Monatsschr Kinderheilkd
1998 · 146:683–686 © Springer-Verlag 1998

Originalien

M. Guschmann · M. Vogel · Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie, Medizinische Fakultät, Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität, Berlin
V. Schumacher · B. Royer-Pokora · Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
H. Neitzel · Institut für Humangenetik, Medizinische Fakultät, Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität, Berlin · **Th. Lennert** · Kinderklinik, Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin

Früher neonataler Tod bei Drash-Syndrom

Zusammenfassung

Berichtet wird über ein phänotypisch weibliches Neugeborenes der 37. SSW, welches unter dem Bild einer Niereninsuffizienz am 14. Lebenstag verstarb. Das Kind zeigte einen normalen männlichen Chromosomensatz von 46 XY und eine ungewöhnlich stark ausgeprägte, diffuse Mesangiosklerose mit interstitieller Nephritis. Molekulargenetische Untersuchungen sicherten die Diagnose eines Drash-Syndroms.
Diskussion: Das Drash-Syndrom ist ein seltenes sporadisch auftretendes Krankheitsbild mit Glomerulopathie, urogenitalen Fehlbildungen und Wilms-Tumor-Risiko. Die Glomerulopathie ist das klinische Leitsymptom. In der Regel entwickelt sich binnen des 1. Lebensjahrs eine Niereninsuffizienz.

Schlüsselwörter

Drash-Syndrom · Kongenitales Nierenversagen · Nierenentwicklung · Pseudohermaphroditismus · Nephrotisches Syndrom · Mesangiale Glomerulosklerose

1970 beschrieben Drash et al. [4] 2 Fälle von Kindern mit Pseudohermaphroditismus. Beide Kinder entwickelten einen Wilms-Tumor und ein progredientes Nierenversagen. Denys et al. beschrieben 1967 [3] ebenfalls ein Kind mit Pseudohermaphroditismus, Wilms-Tumor und Nephropathie. Die Kombination dieser Befunde wird seither als Drash-Syndrom oder korrekter als Denys-Drash-Syndrom beschrieben.

Dieses seltene Syndrom zeigt eine Glomerulosklerose, die innerhalb der ersten 3 Lebensjahre zum terminalen Nierenversagen mit nephrotischem Syndrom führt. Daneben können Fehlbildungen der Genitalien, wie Hypospadie und Pseudohermaphroditismus auftreten. Sehr häufig, jedoch nicht in jedem Fall, findet sich ein Wilms-Tumor, möglicherweise aufgrund der häufig kurzen Lebenszeit bis zum terminalen Nierenversagen oder einer Nierentransplantation [15, 16].

Der nachstehend dokumentierte Fall eines genotypisch männlichen Kindes mit Denys-Drash-Syndrom ist insofern außergewöhnlich, als das Kind in einem Alter von 14 Tagen unter dem Bild eines terminalen Nierenversagens mit diffuser Glomerulosklerose verstarb, Befunde, die in der Regel erst Patienten in einem Alter von etwa 2 Jahren zeigen [5].

Methode

Die Genanalyse wurde an Lymphozyten mit der PCR-SSCP-Analyse (single stranded conformation polymorphism) durchgeführt.

Es wurden eine Fixierung des Gewebes in 5 %igem Formalin, sowie eine Routineeinbettung in Paraffin durchgeführt. Folgende Färbungen wurden angefertigt: HE-Färbung, Trichromfärbung nach Masson-Goldner, PAS-Färbung, Elastika-van-Gieson-Färbung, SFOG-Silberimprägnation und MOVAD-Färbung.

Kasuistik

Berichtet wird über ein Neugeborenes der 36+5 SSW. Die Mutter des Kindes war eine 32-Jährige II. Gravida, II. Para. Das 1. Kind war ein gesundes Mädchen, wobei dieses Kind jedoch von einem anderen Partner stammte. Während der 2. Schwangerschaft entwickelte sich zunächst ein Oligohydramnion, zum Zeitpunkt der Geburt bestand ein Anhydramnion. Das Kind wog bei der Geburt 3960 g, bei einer Scheitel-Fersen-Länge von 50 cm und einem Kopfumfang von 33,0 cm. Es bestand ein hochgradiges generalisiertes Ödem. Das Abdomen war unauffällig. Beim Kind ließen sich folgende Laborparameter nachweisen: Gesamteiweiß 39 g/l, Kreatinin 2,3 mg/dl, Harnstoff 43 mg/dl. Unter hochgradiger Proteinurie bis zu 2 g/Tag entwickelte sich binnen der nächsten Tage eine zunehmende Hypoproteinämie bei gleichzeitigem Kreatininanstieg auf 4,5 mg/dl, deutlicher Hypertonie und zunehmenden Öde-

Dr. M. Guschmann
Abteilung für Paidopathologie und Plazentologie, Medizinische Fakultät, Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Monatsschr Kinderheilkd
1998 · 146:683–686 © Springer-Verlag 1998

M. Guschmann · M. Vogel · V. Schumacher
B. Royer-Pokora · H. Neitzel · Th. Lennert

Early neonatal death in Drash syndrome

Summary

A female phenotype newborn of a 37-week gestation developed renal failure and died after 14 days. The infant with a normal male chromosome set 46 XY showed a moderate diffuse mesangial sclerosis with interstitial nephritis. The molecular genetic examination secured the diagnosis of Drash-syndrome.
Discussion: The Drash-syndrome is a rare sporadic disease comprising glomerular disease, urogenital malformation and risk of wilms-tumor. The glomerular disease is the cardinal symptom. As a rule renal failure develops within the first year of life.

Key words

Drash syndrome · Congenital nephropathy · Kidney development · Pseudohermaphroditism · End-stage-renal-failure · Mesangial glomerulopathy

Originalien

men. Die Diurese war trotz Furosemidtherapie rückläufig auf 0,3 ml/kg und h.

Eine Ultraschalluntersuchung zeigte rudimentäre Hoden. Eine zytogenetische Untersuchung ergab einem männlichen Chromosomensatz, 46 XY, bei weiblichem Phänotyp. Die Kombination eines kongenitalen nephrotischen Syndroms und eines Pseudohermaphroditismus masculinus ließ an die Diagnose eines Drash-Syndroms denken. Trotz minimaler Flüssigkeitszufuhr nahm das Kind schnell an Gewicht zu. Bei zunehmender Ateminsuffizienz lehnten die Eltern, nach eingehender Rücksprache mit den behandelnden Ärzten, unter Berücksichtigung der Prognose des Drash-Syndroms, eine weitere Therapie ab. Das Kind verstarb nach $13^1/_2$ Tagen im Nierenversagen bei konnatalem nephrotischem Syndrom.

Obduktionsbefund

Zur Obduktion gelangte ein Kind mit einem Körpergewicht von 4500 g und einer Scheitel-Fersen-Länge von 54,0 cm. Wir fanden einen Pseudohermaphroditismus masculinus mit äußerem weiblichem Genitale und Uterus didelphys. Im kleinen Becken fanden sich strangförmige hypoplastische Hoden in Höhe der Linea terminalis.

Beide Nieren waren vergrößert (rechts 18,6 g, links 19,4 g), mit starker Renkulierung sowie regelhafter Struktur der Nierenbecken, Ureteren und versorgenden Gefäße. Die Schnittfläche war blaß-rot-braun. Infolge des nephrotischen Syndroms waren diffuse Weichgewebsödeme, eine serofibrinöse Pleuritis und Perikarditis sowie serofibrinöse Ergüsse (je maximal 20 ml) in den Körperhöhlen nachweisbar. Neben petechialen Blutungen wiesen beide Herzkammern eine Dilatation auf.

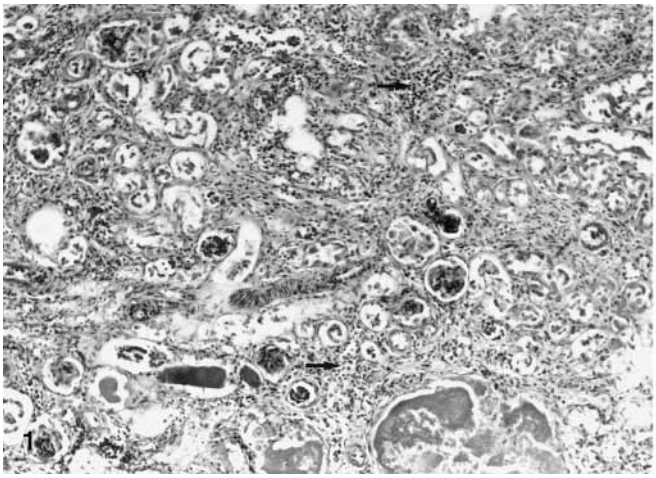
Bei der Obduktion des Kindes konnten weder die Manifestation eines Wilms-Tumors noch evtl. Vorstadien, im Sinne von kortikalen Blasteminseln, diagnostiziert werden. Auch eine Aniridie ließ sich nicht nachweisen.

Plazentabefund

Großherdige Zottenreifungsarretierung und -retardierung. Die Plazenta war mit 835 g übergewichtig.

Mikroskopischer Befund

Nieren: Zahlreiche Glomeruli mit Verbreiterung und Verwachsung der Schlingen sowie diffuser Sklerosierung der Kapillarlichtung waren sichtbar (Abb. 1, 2). Es fand sich eine Vermehrung von PAS-positiver mesangialer Matrix. Zahlreiche Tubuli waren atroph und mikrozystisch aufgeweitet. Es fanden sich vielfach eiweißreiche Zylinder in den Lichtungen. Das Interstitium war fokal fibrosiert. Interstitiell fand sich ein Infiltrat, vorwiegend lymphozyto-monozytär. Zahlreiche Nierenge-



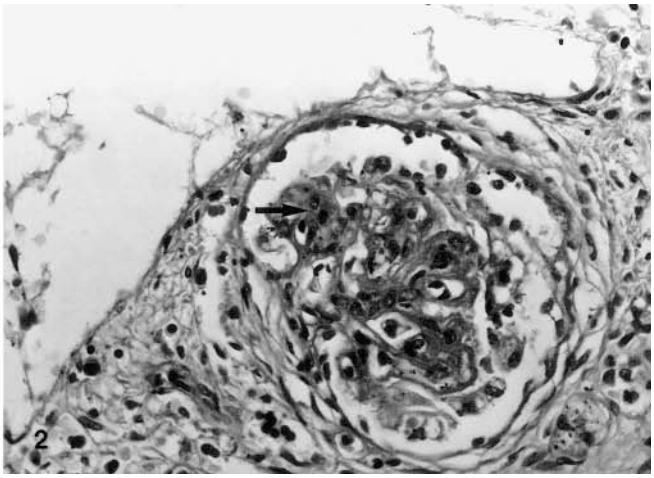


Abb. 1 ▲ **Nierenveränderungen eines 14 Tage alten Kindes mit Denys-Drash-Syndrom; mesangiale Glomerulosklerose, Eiweißzylinder in zahlreichen Tubuli, interstitielles Entzündungszellinfiltrat (*Pfeil*); (PAS, Vergr. 100:1)**

Abb. 2 ▲ **Diffuse mesangiale Glomerulosklerose bei Drash-Syndrom mit Verbreiterung der mesangialen Matrix (*Pfeil*) und erhöhter Zellzahl innerhalb der Glomeruli; (PAS, Vergr. 400:1)**

fäße zeigten eine Mediahypertrophie und eine Fibrose der Adventitia.
Hoden: Es fanden sich beidseits schmale hypoplastische Gonaden. Innerhalb eines lockeren Bindegewebes lagen schmale Tubuli, entsprechend primitiven, soliden Samenkanälchen.

Molekulargenetische Untersuchungen

Aus der DNA von Nierenzellen wurde eine heterozygot vorliegende Mutation im Tumor-suppressorgen WT1 festgestellt. Es handelte sich um eine Keimbahnmutation, die zu einem Aminosäureaustausch in der Zinkfingerdomäne II des kodierenden Proteins führte. Die Mutation läßt sich wie folgt beschreiben: Exon 8; 1475 G:A bzw. 366 Arg:His. Damit war bei der Kombination eines Pseudohermaphroditismus masculinus und diffuser mesangialer Glomerulosklerose mit einer Keimbahnmutation im WT1-Gen die Diagnose eines Drash-Syndroms gesichert.

Diskussion

Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und des äußeren Genitals sind bekannt [4]. In einer größeren Literaturübersicht fand sich in 66 von 265 Fällen eine Assoziation von Urogenitalfehlbildungen und Pseudohermaphroditismus [5]. Eine Assoziation zwischen Hermaphroditismus und der Ausbildung eines malignen gonadalen Tumors ist ebenfalls nicht ungewöhnlich [5, 8, 9, 13]. Der erste Bericht eines Wilms-Tumors im Zusammenhang mit einem hermaphroditischen Kind erschien 1912 [21].

Ein Syndrom, bei dem diese Kombination anzutreffen ist, ist das Denys-Drash-Syndrom. Das Denys-Drash-Syndrom ist ein seltenes, sporadisch auftretendes Krankheitsbild mit Glomerulopathie, urogenitalen Fehlbildungen und Wilms-Tumor-Risiko. Erstmals beschrieben wurde das Syndrom 1967 durch Denys, wenige Jahre später (1970) durch Drash. Seither sind ca. 60 solcher Fälle beschrieben worden [9]. In einzelnen Fällen fand sich eine unvollständige Ausprägung der oben beschriebenen Trias. Die Glomerulopathie ist obligat, Genitalfehlbildungen und Wilms-Tumor können fehlen. In diesen Fällen wird von einem inkompletten Drash-Syndrom gesprochen [14, 15].

Es besteht in der Regel vom 1. Lebensjahr an eine Glomerulopathie mit einem sich rasch entwickelnden chronischen Nierenversagen mit nephrotischem Syndrom, histologisch mit fokaler oder diffuser Mesangiosklerose. Auffällig werden die Kinder im Alter zwischen 1 und 3 Jahren mit Proteinurie, die rasch in eine Niereninsuffizienz übergeht [5]. Nur in Einzelfällen besteht bereits von Geburt an eine Niereninsuffizienz [9].

Der häufig vorhandene Pseudohermaphroditismus tritt in unterschiedlicher Form auf. Bei einem männlichen Karyotyp findet sich meist ein intersexuelles oder weibliches äußeres Genitale, dabei evtl. mit einer Testisdysgenesie. Bei einem weiblichen Karyotyp besteht meist ein unauffälliges weibliches äußeres Genitale, evtl. mit Hypoplasie von Vagina und Uterus. Selten findet sich ein schmales streifenförmiges Ovar. Beim Drash-Syndrom besteht in der Mehrzahl der Fälle ein männlicher Pseudohermaphroditismus [12].

Die Assoziation zwischen Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und der Ausbildung eines Wilms-Tumors, mit Bildung von undifferenziertem mesenchymalem Tumorgewebe, läßt einen entwicklungsbedingten Zusammenhang der Differenzierung der genitalen und renalen Strukturen deutlich werden [3, 4].

Der Zusammenhang ist in der Rolle des Tumorsuppressorgens WT1 zu suchen [2]. Vor wenigen Jahren führte die Analyse zytogenetischer Deletionen beim WAGR-Syndrom zur Klonierung des Gens WT1, aus der Region p13 des Chromosoms 11 [1, 7]. Das WT1-Gen enthält 10 kodierte Exons. Aus der Struktur läßt sich ableiten, daß es sich um ein DNA-bindendes Protein handelt [1, 7]. Dieses Gen ist in etwa 10–15 % aller Wilms-Tumoren deletiert oder mutiert. Auch beim Denys-Drash-Syndrom konnten Mutationen in diesem Gen nachgewiesen werden [18]. Die Mutationen betreffen Aminosäureaustausche in den Zinkfingerregionen und führen zur Synthese von Proteinen mit veränderten Eigenschaften. Hier findet sich der Zusammenhang mit dem WT1-Gen. Das WT1-Gen reguliert offenbar Gene, die die epitheliale Differenzierung innerhalb der Nephrone der Nierenentwicklung beeinflussen [20].

Werden diese „Zielgene" nicht aktiviert oder dereguliert, etwa beim Verlust oder einer Mutation des Gens WT1, kann es zur Transformation neoplastischen Gewebes innerhalb der Nieren kommen [22, 23].

Die beim Denys-Drash-Syndrom stets vorhandenen Nierenveränderungen sind primäre Veränderungen, und nicht, wie früher angenommen wurde, hämodynamischen Störungen zuzuschreiben [17]. Stets sind sämtliche anatomischen Strukturen der Nieren betroffen. Es finden sich eine teils fokale, teils diffuse mesangiale Sklerose, charakterisiert durch eine Verbreiterung der mesangialen Matrix und eine Zunahme der mesangialen Zellen innerhalb der Glomeruli. Der Raum der Bowman-Kapsel ist eng, die juxtamedullären Glomeruli sind größer und ausgereifter als die subkapsulären. Der subkapsuläre Kortex ist eher atrophisch, mit schmalen Glomeruli [9, 10, 17, 24]. Zahlreiche Glomeruli zeigen eine fehlende Ausreifung. Die Glomeruli sind in ihrer Gesamtzahl reduziert [10]. Periglomerulär überwiegt die Fibrose [9].

Zahlreiche Epithelzellen der Tubuli sind geschwollen. Interstitiell findet sich ein Infiltrat, vorwiegend lymphozyto-monozytär, jedoch auch granulozytär, herdförmig mit Ausbildung von Mikroabszessen, verstärkt in Nähe der Kapsel [5, 16].

Zahlreiche Nierengefäße, unabhängig von ihrer Größe, sind verdickt im Sinne einer Mediahypertrophie und Fibrose der Adventitia. Die Gefäßlumina sind in der Regel schmal, mit geringer Wandhyalinose der Arteriolen [4].

Histologisch entspricht das Bild einer mesangialen Glomerulopathie [9, 10]. Es ist anhand der histologischen Veränderungen allein unmöglich, das Krankheitsbild des Drash-Syndroms von anderen kongenitalen nephrotischen Syndromen abzugrenzen.

Das Drash-Syndrom muß differentialdiagnostisch gegen das Frasier-Syndrom abgegrenzt werden. Hierbei handelt es sich um ein Krankheitsbild mit Nephropathie, XY-Gonadendysgenesie und Gonadoblastomrisiko. Es läßt sich keine WT1-Mutation nachweisen, zudem treten die Nierenveränderungen deutlich später als beim Drash-Syndrom auf [6, 18, 19].

Treten neben Genitalfehlbildungen und einem Wilms-Tumor noch eine Aniridie und eine geistige Retardierung auf, dann wird dieser Komplex assoziierter Krankheiten als WAGR-Syndrom bezeichnet. Hier liegen u. a. zytogenetisch Deletionen im Chromosom 11 vor [13, 22]. In Fällen eines nephrotischen Syndroms innerhalb des 1. Lebensjahrs müssen die kongenitale Nephrose des Finnischen Typs, die Minimal-change-Nephrose und die diffuse mesangiale Proliferation ebenfalls mit in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden, lassen sich jedoch von den oben beschriebenen Krankheitsbildern insofern abgrenzen, als in der Regel keine weiteren Fehlbildungen oder Stigmata nachweisbar sind [16].

Die Therapie des Drash-Syndroms besteht bei älteren Kindern im Fall der terminalen Urämie in Peritonealdialyse, Hämodialyse oder einer Nierentransplantation [17].

Die Kombination einer Nephropathie mit Plazentaveränderungen in Form einer Plazentomegalie und Zottenreifungsarretierung wurde bereits beim konnatalen nephrotischen Syndrom beobachtet, sowohl beim Finnischen Typ als auch bei der diffusen mesangialen Glomerulosklerose [11]. Eine großherdige Zottenreifungsarretierung liegt zudem gehäuft in Kombination mit Fehlbildungen bzw. chromosomalen Aberrationen vor [25].

Literatur

1. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, Jones C, Housman DE (1990) **Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms tumor locus.** Cell 60:509–520
2. Coppes MJ, Campbell CE, Williams BRG (1993) **The role of WT1 in Wilms tumorigenesis.** FASEB J 7:886–895
3. Denys P, Malvaux P, Berghe H van der, Tanghe W, Proesmans W (1967) **Association d`un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d`un tumeur de Wilms, d`une nephropathie parenchymateuse et d`un mosaicisme XX/XY.** Arch Fr Pediatr 24:729–739
4. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM (1970) **A syndrom of pseudohermaphroditism, Wilms´tumor, hypertension, and degenerative renal disease.** J Pediatr 76:585–593
5. Eddy AA, Mauer SM (1985) **Pseudohermaphroditism, glomerulopathy, and Wilms tumor (Drash syndrome): frequency in end-stage renal failure.** J Pediatr 106:584–587
6. Frasier SD, Bashore RA, Mosier HD (1964) **Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins.** J. Petriatr 64:740–745
7. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA (1990) **Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc finger gene identified by chromosome jumping.** Nature 343:774–778
8. Gilbert JA (1942) **Studies in malignant testes tumors: VIII tumors in pseudohermaphrodites: review of sixty cases and a case report.** J Urol 48:665
9. Grupe WE, Cuppage FE, Heymann W (1966) **Congenital nephrotic syndrom with interstitial nephritis.** Am J Dis Child 111:482–489
10. Habib R, Gubler MC, Antignac C, Gagnadoux MF (1993) **Diffuse mesangial sclerosis: a congenital glomerulopathy with nephrotic syndrome.** Adv Nephrol 22:43–56
11. Huber-Schuhmacher S, Lobeck H, Lennert Th, Obladen M, Vogel M (1993) **Kongenitales nephrotisches Syndrom bei diffuser mesangialer Sklerose.** Verh Dtsch Ges Pathol 77:502
12. Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, Risdon RA, Barratt TM (1990) **Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities (Drash syndrome).** J Pediatr 117:717–725
13. Kaneko M, Saito S, Tsuchida Y, Nakajo T, Akiyama H (1983) **Wilms`tumor, nephron disorder and ambiguous genitalia.** Z Kinderchir 38:345–349
14. Leiber B, Olbrich G (1981) **Die klinischen Syndrome,** 6. Aufl. Urban & Schwarzenbeck, München Wien Baltimore
15. Manivel J, Richard MD, Sibley K, Dehner L (1987) **Complete and incomplete Drash syndrome.** Hum Pathol 18:80–89
16. McCoy F, Franklin W, Aronson A, Spargo B (1983) **Glomerulonephritis associated with male pseudohermaphroditism and nephroblastoma.** Am J Surg Pathol 7:387–395
17. Mueller RF (1994) **The Denys-Drash syndrome.** J Med Genet 31:471–477
18. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JC, Houghton C, Junien C, Habib R, Fouser L, Fine RN, Silverman BL, Haber DA, Housman D (1991) **Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome.** Cell 67:437–447
19. Pelletier J, Schalling M, Buckler AJ, Rogers A, Haber DA, Housman D (1991) **Expression of the Wilms tumor gene WT1 in the murine urogenital system.** Genes Dev 5:1345–1356
20. Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, Bard J, Buckler A, Pelletier J, Housman D, Van Heyningen V, Hastie N (1998) **The candidate Wilms tumor gene is involved in genitourinary development.** Nature 346:194–197
21. Raubitschek H (1912) **Über eine bösartige Nierengeschwulst bei einem kindlichen Hermaphroditen.** Frankfurt Z Pathol 10:206
22. Rauscher FJ (1993) **The Wilms tumor gene product: a developmentally regulated transcription factor in the kidney that functions as a tumor suppressor.** FASEB J 7:896–903
23. Sakai A, Tadokoro K, Yanagisawa H, Nagafuchi S, Hoshikawa N, Suzuki T, Kohsaka T, Hasegawa T, Nakahori Y, Yamada M (1993) **A novel mutation of the WT1 gene (a tumor suppressor gene for Wilms`tumor) in a patient with Denys-Drash syndrome.** Hum Mol Genet 2:1969–1970
24. Spear GS, Hyde TP, Gruppo RA, Slusser R (1971) **Pseudohermaphroditism, glomerulonephritis with the nephrotic syndrome, and Wilms` tumor in infancy.** J Pediatr 79:677–681
25. Vogel M (1996) **Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik.** 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York