

Case report

A case report of bilateral wilms tumor with anidria, hypospadias and mental retardation (WAGR syndrome)

Hossein Karami¹, Hamid Mohammadjafari¹, AlirezaAalam Sahebpour¹, Maryam Ghasemi²
Mehrdad Taghipour³, Rayka Sharifian³

1. Department of Pediatrics, Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2. Department of Pathology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3. Student Research Committee, Cancer Research Center, Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, Email:Sharifian.rayka@gmail.com

(Received 21 June 2012; Accepted 13 August 2012)

Abstract

Wilms tumor is the most common renal tumor of childhood that in 1, 27. Of cases is along with congenital anomalies such as anidria, genitourinary abnormalities and mental retardation. A 3.5 years old child was treated with the diagnosis of wilms tumor. He also had bilateral anidria, hypospadiasis and mental retardation. There were no other congenital abnormalities. The patient was taken under operation and chemotherapy was started for him. Now the patient is in the second phase of chemotherapy and the treatment has been successful until now.

Keywords: Anidria, hypospadiasis, mental retardation, wilms tumor

J Clin Exc 2013; 1(1): 132-140 (Persian).

معرفی یک مورد تومور ویلمز دو طرفه به همراه انیدریا هایپوسپادیاز و عقب ماندگی ذهنی (سندرم WAGR)

حسین کریمی^۱، حمید محمد جعفری^۱، علیرضا علم صاحب پور^۱، مریم قاسمی^۲، مهرداد تقی پور^۳، رایکا شریفیان^{۳*}

چکیده

تومور ویلمز شایع ترین تومور کلیوی دوران کودکی می باشد که در ۱/۲ درصد موارد می تواند همراه با آنومالی های مادرزای باشد. کودک ۳/۵ ساله ای با تشخیص تومور ویلمز دو طرفه تحت درمان قرار گرفت. این بیمار همچنین مبتلا به انیدریا دو طرفه، هایپوسپادیاز و عقب ماندگی ذهنی (MR) بوده است. آنومالی های مادرزادی دیگری وجود نداشته است. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفته، شیمی درمانی برای او آغاز گردید. در حال حاضر شیمی درمانی ادامه دارد و درمان تا به حال موفقیت آمیز بوده است.

واژه های کلیدی: انیدریا، تومور ویلمز، عقب ماندگی ذهنی، هایپوسپادیاز

مقدمه

تومور ویلمز شایع ترین تومور کلیوی دوران کودکی می باشد که ۶ درصد بدخیمی های اطفال را به خود اختصاص می دهد (۱). تقریباً در ۱/۲ درصد کودکان تومور ویلمز می تواند با ناهنجاری های ارثی مانند انیدریا، ناهنجاری های

مجاری ادراری-تناسلی و عقب ماندگی ذهنی همراه باشد که از آنها به عنوان سندرم واگر (WAGR) نام برده می شود (۲). بیماران مبتلا به سندرم واگر در دوران کودکی اغلب با انیدریا یکطرفه مراجعه می کنند. اگرچه ناهنجاری های

۱. گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. کمیته دانشجویی، مرکز تحقیقات سرطان، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

* نویسنده مسئول: Email: sharifin.rayk@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۱۷ تاریخ ارجاع اصلاحات: ۱۳۹۱/۴/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۲۳

مشهود است که سابقه آن از بدو تولد ذکر می‌شود. (شکل شماره ۱). علاوه بر آن بیمار مبتلا به هایپوسپادیازیس بوده که در سن دو سالگی تحت عمل جراحی قرار گرفته است. در بستگان بیمار سابقه‌ای از انیدریا و نقص‌های مادرزادی کلیوی وجود نداشته است.

سی‌تی‌اسکن اولیه شکم و لگن بیمار یک توده بسیار حجیم کیستیک با حدود نامنظم حاوی سپتوم‌های متعدد در محل کلیه چپ و یک کانون هیپودنس به قطر ۲ cm در پارانشیم کلیه راست را نشان داده است (شکل شماره ۲).

طی عمل جراحی کلیه سمت چپ به همراه توده خارج شد و از توده سمت راست بیوپسی تهیه گردید. نتایج حاصل از مدارک موجود، تومور ویلمز (stage V) را تأیید نمود. گزارش نمونه پاتولوژی نشان دهنده وجود تومور کلیوی حاوی سه جزء بلاستمال (Blastemal)، استرومال (Stromal) و توبولار (Tubular) اپی‌تلیال بوده است (۳، ۴). عکس ساده و سی‌تی‌اسکن قفسه سینه بیمار سالم و فاقد هرگونه شواهد از متاستاز تومور به ریه می‌باشند. همچنین اکوی قلب بیمار نرمال و وجود سایر نقص‌های مادرزادی طی معاینات بالینی در بیمار رد شده است.

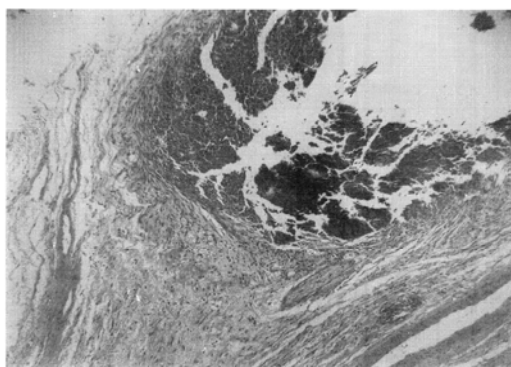
ژنتالی همیشه در این بیماران وجود ندارند، اما همراهی این ناهنجاری‌ها با انیدریا، به‌خصوص در دختران، می‌تواند شک پزشک را به وجود سندرم واگر برانگیزد (۳).

به همین دلیل در اکثر شیرخواران با انیدریا یکطرفه بررسی وضعیت از نظر سندرم واگر پیشنهاد می‌گردد. در اطفال با سنین بالاتر تشخیص بالینی با وجود انیدریا و یکی از سه ناهنجاری دیگر تأیید می‌گردد (۴).

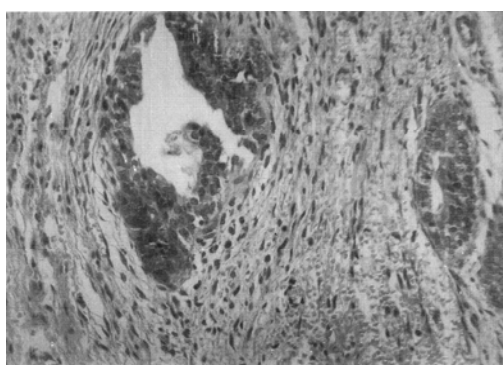
درمان مناسب پیشگیرانه می‌تواند به طور قابل توجهی بقای بیماران مبتلا را افزایش داده، کیفیت زندگی آنها را بهبود بخشد. در این مقاله یک مورد تومور ویلمز دوطرفه همراه با انیدریا و هایپوسپادیاز معرفی شده است که با موفقیت تحت درمان می‌باشد.

معرفی بیمار

بیمار پسر ۳/۵ ساله‌ای است که یک سال و نیم قبل به دنبال درد شکم، تهوع و استفراغ و تب به درمانگاه تخصصی اطفال مراجعه و از تورم شکم به مدت ۴ ماه شکایت داشته است. کودک حاصل زایمانی طبیعی بوده، ترم به دنیا آمده و تأخیر تکاملی دارد. تکامل زبانی و حرکتی بیمار با تأخیر همراه بوده و سن تقریبی تکامل بیمار ۳ سال می‌باشد. در معاینات چشمی انیدریا دو طرفه و نیستاگموس



شکل شماره ۳: تومور کلیوی متشکل از اجزای بلاستما، استرومال و توبولار اپی تلیال با بزرگنمایی (X10)



شکل شماره ۴: تومور کلیوی با بزرگنمایی (X40)

بحث

تومور ویلمز شایع‌ترین تومور کلیوی دوران کودکی می‌باشد و بر اساس مطالعات انجام شده بیشترین شیوع آن در محدوده سنی ۷ الی ۶۰ ماه می‌باشد. سندرم و اگر با مشخصات انیدریا، دستگاہ تناسلی مبهم، مشکلات ادراری تناسلی و عقب ماندگی ذهنی شناخته می‌شود. سندرم مذکور ارتباط معنی‌داری با تومور ویلمز دارد و هم‌زمانی آن‌ها اولین بار توسط میلر و همکاران (۱۹۶۴) گزارش شده است (۳).

جهت درمان بیمار مذکور از پروتکل درمانی موجود در کتاب خون و سرطان شناسی Philip Lanzkowsky استفاده شده است که شامل درمان با داروهای داکسوروبیسین (Doxorubicin)، وین- کریستین (Vincristine)، سیکلوفسفاماید (Cyclophosphamide) و اتوپوزاید (Etoposide) می‌باشد. بیمار هم اکنون به درمان کموتراپی پاسخ داده و از اندازه توده کلیه سمت راست به طور قابل توجهی کاسته شده است.



شکل شماره ۱: انیدریا دو طرفه در بیمار مشهود است



شکل شماره ۲: سی تی اسکن بیمار (یک توده بسیار حجیم با حدود نامنظم حاوی سپتوم‌های متعدد در محل کلیه چپ و یک کانون هیپودنس به قطر ۲cm در پارانشیم کلیه راست)

بعد از سن شش سالگی نیز هر شش ماه معاینات شکمی جهت تعیین وضعیت توده شکمی تا سن هشت سالگی انجام گیرد (۶،۹). در بیماران با سنین بالاتر نیز پس از وجود سندرم واگر لازم است تا با شک بالا به تومور ویلمز بررسی‌های لازم انجام گیرد. در بیمار فوق‌الذکر اگرچه هایپوسپادیازیس و انیدریا از بدو تولد به همراه بیمار بوده است اما بروز واقعی علائم بیماری در سن ۲/۵ سالگی بوده است.

از سوی دیگر در مطالعه Miller و همکاران بر روی ۳ بیمار با انیدریای تک‌گیر اگرچه وجود تومور ویلمز تأیید نشده است، اما بیماران به‌طور هم‌زمان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی و عقب‌ماندگی ذهنی بوده‌اند (۳). جهت بیمار اکوی قلب درخواست شد و بیماری‌های مادرزادی قلبی رد شده است. اگر چه در این بیماران عقب‌ماندگی ذهنی از حد بینابینی تا شدید می‌باشد، اما بیمارانی با وضعیت ذهنی نرمال نیز گزارش شده‌اند (۱۰). بیمار ما نیز اختلالات ذهنی متوسطی داشته است.

شیوع دو طرفه تومور ویلمز طبق نتایج حاصله از بررسی‌های انجام شده توسط RSSHANNON حدود ۳۶ درصد تخمین زده شده است (۱۳). درحالی‌که یافته‌های مطالعات دیگر در تضاد با این میزان می‌باشد و عددی معادل ۲ الی ۴/۴ درصد را گزارش کرده‌اند. در این بیمار تومور به صورت دو طرفه و نامتقارن رشد کرده است.

مطالعات مختلف حاکی از هم‌زمانی تومور ویلمز با جهش‌هایی در کروموزوم ۱۱ می‌باشد (۷-۵). شیوع انیدریا در کل جمعیت تقریباً ۱ نفر در هر ۵۰/۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود که ۱/۵۰ این افراد به تومور ویلمز مبتلا هستند.

بیمار مذکور در این گزارش بر اساس شواهد بالینی و آزمایشگاهی دارای مشخصات سندرم واگر می‌باشد. تومور ویلمز در این بیمار با شواهد انیدریای مادرزادی دوطرفه از بدو تولد و عقب‌ماندگی ذهنی تظاهر پیدا کرده است و آزمون‌های کاربوتیپ بیمار نشان دهنده حذف در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ بوده است.

در مطالعه Evans و همکاران (۱۹۷۳) وجود همزمان عقب‌ماندگی ذهنی و انیدریا دو طرفه بررسی شده است. آنها همچنین ذکر کردند که هایپوسپادیاز نیز در اکثر این بیماران وجود داشته است (۸). هم‌زمانی درگیری‌های ذکر شده باید پزشکان را به سندرم واگر مشکوک سازد، لذا یافته‌هایی مبنی بر وجود اختلالات چشمی، اروژنیتال و سایر آنومالی‌های مادرزادی ایجاب می‌کند تا معاینات دقیق‌تری جهت پی بردن به وجود این اختلالات در بدو تولد صورت گیرد. در صورت وجود این آنومالی‌ها باید در سنین پایین‌تر از ۵ سال سونوگرافی دو طرفه کلیه هر ۳ تا ۶ ماه انجام شود و

درمان دارویی بیماران با سندرم واگر به تظاهرات تومور ویلمز وابسته می‌باشد. یافته‌های بافت‌شناسی و مراحل پیشرفت بیماری پروتکل شیمی‌درمانی مناسب را تعیین می‌کند. در سال‌های بین ۱۹۶۹ تا ۲۰۰۰ مطالعات گروهی گسترده‌ای بر روی ۸۶۰۰ بیمار ویلمز انجام شد. از میان آن‌ها ۶۴ بیمار سندرم واگر داشتند. ۱۴ بیمار دچار نارسایی کلیوی شدند. ایجاد نارسایی کلیوی در ۲۰ سال آینده در بیماران دارای سندرم واگر و بدون سندرم واگر به ترتیب ۵۲/۸ و ۱/۴ درصد بوده است. میزان بقا بعد از گذشت ۴ سال برای بیماران دارای سندرم واگر و بدون سندرم واگر به ترتیب ۹۵ و ۹۲ درصد و بعد از گذشت ۲۷ سال به ترتیب ۴۸ و ۸۶ درصد بود. ۵ مورد مرگ به علت نارسایی کلیوی در این بیماران گزارش شده است. شواهد حاکی از آن است که بیماران مبتلا به سندرم واگر علی‌رغم درمان، با خطر بیشتری برای ایجاد نارسایی کلیوی روبرو هستند (۱۲).

در بیمار ما آزمایشات نشان دهنده عملکرد صحیح کلیه چپ بود و شواهدی از نارسایی کلیوی وجود نداشت. درمان بیمار بر اساس پروتکل مذکور مانع از پیشرفت ضایعه و مفید واقع شده است (۲).

نتیجه‌گیری

بیمارانی با شواهد انیدریای تک گیر باید از نظر وجود سندرم واگر و تومور ویلمز مورد بررسی قرار گیرند علی‌رغم پاسخ خوب بیماران به درمان، در درگیری‌های دو طرفه و مراحل V بیماری بر احتمال نارسایی کلیوی افزوده می‌شود. شناسایی زودرس بیماران با سندرم واگر می‌تواند ما را در رد کردن تومور ویلمز و جلوگیری از پیشرفت بیماری به سمت نارسایی کلیوی یاری نماید و موجب افزایش کیفیت زندگی و میزان بقا بیماران می‌شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از جناب آقای دکتر عبدالحکیم آتابای که در امر تهیه و گزارش نتایج پاتولوژی کمک شایانی نمودند تقدیر و تشکر می‌نمایم.

References

1. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms, tumor. Med Pediatr Oncol. 1993; 21:172-181.
2. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5 ed, UK, London, Academic Press, Elsevier; 2011.
3. miller RW, Fraumeni, Manning JF. Association of Wilms tumor with aniridia,

- hemihypertrophy and other congenital malformations. N Engl J Med. 1964; 270: 922-7.
4. Norman E, Breslaw, R.N. Patricia. Characteristics and Outcomes of Children With Tumor-Aniridia Syndrome: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol. 2003; 15; 21 (24): 4579-85.

5. Francke U, Holmes LB, Atkins L, Riccardi VM. "Aniridia-Wilms" tumor associations: evidence for specific deletion of 11 p 13. *Cytogenet Cell Genet.* 1979;24:185-192.
6. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR Syndrom: a Clinical review of 54 Cases. *Pediatrics.* 2005; 116(4); 984-8.
7. Olson J.M, Breslow N.E, Barce J .Cancer in twins of Wilms Tumor patients. *Am J Med Genet.* 1993; 47(1):91-4.
8. Evans DIK, Holzel A. Wilmsaniridia syndrome with transient hypogammaglobulinemia in infancy. *Arch Dis Child.* 1973; 48:645-6.
9. Clericuzio CL. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems approach. *Am J Med Genet.* 1999; 89: 81-90.
10. Huff V. Parental origin of WT1 mutation and mental retardation in wagr syndrome. *Nat Genet.* 1994; 8:13-4.
11. Le Caignec C, Delnatte c, Vermeesch JR, Boceno M, Joubert M, Lavenant F, et al. Complete Sex Reversal in a WAGR Syndrom Patient. *AM J Med Genet A.* 2007; 143A(22): 2692-5.
12. Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, Argani P, Peterson SM, Anderson JR et al. RC. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the Nationawilms Tumor Study Group. *Ann Surg.* 2011; 253 (5): 1004-10
13. Shannon Rs, Mann JR, Harps E, Harden DG, Morten JE, Herbert A. Wilmms's tumour and aniridia: clinical and cytogenetic features. *Arch Dis Child.* 1982; 57(9): 685-90.

سوالات:

۱- کدامیک از سندرم‌های زیر تومور ویلمز شایع تر است؟

(۱) سندرم stauffer

(۲) سندرم کوشینگ

(۳) سندرم نفروتیک

(۴) سندرم Beckwith-weidemann

۲- شایع ترین تظاهر بالینی نفروبلاستوم (تومور ویلمز) کدامیک از موارد زیر می باشد؟

(۱) هماچوری

(۲) افزایش فشار خون

(۳) توده شکمی

(۴) اختلالات انعقادی

۳- گام اولیه تشخیصی در تومور ویلمز کدام یک از موارد زیر می باشد و اقدام بعدی چیست؟

(۱) سونوگرافی - سی تی اسکن

(۲) ام ار ای - سونوگرافی

(۳) سونوگرافی - ام ار ای

(۴) ام ار ای - سی تی اسکن

۴- شایع ترین توده شکمی در کودکان در سنین ۲-۳ سال کدام یک از موارد زیر می باشد؟

(۱) مزوبلاستیک نفروما

(۲) هیدرونفروز ناشی از UPJO

(۳) نفروبلاستوما

(۴) تومور ویلمز

۵- کودک ۲ ساله ای با شکایت توده شکمی از ۱ ماه قبل که توسط مادر بیمار مورد توجه قرار گرفته بود به اطفال مراجعه می کند. در معاینات اولیه فشارخون بیمار ۸۰/۱۴۰ متر جیوه و قلب او ۹۶ ضربان در دقیقه می باشد و توده ای یک طرفه که از خط وسط عبور نکرده در سمت راست شکم قابل لمس می باشد که فاقد تندرns است. در آزمایشات مقدماتی UA انجام شد که شامل موارد زیر می باشد:

WBC: ۱-۲ RBC: ۴-۵

اولین اقدام تشخیصی کدام است و کدام تشخیص محتمل تر می باشد؟

(۱) ام ار ای - نوروبلاستوما

(۲) سی تی اسکن - نوروبلاستوما

(۳) سونوگرافی - نوروبلاستوما

(۴) سی تی اسکن - نوروبلاستوما

۶- کدامیک از موارد زیر در مورد تومور ویلمز صحیح می باشد؟

(۱) از خط وسط می گذرد و به طرف مقابل می رود

(۲) کلسیفیکاسیون نمی دهد

(۳) تغییر محور کلیه و کلیه را به پائین و خارج می راند

(۴) در زمان مراجعه اکثرا متاستاز دارند

۷- درمان تومور ویلمز دوطرفه کدامیک از موارد زیر می باشد؟

(۱) نفرکتومی پارشیل دوطرفه

(۲) رادیکال نفرکتومی دوطرفه و سپس دیالیز

(۳) کمورادیاسیون پس از بیوپسی از تومور

(۴) عمل جراحی، شیمی درمانی سیستمیک و رادیوتراپی سایت عمل

۸- پسر بچه ی ۳ ساله، مورد تومور ویلمز دو طرفه تحت کموتراپی قرار گرفته است، در بررسی های تکمیلی انجام شده بوسیله سی تی اسکن، تومور مذکور پس از درمان لوکالیزه شده است. اقدام مناسب درمانی در مرحله بعد چه می باشد؟

(۱) پارشیل نفرکتومی

(۲) قطع درمان و پیگیری هر ۳ ماه بوسیله سی تی اسکن

(۳) ادامه کموتراپی

(۴) انجام بیوپسی مجدد

۹- سندرم واگر در کدامیک از تومورهای زیر دیده می شود؟

(۱) مزوبلاستیک نفروما

(۲) مزوبلاستوما

(۳) ویلمز تومور

(۴) همه موارد فوق صحیح می باشد

۱۰- شایع ترین محل متاستاز تومور ویلمز کدامیک از موارد زیر می باشد؟

(۱) ریه

(۲) کبد

(۳) استخوان

(۴) مغز