

OLGU SUNMU

Hepatit A nın eşlik ettiği bir denys-drash sendromu vakası

Yaşar Cesur, Murat Doğan, Şükrü Arslan, Necip Akgül

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Denys-Drash sendromu ambiguous genitalia, nefropati ve Wilms tümörü ile karakterize, ilk 2-3 yıl içinde nefrotik sendrom, son-dönem böbrek yetmezliği geliştirebilen bir klinik antitedir. Hepatit A geçiren kişilerin %3-20 sinde vakalar klinik ve biyokimyasal olarak remisyona girdikten 4-16 hafta sonra serum transaminazlarında yükselme ve anti-hepatitis A virus immünglobulin M (anti-HAV IgM) pozitifliğinin devam etmesi şeklinde viral hepatit A tablosunda yenileme gösterebilmektedirler. Bu vaka nedeniyle nadir görülen Denys-Drash sendromunun gözden geçirilmesi ve eşlik eden hepatit A enfeksiyonunun seyirindeki farklılığa dikkatlerin çekilmesi istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Denys-Drash sendromu; yineleyen Hepatit A enfeksiyonu

A case with denys-drash syndrome associated with hepatitis a

Abstract

Denys-Drash syndrome is characterised with nephropaty, ambiguous genitalia and Wilms' tumor and nephrotic syndrome and chronic renal

failure can be developed in the first two or three years of life. Recurrent hepatitis A infection which determined as increament of serum transaminases and the continuation of hepatitis A virus immunoglobuline M positivity in 4-16 weeks after the clinical and biochemical remision, can occur in 3-20% of patients with Hepatitis A infection. With this report, we reevaluated the Denys-Drash syndrome and showed the difference of the clinical progresion in hepatitis A infection associated with this syndrome.

Key Words: Denys-Drash sendromu , recurrent Hepatitis A infection

Denys-Drash sendromu ambiguous genitalia, nefropati ve Wilms tümörü ile karakterize, ilk 2-3 yıl içinde nefrotik sendrom, son-dönem böbrek yetmezliği geliştirebilen bir klinik antitedir (1).

Hepatit A geçiren kişilerin %3-20 sinde vakalar klinik ve biyokimyasal olarak remisyona girdikten 4-16 hafta sonra serum transaminazlarında yükselme ve anti-hepatitis A virus immünglobulin M (anti-HAV IgM) pozitifliğinin devam etmesi şeklinde viral hepatit A tablosunda yenileme gösterebilmektedirler (2,3). Bu vaka nedeniyle nadir görülen Denys-Drash sendromunun gözden geçirilmesi ve eşlik eden hepatit A enfeksiyonunun seyirindeki farklılığa dikkatlerin çekilmesi istenmiştir.

Olgu

Tüm vücudunda şişme yakınması ile getirilen üç yaşında erkek hastanın bir senedir albümin tedavisi ile bir süre azalıp sonra belirginleşen göz kapağı ve karın şişliğinin olduğu, idrar azalması

Yazışma Adresi:

Murat DOĞAN, MD.
Hafiziye Mah. Kazım Karabekir Sok.
Uğur Sitesi D Blok Kat 4, No 9,
65100 Van, Türkiye
E-mail: doganmurat.md@gmail.com

ve renk değişikliği ile kusma, ishal ve kilo kaybının olmadığı; konuşmasında kısmi gecikme dışında motor-mental gelişiminin normal olduğu, anne baba arasında akrabalık olmayıp ailenin ilk çocuğu olduğu ve ailede benzer hastalık bulunmadığı öğrenildi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı: 11.2 kg (3 p), boy: 76cm (50 p) baş çevresi: 45 cm (10-25 p); kan basıncı 100/70 mmHg; genel durum orta, bilinç açık, kısmen koopere; göz kapakları ödemli, batın distandü, göbük çukuru silinmiş, açıklığı yukarı bakan matite mevcut, organomegali yok; el-ayak sırtı ile pretibial bölgede iki pozitif gode bırakan ödem mevcut; gerdirilmiş fallus boyutu 5x1.5cm, fallus tabanına açılan eksternal üretra, cordie ve bifid skrotum ile bilateral inguinal kanalda küçük olarak palpe edilen gonad vardı.

Laboratuvar incelemeleri: İdrar incelemesi: pH:6.5, dansite 1018, protein >300, kan reaksiyonu (-), lökosit reaksiyonu eser, mikroskopi 4 lökosit, 6 eritrosit. spot idrarda protein/kreatinin oranı: 23. İdrar kültüründe üreme yok. Kan biyokimyası: BUN 22 mg/dl (15-27), kreatinin 0.4 mg/dl, ürik asit 3.2 mg/dl, Na 130 (mEq/L), K 4.7 mEq/L, Cl 107 mEq/L, Ca 6.6 mg/dl, P 3.8 mg/dl, Mg 1.7 mg/dl, ALP 640 U/L (252), AST 269 U/L (156-26), ALT 215 U/L (168-14), LDH 462 U/L, total protein 3.1 mg/dl (3.8), albümin 1.4 mg/dl (1.9), kolesterol 150 mg/dl, trigliserit 338 mg/dl, glukoz 99 mg/dl. Serum TORCH serolojisinde toksoplazma IgG (+), sitomegalovirus IgG (+). Serumda anti-HAV IgM (+), anti-HAV IgG (+). Eritrosit sedimentasyon hızı 50 mm/saat. Adrenokortikotropin hormon (ACTH) < 10pg/dl, total testosteron < 20 ng/dl (↓), dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) < 30 ug/dl (↓) ve kortizol 6.23 ug/dl (N). Bar cisimciği negatifti.

Radyolojik incelemeler: Akciğer ve el bilek grafileri normal. Batın ultrasonografisinde (USG) bilateral renal parankim hastalığı, intraabdominal yaygın serbest sıvı, splenomegali mevcuttu. Pelvik USG de ise pelviste uterus ve overlere ait görünüm izlenmedi, her iki testis inguinal kanal içinde küçük ve hipoplazik olarak izlendi. Pelvik MR da ise mesane altında prostatı düşündüren yaklaşık 1 cm çapında oluşum izlendi. Simfizis pubis inferiorunda bulbus kavernoza ait yapılar normalden hafif küçük görünümdeydi, vajeni düşündüren yapı izlenmedi.

Tartışma

Denys-Drash sendromu gonadal disgenезi, renal yetersizlik, ve Wilms tümörü ile

karakterizedir. Bu vakaların çoğu 46 XY karyotipinde olup genellikle yenidoğan döneminde ambiguous genitalia ile gelirken 46 XX veya 46 XY karyotipli normal eksternal kız genitaliası ile gelen vakalarda bildirilmiştir. Bu nedenle ambiguous genitaliası olmayan Wilms tümörlü bütün kızların Denys-Drash sendrom açısından risk altında olduğunun düşünülmesi ve overlerin cerrahi olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Genital duktusların diferansiyasyonu gonadların Sertoli hücrelerinin fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişir. Erkeklerde gonadal gelişim streak gonaddan disgenetik testise kadar değişir. Fetal testiküler fonksiyonların global eksikliğinin göstergesi olan müllerian kanallar sıklıkla vardır (4).

Nefropati çoğu vakada süt çocukluğunda proteinüri şeklinde başlar, 3 yaşına kadar nefrotik sendrom ve en sabit histopatolojik bulgusu olan fokal veya diffüz mezenjial skleroz ile son-dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Wilms tümörü genellikle 2 yaşından küçük çocuklarda (ortalama 18 ayda) olmak üzere ilk dekatta gelişmekte ve sıklıkla bilateral olmaya eğilimlidir. Denys-Drash sendromlu hastaların % 4'ünde gonadoblastom geliştiği bildirilmiştir (4).

Hastamızda da bir yıldır fark edilen steroid tedavisine cevap vermeyen nefrotik düzeyde proteinüri, hipertansiyon ve biyopside mezengial skleroz şeklinde nefropati yanı sıra testis disgenезise bağlı erkek psödohermafroditizm (hipoplazik testisler, uterus ve overlerin izlenmemesi, kortizol, ACTH ve androjen düzeylerinin normal olması ve human koryonik gonadotropin testine yetersiz cevap alınması nedeniyle) olması nedeniyle Denys-Drash sendromu olabileceği düşünüldü. Görüntüleme yöntemleri ile henüz Wilms tümörünün geliştiği gösterilemedi.

Denys-Drash sendromlu hastaların DNA analizi 11p13 kromozomunda lokalize Wilms tümör süpressör geninin (WT1) heterozigot yapısal nokta mutasyonunu ortaya koydu. WT1 geni fetal böbrek, gonad ve genital ridge de eksprese olan, 4 Cys-Cys/His-His zinc finger'li transkripsiyon faktörünü kodlar. Heterozigot mutasyonlar, ekseriya missens mutasyonlar şeklinde olup WT1 geninin exon 9 da, Arg394Trp şekli en siktir. Bu mutasyonda fenotipik varyasyon sık olup bazı etkilenmiş erkekler ambigu genitalia sergilerken diğerleri kız eksternal genitaliası gösterirler. Denys-Drash sendromdaki WT1 mutasyonlarının çoğunluğu denovo dur. Dominant negatif mutasyonlar olarak etki eder (5).

Streak gonadlı, gonadoblastom ve renal yetersizlik geliştiren hastaların Denys-Drash sendromundan farklı Frasier sendromu olarak

adlandırılan bir antite olabileceği belirtmiştir. Bu hastalarda gonadoblastomun daha sık görüldüğü (streak gonadlı 6 hastanın 5 inde geliştiği) ve WT1 geninde mutasyon gösterilemediği belirtilmiştir. Bulgular Frasier sendrom ile Denys-Drash sendromu arasında moleküler farklılık olduğunu telkin etmesine rağmen, genin başka bir yerinde mutasyon ihtimali günümüzde tam olarak ekarte edilememiştir (6).

Nefropatisi ve ambiguous genitaliası olan hastamızda yapılan human koryonik gonadotropin testine cevap alınmaması nedeniyle gonadların disgenetik olduğu düşünülmüş, görüntüleme yöntemleri ile şu an için gonadoblastom ve Wilms tümörü varlığı gösterilememiştir. WT1 geni çalıştırılmadığından ağırlıklı olarak Denys-Drash sendromu düşünülmeyle birlikte Frasier sendromu tam olarak ekarte edilememiştir.

WT1 ve bitişik genlerin heterozigot delesyonları WAGR sendromuna (Wilms tümörü, Aniridi [irisin yokluğu veya malformasyonu], genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon) neden olur. WAGR sendromundaki genitoüriner anomaliler; renal agenezi, at nalı böbrek, uretral atrezi, hipospadias ve kriptorşitizmdir. Bu anomaliler genel olarak Denys-Drash sendromunda gözlenilenden daha az ağırdır (4).

Hastamızda hipospadias ve kriptorşitizm dışında WAGR sendromunu düşündürecek aniridi, üriner anomali ve mental retardasyon gibi anomallikler yoktu.

Çocukluk çağında hepatit A, genellikle anikterik seyreden ve kendi kendini sınırlandırarak iyileşen bir virus enfeksiyonudur. Bazı vakalar ise kolestatik, yineleyen ve fulminan hepatit A gibi tipik olmayan kinik tablolar ile karşımıza gelebilmektedir. Hepatit A geçiren kişilerin %3-20 sinde ilk hastalıktan 4-16 hafta sonra klinik semptom ve bulguların tekrar ortaya çıkması ve karaciğer enflamasyonunun biyokimyasal bulgularının tekrar gelişmesi şeklinde tekrarlamalar görülebilmektedir. İlk hastalık ve yineleme arasındaki dönem boyunca hastalığın klinik ve biyokimyasal bulgularında tam veya kısmi bir düzelme vardır. Tipik seyirli hepatit A vakalarında genellikle virus alımından dört hafta sonra pozitifleşen anti-HAV IgM dört hafta içinde negatifleşirken yineleyen hepatit A enfeksiyonu vakalarında anti-HAV IgM pozitifliği uzun süre devam etmektedir. Yineleyen vakaların klinik ve biyokimyasal düzelmeleri tamdır, ancak bu iyileşme süresi beş hafta ile bir yıl arasında olabilmektedir. Yineleme sırasında fekal HAV atılımı olmaktadır (7,8).

Hastamızda da transaminazların yüksek olması, anti-HAV IgM'in (+) olması hepatit A ile uyumlu bulundu, 1.5 aylık izlem süresinde transaminaz düzeyleri normal sınırlara gelmesine rağmen anti-HAV IgM titresinin düşmeyip anti-HAV IgG titresinin yükselmemesinin yineleyen hepatit A enfeksiyonu ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Hasta halen nefropati, ambiguous genitalia, Wilms tümörü gelişimi ve yineleyen hepatit A açısından izlenmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, nefrotik sendroma ambiguous genitalianın eşlik ettiği vakalarda Denys-Drash sendromunun akla getirilmesi; semptomları devam eden ya da alevlenen hepatit A hastalarının yineleyen hepatit A enfeksiyonu açısından kan transaminazları ile anti-HAV IgM pozitifliğine bakılmasının gerektiğini vurgulamak isteriz.

Kaynaklar

1. Drash A, Sherman F, Hartman WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms's tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 76: 585, 1970.
2. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E, and newer hepatitis agents. In: Katz SL, Gershon AA, Hotel PJ (eds). *Krugman's Infectious Disease of Children* (10th ed) St. Louis: Mosby 1998: 157-188.
3. Arslan Ş, Öner AF, Rastgeldi L. Yineleyen viral hepatit: İki vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 43: 170-172, 2000.
4. Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams' Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998: 1303-1425.
5. Jadresic L, Wadey RB, Buckle B, Barratt TM, Mitchell CD, Cowell JK. Molecular analysis of chromosome region 11p13 in patients with Drash syndrome. *Hum Genet* 86: 497-501, 1991.
6. Moorthy AV, Chesney RW, Lubinsky M. Chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis: 'Frasier' syndrome-a commentary on reported cases. *Am J Med Genet Suppl.* 3: 297-302, 1987.
7. Kanra G, Kara A. Hepatit A virusu ve hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi* 19: 577-593, 1998.
8. Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 10 (suppl): 518-520, 1992.