



Darmstädter Kinderkliniken  
Prinzessin Margaret

# Neonatale Hyperglykämie Falldarstellung Pearson-Syndrom

M. Preißler<sup>1</sup>, S. M. Shah<sup>2</sup>, G. Frey<sup>1</sup>, B. Lettgen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Südhessisches Perinatalzentrum,  
Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt  
<sup>2</sup>Institut für Pathologie, Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt

## EPIKRISE

Männliches reifes Neugeborenes (37+4 SSW) einer 25-jährigen Mutter (GI, PI). Sectio bei Geburtsstillstand. Geburtsgewicht: 2080g (170g < 3.Perc); Körperlänge: 46cm (3.-10.Perc); Kopfumfang: 32 cm (3. Perc). Apgar: 9 / 10 / 10.

Komplikationsloser Schwangerschaftsverlauf, keine Infektionen. Eltern nicht verwandt. Familienanamnese blande, insbesondere bzgl. Stoffwechselerkrankungen.

Am 2. Lebenstag Verlegung aus der Geburtsklinik bei Dystrophie, Trinkschwäche und V.a. Makroglossie.

Bei Aufnahme blasses Hautkolorit. Auffälliger Habitus: Makroglossie, spitzes Kinn, ausgeprägte Dystrophie mit Tabaksbeutelgesäß (Abb. 1; 2). Übriger körperlicher Untersuchungsbefund einschließlich neurologischer Untersuchung unauffällig.

Laborchemische Anämie (minimal 5,8 g/dl) und Granulozytopenie (minimal 320/µl segm. Granulozyten bei einer Leukozytenzahl von 6300/µl), erniedrigte Amylase (3 U/l) und Lipase (46 U/l), Pankreaselastase im Stuhl im unteren Normbereich.

Im peripheren Blutausstrich Nachweis vakuolisierter Granulozyten (Abb. 5; 6).

Direkter Coombs-Test negativ, bei ebenfalls negativem Kleihauer-Betke Test der Mutter kein Hinweis für ein fetomaternalen Trans-

fusionssyndrom. Keine Auffälligkeiten im Stoffwechselscreening. Laktattagesprofil unauffällig. Normalbefund von organischen Säuren und Aminosäuren im Urin.

Persistierende Hyperglykämien (bis max. 276mg/dl) nach oralem Nahrungsaufbau, daraufhin Beginn einer Insulintherapie i.v..

Bei klinischem Verdacht auf ein Pearson-Syndrom Durchführung einer Genanalyse (southern blot/ long range PCR) am 8. Lebenstag. Aktuell erfolgt eine Therapie mit GCSF und Erythropoetin. In klinischen Kontrollen ausgeglichene Stoffwechselsituation und regelrechtes Gedeihen.

Parallel erfolgte die pathomorphologische Untersuchung der mütterlichen Plazenta. Hierbei ergab sich ein signifikanter Gehalt plumper Plazentazotten mit vakuolisiertem Interstitium und Schaumzellen (Abb. 3; 4). Diese Veränderungen werden vor allem bei metabolischen, lysosomalen Speicherkrankheiten (fetale Thesauriämose) beobachtet. Bei einem Pearson Syndrom sind diese Veränderungen bisher nicht beschrieben worden.

Zusätzlich erfolgte ein molekularpathologischer Ausschluss (PCR) intrauteriner Infektionen.



Abb. 1



Abb. 2

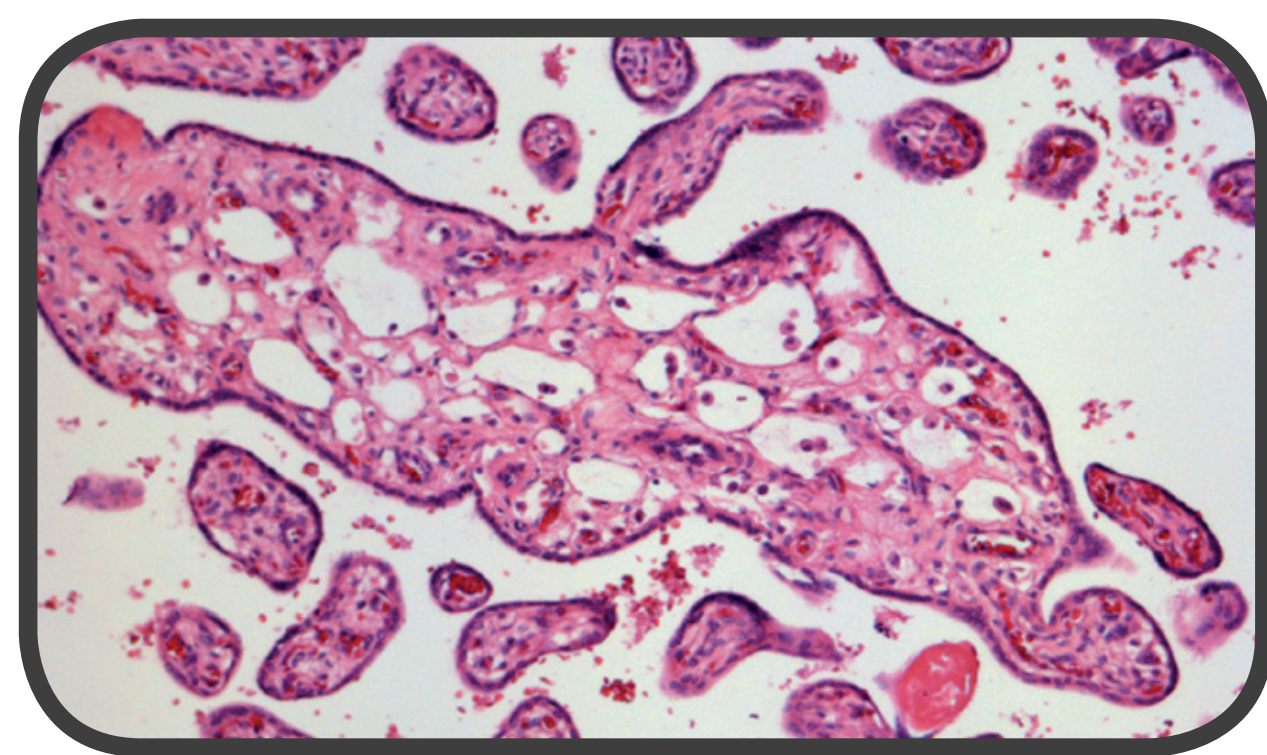


Abbildung 3  
Darstellung einer plumpen, vaskularisierten Plazentazotte mit auffällig vakuolisierten Arealen.



Abbildung 4

Links: Die in den Hohlräumen gelegenen Zellen sind immunhistologisch positiv für Antikörper gegen KP1 (CD68) und demnach als schaumzellige Makrophagen (mit lysosomenreichem Zytoplasma) einzuordnen.

Rechts: Die Hohlräume ohne immunhistologisch nachweisbare CD34-positive Endothelien. Die Blutgefäße der Zotten hingegen mit unauffälliger Endothelialisierung (CD34-positiv).

## GENANALYSE

Für diese Untersuchung wurden folgende Methoden verwendet:

- RFLP (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus) mittels genomischen Southern-Blotting zum Nachweis von Deletionen/Insertionen unterschiedlicher Lage sowie Länge > 500bp durchgeführt. Nachweisgrenze ca. 5% heteroplasmatischer Anteil.

- Agarose Gelelektrophorese von Ethiumbromid gefärbten Fragmenten aus der Long Range Polymerase-Kettenreaktion (PCR-Fragmente) zum Nachweis von Deletionen/Insertionen.

## ERGEBNIS

Es fand sich eine Deletion von ca. 1000-2000bp nahezu homoplasmatisch in der mitochondrialen DNA der analysierten Leukozyten. Der Verdacht auf ein Pearson-Syndrom ist damit bestätigt.

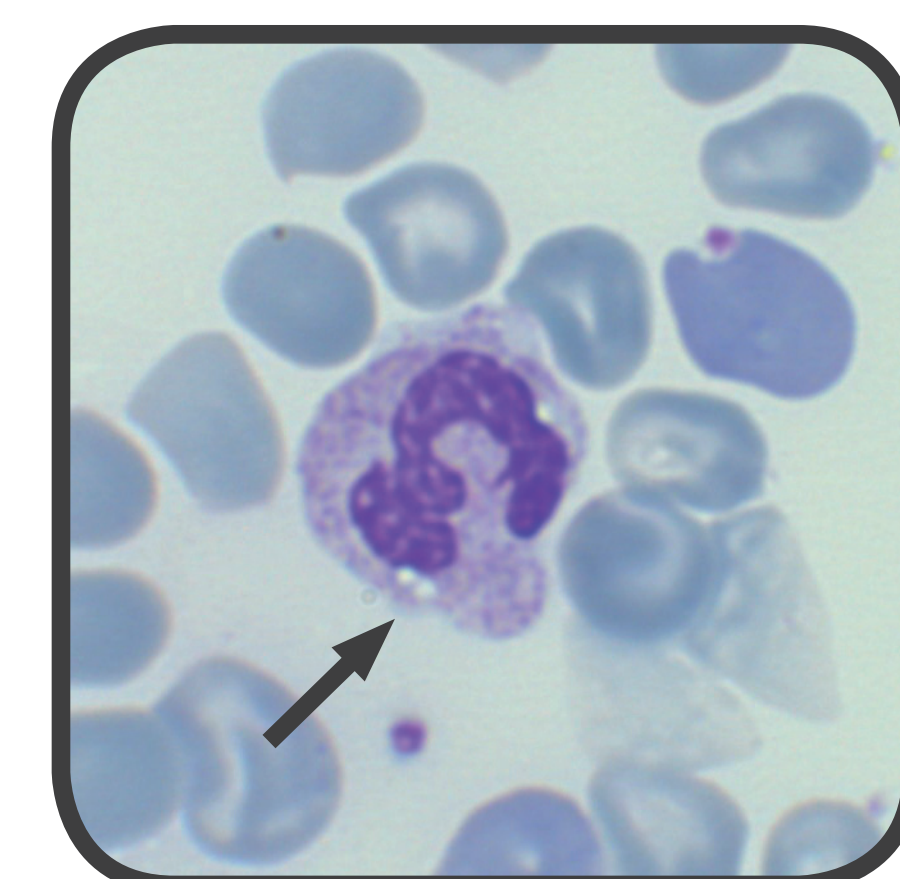


Abb. 5

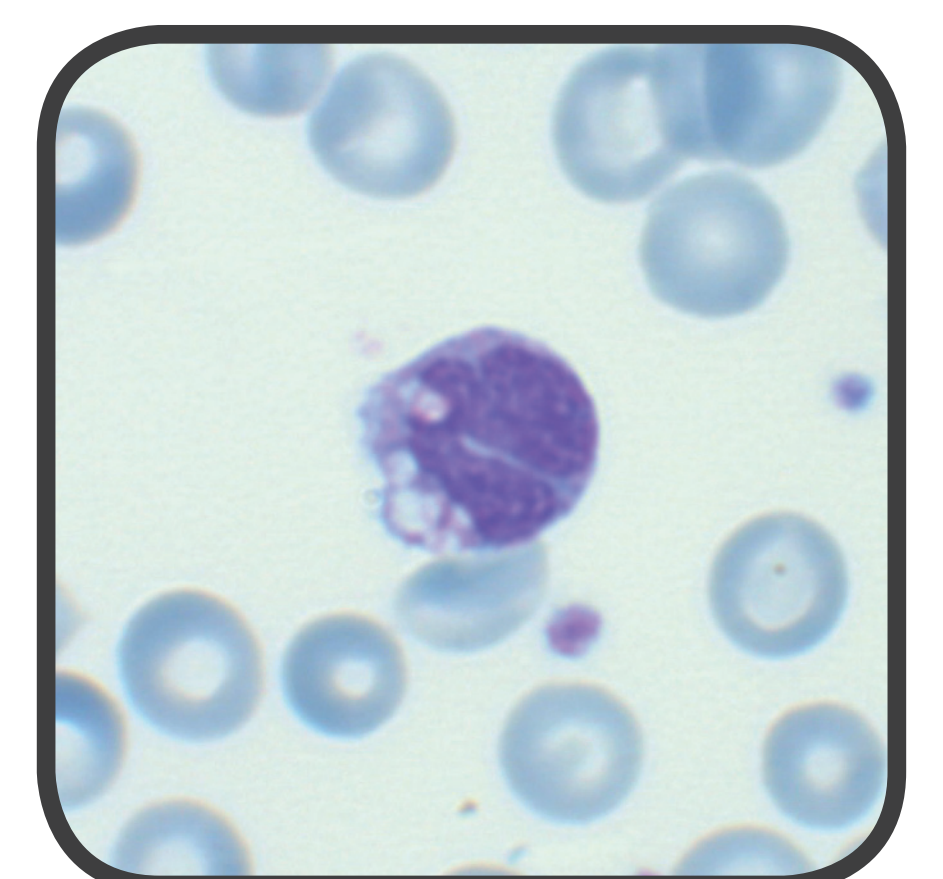


Abb. 6

## KRANKHEITSBILD

Das Pearson-Syndrom ist ein multisystemisches Krankheitsbild, das erstmalig 1979 durch Pearson et al. bei 4 Kindern mit schwerer Anämie und vakuolisierten Vorstufen von Granulozyten und Erythrozyten im Knochenmarkausstrich sowie exokriner Pankreasinsuffizienz beschrieben wurde.

Die Erkrankung manifestiert sich meist im Kleinkindesalter, teilweise aber auch schon in der Neonatalperiode mit therapierefraktärer sideroblastischer Anämie und evtl. auch Panzytopenie.

Charakteristisch sind Vakuolisierungen der Granulozyten oder Erythrozytenvorstufen im Blut-/ Knochenmarkausstrich. Häufig besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz aufgrund einer Pankreasfibrose. Ein Defekt der oxidativen Phosphorylierung kann zu Laktatazidosen führen. Eine variable Beteiligung anderer Organsysteme ist möglich (Leber, Milz, endokrines System). Bei einer Nierenbeteiligung kommt es gehäuft zur proximalen renalen tubulären Azidose. [3]

Es handelt sich um eine mitochondriale Zytopathie. Ursache und diagnostisches Kriterium sind Deletionen, teilweise auch Duplikationen der mitochondrialen DNA, die normalerweise 16,6kb lang ist und unter anderem Enzyme

der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung kodiert. [9]

Es kommt zur Heteroplasmie (Vorhandensein normaler und mutierter DNA innerhalb einer Zelle) und damit zu großer Variabilität der klinischen Ausprägung und der Organbeteiligung.

Es zeigt sich aber keine Korrelation zwischen der Größe oder der Lage der Deletion der mitochondrialen DNA und der klinischen Ausprägung der Erkrankung. [10]

Das Pearson - Syndrom tritt meist sporadisch auf, allerdings sind Fälle der Transmission der mitochondrialen Deletionen beschrieben. [6]

Die Prognose des Pearson-Syndrom ist schlecht. Häufig versterben Patienten bereits im Kleinkindesalter aufgrund schwerer metabolischer Entgleisungen oder nicht beherrschbarer Infektionen.

Wird das Kleinkindesalter überlebt, tritt die hämatologische Symptomatik häufig in den Hintergrund, während es zu neurologischen und myopathischen Symptomen kommen kann. Einige Patienten entwickeln ein Kearns-Sayre-Syndrom, eine Mitochondriopathie mit progressiver externer Ophthalmoplegie und Myopathie. [8]

## ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer aktuelleren Publikation aus dem Jahr 2009 sind derzeit weltweit etwa 80 Fälle eines Pearson-Syndroms beschrieben. [2]

Eine typische Symptomatik in der Neonatalperiode bestand bisher in ca. 33 Fällen. Dennoch ist die Diagnose beim Neugeborenen eine Rarität, da die Symptomatik häufig gering ausgeprägt und von infektiologischen, hämatologischen und endokrinen Erkrankungen schwer zu unterscheiden ist.

Nach unserem Kenntnisstand erfolgten die bisher frühesten Diagnosen am 16. [3] und 19. Lebenstag. [4]

Bei dem beschriebenen Patienten handelt es sich nach unserem Wissen um die früheste Diagnose eines Pearson-Syndrom (8.Lebenstag) und ebenso um die erstmalige

Beschreibung von pathomorphologischen Auffälligkeiten der mütterlichen Plazenta im Rahmen dieser syndromalen Erkrankung.

Zusammenfassend handelt es sich beim Pearson-Syndrom um eine äußerst seltene Erkrankung, dennoch sollte bei der Symptomkonstellation von neonatalen Hyperglykämien und einhergehender Anämie neben dem neonatalen Diabetes mellitus auch ein Pearson-Syndrom erwogen werden.

Die Beschreibung pathomorphologischer Auffälligkeiten innerhalb der Plazentadiagnostik kann bei hypotrophen Neugeborenen zusätzlich wegweisend sein.

## QUELLEN

- [1] Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. J Pediatr. 1979;95:976-984
- [2] Manea E, Leverger G, Bellmann F et al. Pearson Syndrome in the Neonatal Period - Two Case Reports and Review of the Literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31:947-951
- [3] Topaloglu R, Lebre AS, Demirkaya E, Kusonmaz B, Coskun T, Orhan D, Gürgüç A, Gümrük F. Two new cases with Pearson Syndrome and review of Hacettepe experience. Turk J Pediatr. 2008; Nov-Dec;50(6):572-6
- [4] Morel A, Joris N, Meuli R, et al. Early neurological impairment and severe anemia in a newborn with Pearson Syndrome. Eur J Pediatr. 2009;168:311-315
- [5] www.orphanet.net Pearson Syndrome Zusammenfassung
- [6] Köklü S, Altıglu B, Akbal E, Koçak E. Celiac Disease in Siblings with Pearson Syndrome. Am J Med Sci. 2010 Apr;339(4):392-4
- [7] Warris A, Verweij PE, Barton R, Crabbe DC, Evans EG, Meis JF. Invasive aspergillosis in two patients with Pearson Syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1999 Aug;18(8):739-41
- [8] Baerlocher K, Feltes A, Weissert M, Simonsz H, Röttfä A. Mitochondrial DNA Deletion in an 8-year-old Boy with Pearson Syndrome. J. Inher. Metab. Dis. 15 (1992) 327-330
- [9] Kneer I, Metzler M, Niemeier CM, Holter W, Gerecke A, Baumann I, Trollmann R, Repp R. Hematologic features and clinical course of an infant with Pearson Syndrome caused by a novel deletion of mitochondrial DNA. J. Pediatr Hematol Oncol. 2003 Dec; 25(12): 948-951
- [10] Lachawan F, Tift CJ, Luban NLC, et al. Clinical heterogeneity in mitochondrial DNA Deletion Disorders: A diagnostic challenge of Pearson Syndrome. Am J Med Gen. 2000;95:266-268