

Erken Dönemde Böbrek Yetmezliği ile Prezente Olan Denys Drash Sendromu

Denys Drash Syndrome Presenting with Renal Failure in the Early Period

Tülin GÜNGÖR¹, Mehmet BÜLBÜL¹, Gökçe GÜR¹, Evrim KARGIN ÇAKICI¹, Fatma YAZILITAŞ¹, Fatih ÖZALTIN², Fehime KARA EROĞLU¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM, Çocuk Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Denys Drash Sendromu (DDS); konjenital veya infantil nefropati (mezenşiyal skleroz), Wilms Tümörü, genitoüriner malformasyon ile karakterize bir hastalıktır. Birçok DDS hastası Wilms tümör süpresör geninde (WT1) ekzon 8 ve 9'da mutasyon taşımaktadır. Burada, WT1 geninde ekzon 9'da missense mutasyon taşıyan ve erken dönemde böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom kliniği ile başvuran bir DDS olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Denys Drash sendromu, Genitoüriner malformasyon, İnfantil, Nefropati

ABSTRACT

Denys-Drash Syndrome (DDS) is characterized by the triad of congenital or infantile nephropathy (mesangial sclerosis), urogenital malformation and Wilms tumor. Most DDS patients carry WT1 mutations in exon 8 or 9. Here, we report a case of DDS who carried the WT1 missense mutation in exon 9 and presented with early chronic kidney disease and nephrotic syndrome.

Key Words: Denys-Drash syndrome, Urogenital malformation, Infantile, Nephropathy

GİRİŞ

Denys Drash Sendromu (DDS); konjenital veya infantil nefropati (mezenşiyal skleroz), Wilms Tümörü, genitoüriner malformasyon ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Bu olguların çoğu 46, XY karyotipinde olup genellikle yenidoğan döneminde ambigu genitalya ile gelirken, 46, XX karyotipli normal dişi genitalya ile gelen olgular da bildirilmiştir. DDS 46, XY karyotipli hastalar Wilms tümörü, psödohermafroditizm ve ilerleyici glomerülopati ile, 46, XX karyotipli hastalar ise Wilms tümörü ve ilerleyici glomerülopati ile seyrederek (1-2). Hastaların DNA analizinde, 11p13 kromozom bölgesinde lokalize, böbrek ve ürogenital trakt gelişiminde önemli rol oynayan Wilms tümör süpresör geninin (WT1) heterozigot yapısal nokta mutasyonu mevcuttur. Mutasyonlar en sık ekzon 9'da Arg394Trp şeklindedir; WT1 geninin 8. ve 9. ekzonlarındaki mutasyonların izole steroid rezistan nefrotik sendroma (SRNS) neden olduğu gösterilmiştir. Buna ürogenital anomaliler, Wilms tümörü ve gonadoblastom eşlik edebilir. Özellikle WT1 geninde missense mutasyon taşıyan hastalarda erken başlangıçlı SRNS ve hızla son dönem böbrek

yetmezliğine gidiş saptanmıştır (3-5). Burada nadir görülen bir hastalık olan, yenidoğan döneminde ambigu genitalyası saptanmamış ve erken dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş bir DDS olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On aylık erkek hasta, bir haftadır devam eden kusma ve vücutta yaygın şişlik, pretibial ve periorbital belirgin ödem, bir aydır devam eden halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Anne ile baba arasında akrabalık olmayan hastanın prenatal, natal ve postnatal öyküsünde önemli bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde periferik ödem, ambigu genitalya ve 2/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. Va: 8 kg (25-50p), boy: 71 cm (50-75p)'di. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre: 12.600/mm³, Hb: 10.7 g/dL, Plt: 216.000/mm³; biyokimyasal incelemede BUN: 141 mg/dl, kreatinin: 3.06 mg/dL, Na: 108 mEq/L, K: 4.8 mEq/L, albumin: 2.5 g/dL'di. Kan gazında pH: 7.28, HCO³⁻: 15.2

mmol/L; tam idrar tetkikinde protein 3+, eritrosit 2+ saptandı. Ultrasonografisinde her iki böbrek parankim ekojenitesi grade 2 artmış olarak görüldü. Ekokardiyografide; pulmoner stenoz, sol boşluklarda genişleme mevcuttu. Böbrek biyopsisinde; diffüz mezenşiyal skleroz saptandı. Kromozon analizi 46, XY idi. İnfantil nefrotik sendrom, erkek psödohermafroditizm, böbrek yetmezliği olan hastada DDS düşünüldü. Gönderilen genetik tetkikinde WT1 geninin 9. ekzonunda c.1181G>A (p.R394Q) (heterozigot) mutasyon bulundu. Takibinde anüriyle birlikte, elektrolit imbalansı ve yüklenme bulguları olan hastaya periton diyalizi başlandı. Kan basıncı yüksekliği nedeniyle antihipertansif ilaçlar tedaviye eklendi. Periton diyaliz tedavisi ile elektrolitleri normal sınırlarda seyretti, yüklenme bulguları düzeldi, tansiyon arteriyel için yaşına uygun değerler sağlandı. Takibinde bağırsak perforasyonu gelişen hastada periton diyalizi sonlandırılarak hemodiyalize geçildi. Hastamız halen kliniğimizde takip edilmekte ve böbrek nakli için uygun vücut ağırlığına ulaşması beklenmektedir.

TARTIŞMA

Denys Drash Sendromlu hastalarda başvuru anında sendromun üç klinik özelliği de bulunmayabilir, erken dönemde yalnızca nefrotik sendrom kliniği ile başvurabilirler. Nefropati çoğu olguda süt çocukluğunda proteinüri şeklinde başlar, 3 yaşına kadar nefrotik sendrom tablosu gelişir ve en sık histopatolojik bulgusu olan fokal veya diffüz mezenşiyal skleroz ile son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Bununla birlikte, bazen minimal değişiklik hastalığı da görülebilir (1,3-7). WT1 genindeki missense mutasyonlarının erken başlangıçlı SRNS ve hızla son dönem böbrek yetmezliğine neden olduğu saptanmıştır (5). Bizim hastamızda da erken dönemde nefropati ve böbrek yetmezliği gelişmişti, böbrek histopatolojisi diffüz mezenşiyal sklerozdu. WT1 nefropati steroide dirençli olması nedeniyle tedavide kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) düşünülebilir, fakat hastamız son dönem böbrek yetmezliği ile başvurduğu için tedavide ek ajanlar kullanılmamıştır (8,9). Wilms tümörü genellikle 2 yaşından küçük çocuklarda (ortalama 18 ayda) gelişmektedir ve sıklıkla bilateraldir. DDS'lu hastaların %4'ünde gonadoblastom geliştiği bildirilmiştir, gonadoblastom invaziv germ hücreli tümörler için prekürsördür. Disgenetik gonadlarda neoplazi gelişme ihtimali %20-30'dur, bunların da %50-54'ü gonadoblastomdur. Bu nedenle erken dönemde yapılan gonadektomi ile invaziv lezyonların önleneyeceği düşünülmektedir (1,3-6,10). Hastalar gonadoblastom ve Wilms Tümörü geliştirme riski açısından mutlaka takip edilmelidir. Hastamızda malignansi gelişimi saptanmamıştır, fakat profilaktik olarak

gonadektomi planlanmaktadır. Hastamızda nefrotik sendrom, erkek psödohermafroditizm, böbrek biyopsisinde mezenşiyal skleroz olması nedeniyle DDS düşünüldü ve mutasyon analizi ile tanısı kesinleştirildi. WT1 mutasyonları, geniş spektrumda renal ve ekstrarenal fenotipik özellikleri ile glomerülopatinin nispeten yaygın ve önemli genetik nedenini oluşturur. Ekstrarenal fenotipik özelliklerin dikkatle incelenmesi, klinik tanı için ipucu sağlar. Ayrıca, genetik tanı DDS'unun genotipe özgü risklerinin ve malignite gelişiminin tahmini için gereklidir. Bu nedenle ambigu genitalya ve nefrotik sendrom kliniği ile başvuran hastalarda DDS'u akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chiang PW, Aliaga S, Travers S, Spector E, Tsai AC. Case report: WT1 exon 6 truncation mutation and ambiguous genitalia in a patient with Denys-Drash syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:103-6.
2. Yue Z, Pei Y, Sun L, Huang W, Huang H, Hu B, et al. Clinical pictures and novel mutations of WT1-associated Denys-Drash syndrome in two Chinese children. *Ren Fail* 2011;33:910-4.
3. da Silva T, Nishi MY, Costa EM, Martin RM, Carvalho FM, Mendonca BB, et al. A novel WT1 heterozygous nonsense mutation (p.K248X) causing a mild and slightly progressive nephropathy in a 46,XY patient with Denys-Drash syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1311-5.
4. Hillen LM, Kamsteeg EJ, Schoots J, Tiebosch AT, Speel EJ, Roemen GM, et al. Refining the diagnosis of congenital nephrotic syndrome on long-term stored tissue: c.1097G>A (p.(Arg366His)) WT1 mutation causing Denys Drash Syndrome. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35:112-9.
5. Lipska BS, Ranchin B, Latropoulos P, Gellermann J, Melk A, Ozaltin F, et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int* 2014;85:1169-78.
6. 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;19:462.
7. Auber F, Lortat-Jacob S, Sarnacki S, Jaubert F, Salomon R, Thibaud E, et al. Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (Drash, Frasier syndromes). *J Pediatr Surg* 2003;38:124-9.
8. Stefanidis CJ, Querfeld U. The podocyte as a target: Cyclosporin A in the management of the nephrotic syndrome caused by WT1 mutations. *Eur J Pediatr* 2011;170:1377-83.
9. Wang HY, Sun LZ, Yue ZH, Yang J, Jiang XY, Mo Y. Clinical and pathological features of Denys-Drash syndrome: Report of 3 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:855-8.
10. Patel PR, Pappas J, Arva NC, Franklin B, Brar PC. Early presentation of bilateral gonadoblastomas in a Denys-Drash syndrome patient: A cautionary tale for prophylactic gonadektomy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26:971-4.