

سندرم DRASH و گزارش اولین مورد آن در ایران

(^۱) دکتر محمد رضا کوهساری - (^۲) دکتر مرتضی برهانی

خلاصه:

سندرم Drash یک ناهنجاری بسیار نادر می باشد که با علائم سه گانه نارسائی پیشرونده کلیه ، تومور ویلمز و هرمافرودیسیم کاذب مشخص می شود. تمامی موارد مشاهده شده این سندرم بصورت اسپورادیک بوده و وراثت اتوزومال غالب در برخی منابع برای آن ذکر شده است . در سال ۱۹۹۳ در ایران ما به یک کودک ۳۲ ماهه مبتلا به سندرم برخوردار کردیم که با تومور ویلمز مراجعه کرده بود و مبتلا به Male Pseudo-hermaphroditism بود که نهایتاً به دلیل نارسائی پیشرونده کلیه و اختلال آب و الکترولیت درگذشت . پدر و مادر بیمار بایکدیگر نسبت فامیلی نزدیک (پسر عمه ، دختر دایی) داشته اند و این احتمال مطرح است که نوع وراثت مغلوب برای این بیماری وجود داشته باشد . در این بیمار سن شروع نفروپاتی از موارد مشابه بالاتر بوده است .

مقدمه:

ناهنجاریهای مادرزادی ، یکی از علل عقب افتادگی ها و مرگ نوزادان و کودکان می باشند. حدود ۱٪ از نوزادان تازه تولد یافته حداقل یک ناهنجاری ارثی دارند و مشخص شده که تشخیص اولیه ۱۶-۱۱ درصد بیماران بستری شده در واحدهای اطفال مراکز آموزشی معتبر جهان، ناهنجاریهای مادرزادی می باشد. سندرم Drash نیز یکی از ناهنجاریهایی است که از حدود ۲۵ سال پیش شناخته شده و شیوع بسیار کمی دارد و تا سال ۱۹۹۳ در کشور ما مشاهده نشده بود . در سال ۱۹۷۰ دکتر Drash دو کودک مبتلا به تومور ویلمز ، هرمافرودیسیم کاذب و نفروپاتی را گزارش کرد . طی سالهای بعد نیز چندین مورد مشابه دیگر توسط پزشکان از نقاط مختلف دنیا گزارش شد که به نام سندرم Drash معروف گردید . این سندرم یک ناهنجاری بسیار نادر می باشد که با علائم

سه گانه نارسائی پیشرونده کلیه ، تومور ویلمز ، هرمافرودیسیم کاذب مشخص می شود . نشانه مشخص بیماری وجود علائم سه گانه است . ولی برخی محققین معتقد بودند حداقل دو جزء از این سه علائم می تواند جنبه تشخیصی داشته باشد (۱). علت اصلی سندرم Drash مشخص نیست . مطالعات اخیر در اکثر بیماران نشان میدهد که احتمالاً "موتاسیون های Germ Line در ژن مهارکننده تومور ویلمز (WT1) در ایجاد بیماری دخیلند . این نقص در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ سگمان ۱۳ می باشد (۲) . تمام موارد مشاهده شده این سندرم بصورت اسپورادیک بوده و وراثت اتوزومال غالب در برخی منابع برای آن ذکر شده است (۳). در سال ۱۹۹۴ به دو مورد این سندرم اشاره شده که نقص کروموزومی منشأ پدری داشته و لذا برخی محققین

۱ - متخصص جراحی - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان - دانشکده پزشکی - رشت

۲ - متخصص بیماریهای کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی گیلان - دانشکده پزشکی - رشت

کاذب مذکر می باشد. لذا بیشتر بیماران ۴۶xy بوده و فنوتیپ ممکن است مونث (female) و یا بصورت مبهم علی الخصوص هیپوسپادیاس Penoscrotal و Cryptorchidism باشد. مجاری مولرین اغلب وجود دارند و نشان دهنده نوعی نقص کلی در عملکرد بیضه جنین است (۴).

Turleau در سال ۱۹۸۷ گزارش کرد که یک نقص نسبی درگیرنده های آندروژن و دیسژنزی گونادال مخلوط (Mixed) در سندرم Drash وجود دارد (۸).

معرفی بیمار:

در تاریخ ۲۸/۱۰/۷۲ کودک ۳۲ ماهه ای اهل ماسوله و ساکن در فومن بنام م م - ن باتوده شکمی از بیمارستان ۱۷ شهریور رشت جهت جراحی به بیمارستان رازی منتقل شد. مشکل اصلی بیمار وجود توده شکمی بوده که حدود یک ماه قبل مادر کودک به آن پی برده است. وی علاوه بر توده، گوشه گیری، و خواب آلودگی کودک رانیز ذکر می کند. بیمار در تاریخ ۱۹/۱۰/۷۲ به پزشکی عمومی مراجعه و طبق نظر ایشان بدلیل توده شکمی آمیبیگوس ژنیتالیا در بیمارستان فومن بستری میگردد. در این مدت بیمار در حال بستری بودن یک بااستفراغ می کند و در تاریخ ۲۲/۱۰/۷۲ به علت کریزهپیرتانسیون (BP=190/110mmHg) بطور اورژانس بعد از دریافت ۱۰ میلی گرم فورسمید عضلانی و عدم پاسخ به درمان به بیمارستان ۱۷ شهریور اعزام و در آن مرکز بستری می گردد.

در این مرکز پس از کنترل فشار خون با داروهای کاپتوپریل و فورسمید و مایعات وریدی و انجام آزمایشات پاراکلینیک با تشخیص یک توده جراحی به بیمارستان رازی ارجاع میشود.

Past History:

بیمار در دوران نوزادی به علت آمیبیگوس ژنیتالیا در بیمارستان ۱۷ شهریور بستری و سپس به بیمارستان

وراثت پدری رادر این زمینه مطرح می کنند (۲). تاکنون در دنیا حدود ۷۰ مورد این بیماری تشخیص داده شده، ولی در کشور ماهیچگونه گزارشی از این سندرم وجود نداشت که در سال ۱۹۹۳ (پاییز ۱۳۷۲) ما به یک کودک سه ساله مبتلا به سندرم دربخش جراحی بیمارستان دانشگاهی رازی رشت برخورد کردیم.

مادر این مقاله ضمن ارائه آخرین مطالعات و کشفیات درباره این سندرم (تومور ویلمز، نفروپاتی، آنومالی ژنیتال) مفتخریم که اولین مورد این سندرم رادر ایران تشخیص داده و گزارش کنیم.

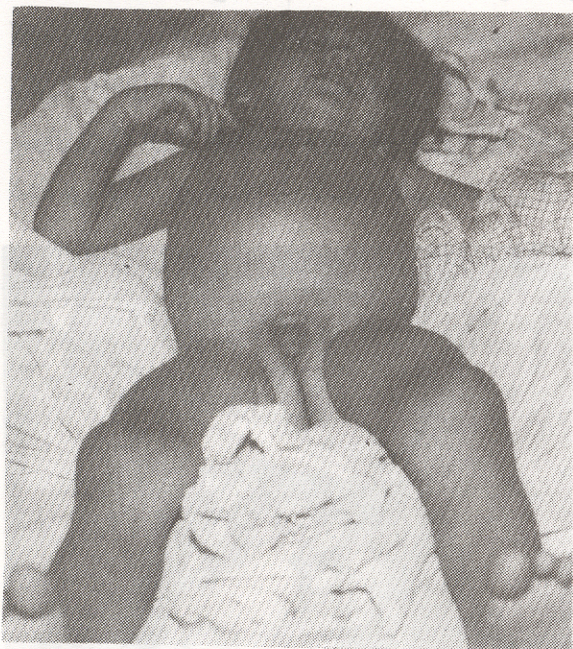
تومور ویلمز و سندرم DRASH

تومور ویلمز تقریباً ۱۵٪ از نئوپلاسم های کودکان را تشکیل میدهد و بیش از نیمی از نئوپلاسم های زیر سه سال را شامل می شود (۳). شیوع آن در هر دو جنس در تمام نژادها تقریباً مساوی و سالانه به میزان ۷/۸ در میلیون زیر پانزده سال اتفاق می افتد (۴). تخمین زده می شود که ۱/۳٪ تمام موارد ویلمز ارثی است (۳) و از اختصاصات مهم آن همراهیش باناهنجاریهای مادرزادی است (۴). تومور ویلمز یکی از اجزاء علائم سه گانه سندرم Drash است و بر اساس مطالعات انجام شده شواهدی مبنی بر ارتباط مستقیم موتاسیون ژن مهارکننده تومور ویلمز (WT1) با سندرم Drash و پیدایش آنومالی های Urogenital وجود دارد (۵).

برخی آزمایشات دقیق ژنتیکی نشان می دهند که احتمالاً برخی از موارد تومورهای ویلمز اسپورادیک، حامل موتاسیون های ژن مهارکننده تومور ویلمز (WT1) می باشند (۶). همچنین در بررسی بقایای نفروژنیک درون لوبولی بیماران سندرم Drash، این احتمال مطرح شده که وقایعی که منجر به ایجاد این تومور می شود در مرحله ای زودرس از نفروژنیز اتفاق می افتد (۷).

در این سندرم معمولاً آنومالی جنسی از نوع هرمافرودیسم

پدر و مادر خود را می شناسد و سطح هوشی طبیعی دارد . در سروگردن ادم پره اوربیتال مشهود بود . قفسه سینه از نظر ظاهری آنومالی نداشت . در سمع ریه خشونت صدا و سرفه های پروداکتیو وجود داشت . سمع قلب نرمال و شکم در نگاه متسع و وریدهای سطحی مشهود بود . Bowel-Sound شنیده می شد . در لمس توده ای با قوام سفت و صاف در سمت چپ از زیر دنده شروع و تا لگن امتداد داشت و از خط وسط گذشته بود . بیمار هیپاتومگالی نداشت . در معاینه، ژنیتال ، بیمار دارای هیپوسپادیاس پنواسکروتال بود و اسکروتوم ظاهری شبیه به لیپاماژور به هم چسبیده داشت . بیضه ها در اسکروتوم و کانال اینگوئینال لمس نشد . تصویر شماره ۱ .



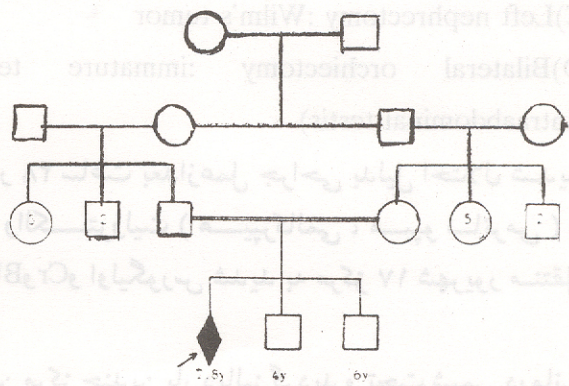
شکل شماره ۱ - ناهنجاری جنسی در بیمار Drash ادم گوده گذار (+) در اندام های تحتانی وجود داشت . مشاهدات آزمایشگاهی :

poly=68% WBC=13600
Hct=31% lymph=32%
Hb=10mg/dl
Hypochrom=+
glucose=69.6mg/dl

علی اصغر تهران ارجاع میشود که برای بیمار بدون انجام کاریو تیپ تشخیص دختر مطرح میشود و به والدین توصیه میشود که جهت ترمیم ژنیتالیا در سن هفت سالگی مراجعه کنند .

Family History

پدر و مادر بیمار، پسر عمه - دختر دایی می باشند که شجره نامه آنها مطابق زیر می باشد .



Male

Female

undetermined sex

consanguinity marriage

y years

proband

معاینات فیزیکی

BP=120/80 mmHg PR=110/min

Weight=9Kg T=36.5°C

Height=9Kg

IHead circum ference=45 cm

Hesd circum ference=45 cm

Arm circum ference=13 cm

از نظر معاینه مغزی بیمار خوب صحبت می کند .

C.T.Scan:

توده‌ای بزرگ بامنظره‌ای غیر یکنواخت در جلو

وبالای کلیه چپ مشاهده می‌شده که موجب جابجایی عناصر رتروپریتوان نیز شده بود.

Diagnosis:

A) Lymphonodes biopsy: sinus histiocytosis.

B) Ureter Unremarkable Fibrofatty tissue: involved by tumor cells

C) Left nephrectomy: Wilm's tumor

D) Bilateral orchiectomy: immature testis (intraabdominal testis)

بیمار ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی بدلیل اختلال شدید آب و الکترولیت (هیپوکالمی، هیپوناترمی) و Cr و BUN و اولیگورس شدید به مرکز ۱۷ شهریور منتقل شد.

در این مرکز چندین بار دیالیز گردید و تحت شیمی درمانی قرار گرفت. نارسائی کلیه بیمار پیشرونده بود و به درمان های طبی پاسخ نداد و نهایتاً حدود ۲۰ روز بعد کودک به دلیل اختلال آب و الکترولیت (هیپوکالمی) و اورمی دچار آریتمی و ایست قلبی گردید و درگذشت.

۱- تومور ویلمز یکطرفه

۲- نارسائی پیشرونده کلیه

۳- Abdominal testis

Male pseudo hermaphroditism

۴- امبیگوس ژنیتالیا

بحث و نتیجه:

باتوجه به شجره نامه بیمار و نسبت فامیلی نزدیک بین پدر و مادر (پسرعمه، دختر دایی) احتمال وجود وراثت اتوزومال مغلوب برای این سندرم مطرح می‌باشد. در مورد تشخیص ضایعه کلیوی به دلیل عدم همکاری والدین و مرکز اطفال با بیمارستان رازی، اتوپسی از کلیه بیمار انجام نشد، ولی آنچه مسلم است شروع نفروپاتی در

Sodium = 127 mg/dl

potassium = 4.6 mg/dl

Calcium = 7.94 mg/dl

آزمایشات پاراکلینیک:

Urinalysis:

volume = oliguric

protein = Moderate

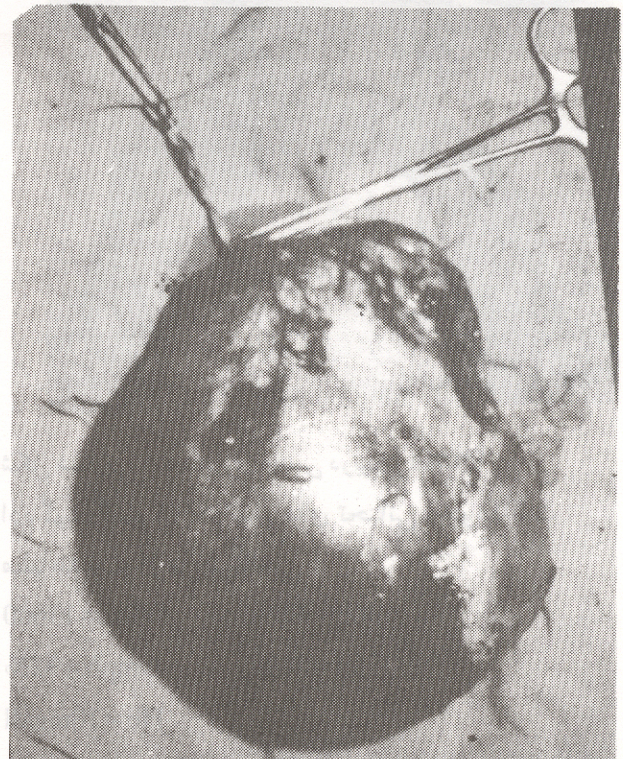
RBC = 13-15

others = Neg

Sonography:

درسونوگرافی انجام شده کبد و طحال نرمال بودند.

کلیه راست بزرگ و هیدرونفروز داشته و اکوی کورتکس بیش از عادی بود. کلیه چپ مشخص نگردید. توده‌ای بسیار بزرگ از زیر طحال و دیافراگم شروع و به لگن ختم شده بود که اکوی هتروژن داشت. تصویر شماره ۲



شکل شماره ۲ - تومور ویلمز بعد از جراحی در بیمار Drash

DRASH SYNDROME AND ITS FIRST CASE REPORT IN IRAN.**Kohsari M.R.,MD****Borhani M.,MD****ABSTRACT:**

DRASH Syndrome is a rare congenital disorder, and the triad of drash syndrome are progressive renal insufficiency, male pseudohermaphroditism & Wilms tumor. All of the reported cases were sporadic and autosomal dominant inheritance was suspected in some references.

We diagnosed a 32-month child with this syndrome in IRAN in 1993. He was presented with Wilms tumor and also had male pseudohermaphroditism and renal insufficiency.

The patient died due to fluid & electrolyte disturbance. His parents had consanguinity marriage and, thus there is a possibility of autosomal recessive inheritance. In this patient, the age for onset of nephropathy was higher than that in similar cases.