic deterioration. The patient died from multiorgan failure.

Keywords: Galloway Mowat syndrome; nephrotic syndrome; mesangial sclerosis, diffuse; hernia, hiatal; cerebellar diseases