

معرفی یک بیمار مبتلا به تومور ویلمز و سندرم نفروتیک

دکتر اعظم‌السادات هاشمی^۱، دکتر مهرداد شکیبا^۲، دکتر زهره نعیمی^۳

تاریخ دریافت 84/07/23 - تاریخ پذیرش 85/11/11

چکیده

تومور ویلمز شایع‌ترین تومور بدخیم کلیه در کودکان است. سندرم Denys Drash (DDS) اختلال نادری است که به صورت نفروپاتی Diffuse mesangial sclerosis و تومور ویلمز و همافرودیسم کاذب مردانه تعریف می‌شود. سندرم Fraiser (FS) نیز سندرم نادری است که شامل نفروپاتی Focal segmental G.N و همافرودیسم کاذب مردانه و گونادوبلاستوما می‌باشد. دو سندرم فوق‌الذکر، حاصل جهش در ژن WT1 واقع در کروموزوم 11P13 می‌باشند که پروتئین‌های دخیل در تکامل کلیه‌ها و گنادها را کدگذاری می‌کند. در این مطالعه بیمار ۱۰ ماهه‌ای معرفی می‌گردد که با توده شکمی و سندرم نفروتیک مراجعه کرد و با تشخیص تومور ویلمز تحت درمان قرار گرفت و در بیوپسی کلیه، تغییرات به صورت Minimal change داشت. سندرم نفروتیک بیمار مقاوم به استروئید بود و پس از گذشت چند ماه علائم سندرم نفروتیک و فشار خون بالای بیمار بر طرف گردید. در حال حاضر بیمار پس از ۴ سال پیگیری نارسایی کلیه ندارد و سلامت کامل دارد.

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره دوم، ص ۵۲۱-۵۱۹، تابستان ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: یزد - بیمارستان شهید صدوقی تلفن 9-8224000-0351 تلفن همراه: 09131432465

مقدمه

Fraiser Syndrome و Denys – Drash Syndrome (DDS) دو سندرم نادر هستند که حدود ۳۰ سال قبل تعریف شدند و هر دو موجب end-stage renal failure می‌گردند. FS شامل Focal and segmental glomerulosclerosis و همافرودیسم کاذب مردانه و گونادوبلاستوما می‌باشد (۱). DDS شامل نفروپاتی به صورت Diffuse Mesangial sclerosis به همراه همافرودیسم کاذب مردانه و تومور ویلمز می‌باشد (۲). این بیماری نخستین بار در سال ۱۹۶۷ توسط Denys و همکارانش تعریف شد و از آن زمان تاکنون تنها ۱۵۰

مورد از این بیماری در سرتاسر جهان گزارش شده است (۳). نفروپاتی جزء جدایی‌ناپذیر این سندرم است که حتی در موارد ناکامل سندرم نیز جزء پایه‌ای محسوب می‌گردد. نفروپاتی DDS اغلب به صورت Diffuse Mesangial sclerosis و تظاهر آن به صورت سندرم نفروتیک early onset و سیر آن پیش رونده است که در نهایت در اکثر موارد در حدود ۳ سالگی منجر به نارسایی کلیه می‌گردد (۳ و ۴ و ۵). در اختلالات گونادال نیز طیف وسیعی دارد که فرم کلاسیک آن همافرودیسم کاذب مردانه است در حالی که در بیمارانی که کاریوتیپ XX دارند ممکن است فنوتیپ طبیعی داشته باشیم (۶ و ۷).

^۱ استادیار بیماری‌های کودکان - فوق تخصص خون و سرطان اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار بیماری‌های کودکان - فوق تخصص کلیه و مجاری ادرار اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

^۳ پزشک عمومی

آزمایشگاهی دوز داروها افزایش یافت و درمان با آدریامایسین (باتوجه به اکوکاردیوگرافی) و وین کریستین و چند نوبت سیکلوفسفاماید ادامه یافت. با توجه به stage بیماری و خوش خیم بودن پاتولوژی آن رادیوتراپی انجام نشد. پس از دریافت ۳۲ هفته درمان شیمی درمانی بیمار قطع شد. سونوگرافی و CT اسکن شکم و قفسه سینه نرمال بود. بیمار مرتباً تحت بررسی و معاینه قرار داشت و پس از ۴ سال پیگیری، در حال حاضر در سلامت کامل به سر می‌برد.

بحث

نخستین بار در سال ۱۹۶۷، Denys و همکارانش بیماری را معرفی نمودند که به نفروپاتی، Ambigus genitalia و تومور ویلمز مبتلا بود (۹). پس از آن در سال ۱۹۷۰ Drash و همکارانش نیز ۲ مورد مجزا با همین علائم را گزارش کردند (۱۰). و از آن پس Case های متفاوتی از بیماران با این خصوصیات معرفی شدند که جزء ثابت بیماری در تقریباً همه آنها نفروپاتی پیشرونده به صورت سندرم نفروتیک، افت پیشرونده GFR و نهایتاً نارسایی کلیه بود (۵). از طرفی اکثر بیماران به جز موارد نادری از incomplete DDS مبتلا به نفروبلاستوما (تومور ویلمز) بودند (۴ و ۷). از سوی دیگر طیف وسیعی از اشکال در دستگاه ژنیال در بیماران مشاهده گردید که فرم کلاسیک آن هرمافرودیم کاذب مردانه است (۶). از زمان معرفی سندرم فوق تاکنون ۱۵۰ مورد از این بیماری در سراسر جهان گزارش شده است که بیش از ۹۶٪ بیماران مذکور حامل جهش در ژن WT1 بوده‌اند که مهم‌ترین فرم جهش در این بیماران Missense است (۳).

همراهی سندرم نفروتیک و تومور ویلمز در کودک با سن پائین بیشتر به نفع DDS است تا FS. هیستولوژی کلیه در این بیمار تغییرات Diffuse Mesangial sclerosis که کاراکترستیک DDS است را نشان نداد، بلکه تغییرات به صورت Minimal change بود که در فازهای اولیه گلوبولوپاتی FS دیده می‌شود. در این بیمار سندرم نفروتیک زمانی کشف شد که بیمار ۱۰ ماهه بود. شروع زودرس پروتئینوری در case های متعدد FS نیز گزارش شده است: ۲ مورد در ۷ ماهگی (۱۱ و ۱۲)، یک مورد در ۱۱ ماهگی (۱) و ۱۷ مورد بین ۱ تا ۶ سالگی دچار پروتئینوری شده بودند (۱ و ۱۱ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۵).

در این بیمار سیر به سمت نارسایی کلیه رخ نداد. در FS، تنها ۶ مورد که قبل از ۱۰ سالگی به سمت نارسایی کلیه رفته‌اند گزارش شده است (۱ و ۱۱ و ۱۴ و ۱۵). و در هیچ موردی سیر به سمت

مطالعات بیولوژیک در فهم فیزیوپاتولوژی این دو سندرم کمک کننده است. در هر دو سندرم جهش هتروزایگوت در ژن WT1 واقع بر کروموزوم 11P13 وجود دارد. این ژن مسؤل ساخت پروتئین‌هایی است که در تکامل کلیه‌ها و گنادها نقش دارند (۸).

معرفی بیمار

بیمار دختر ۱۰ ماهه‌ای بود که با توده شکمی مراجعه کرده بود. در معاینات توده‌ای با ابعاد ۸-۷ سانتیمتر در پهلو چپ لمس می‌شد. در سونوگرافی دو توده ایزواکو با جدار مشخص در ترورپیتون چپ به قطر ۷۵-۵۷ میلی‌متر که غیر قابل افتراق از نسج کلیه می‌باشد گزارش گردید. این توده توسط CT اسکن تائید شد. در IVP کلیه‌های دو طرف ترشح داشتند. سیستم جمع‌کننده سمت چپ با هیدرونفروز درجه ۱ تا ۲ مشاهده شد. اثر فشاری یک توده گرد دیده می‌شد که از خط وسط عبور کرده و حالب چپ را به راست منحرف کرده بود. در معاینه دستگاه تناسلی خارجی نرمال بود و در سونوگرافی دستگاه ژنیال داخلی نیز نرمال بود.

بیمار تحت نفرکتومی چپ قرار گرفت. در پاتولوژی تومور ویلمز از نوع خوش خیم و با stage II گزارش شد که از کپسول کلیه فراتر رفته ولی حواشی تومور کاملاً سالم است. در CT اسکن قفسه سینه، علامتی از متاستاز نبود. همچنین در پاتولوژی نسج غیرتومورال کلیه چپ تغییرات به صورت Minimal change گزارش شد. در آزمایشات انجام شده قبل از شروع کموتراپی نتایج به این صورت بود: در U/A پروتئین اوری 2+، Cr سرم = 1.2، اوره سرم = ۵۰، BP = ۱۲۰/۷۵، آلبومین سرم = 1.5-1.7، کلسترول و تری‌گلیسیرید افزایش یافته بود و در معاینه مختصر ادم داشت.

جهت بررسی بیشتر سندرم نفروتیک، جمع‌آوری پروتئین ادرار ۲۴ ساعته انجام شد که به میزان ۵۰۰ mg/24h (بیش از ۶۰ mg/kg (وزن بیمار = ۸ kg) گزارش شد، همچنین بیوپسی از کلیه سالم بیمار صورت گرفت که تغییرات minimal change داشت.

برای درمان سندرم نفروتیک از قرص پردنیزولون، و برای فشار بالای بیمار از لازیکس برای ۴ هفته استفاده شد که پاسخ مناسب ایجاد نشد. سپس برای بیمار انالاپریل و نقدیبین ادامه یافت و پس از ۴ هفته فقط انالاپریل ادامه داده شد، پس از چند ماه HTN و پروتئینوری بیمار کاملاً بهبودی داشت، علائم سندرم نفروتیک بر طرف شد و داروهای بیمار ابتدا کاهش یافت و سپس قطع شد.

در حین درمان سندرم نفروتیک، کموتراپی نیز انجام شد. به دلیل سن زیر یک سال دوز داروها در ابتدا به ۱/۲ تقلیل یافت و به جای اکتینومایسین که دفع کلیوی داشت در چند نوبت از آدریامایسین استفاده شد و سپس با افزایش سن بیمار و بهبود علائم

کلیه (استفاده از آدریامایسین به جای اکتینومایسین) و نهایتاً بهبودی کامل بیمار می‌باشد.

نارسایی کلیه قبل از ۷/۵ سالگی وجود نداشته است (۱). اکثر بیماران در دهه دوم یا سوم یا دیرتر به این مرحله می‌رسند (۱). نکته قابل توجه در این بیمار، همراهی شکل نادری از سندرم نفروتیک با تومور ویلمز و تغییر شیمی درمانی به علت نارسایی

References:

01. Fraiser S, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr* 1964; 64: 740-745.
02. Drash A, Sherman F, Hartman W, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilm's tumor, hypertension and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970; 76: 585-593.
03. Coppes MJ, Huff V, Pelletier J, Denys – Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene TW1. *J Pediatr* 1993; 123(5): 673-678.
04. Eddy AA, Mauer SM. Pseudohermaphroditism, glomerulopathy, and Wilm's tumor (Drash syndrome): frequency in end-stage renal failure. *J Pediatr* 1985 Apr; 106(4): 584-587
05. Schumacher V, Scharer K, Wahl E. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998; 53(6): 1594-1600.
06. Heathcott RW, Morison IM, Gubler MC, Corbett R, Reeve AE. A review of the phenotypic variation due to the Denys-Drash syndrome – associated germline WT1 mutation R362X. *Hum Mutat* 2002 Apr; 19(4): 462.
07. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31(6): 471-477.
08. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997; 9: 209-225.
09. Jensen JC, Ehrlich RM, Hanna MK. A report of 4 patients with the Drash syndrome and a review of the literature. *J Urol* 1986; 141(5): 1174-1176.
10. Pritchard JK. The Wilms tumor gene, WT1, in normal and abnormal nephrogenesis. *J Pediatr Nephrol* 1999 Sep; 13(7): 620-625.
11. BarBaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttann F. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for fraiser syndrome. *Nature Genet* 1997; 17: 467-470.
12. Barbosa AS, Hadjiathanasiou CG, Theodoridis C, Papathansiou A, Merksz M, Gyoravi B. The same mutation affecting the splicing of WT1 gene is present on fraiser syndrome patients with or without Wilm's tumor. *Hum Mutat* 1999; 13: 146-153.
13. Demmer L, Primack W, Loik V, Brown R, Therville N, McElreavey K. Fraiser syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46, XX female. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2215-2218.
14. Koziell A, Charmandari E, Hindmarsh PC, Rees F, Scambler P, Brook CGD. Fraiser syndrome, part of the Denys Drash continuum or simply a WT1 gene associated disorder of intersex and nephropathy? *Clin Endocrinol* 2000; 25: 519-524.
15. Buzi F, Mella P, Pilotta A, Felappi B, Camerino G, Notasanjelo LD. Fraiser syndrome with childhood onset renal failure. *Horm Res* 2001; 55: 77-80.