

گزارش یک مورد بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده در زمینه بیماری آتاکسی - تلانژکتازی

دکتر علی صادقی خسرقی^۱، دکتر بابک نوری نیر^۲، دکتر رحیم آقازاده^۳، دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده^۴، دکتر رضا مشایخی تبریزی^۴
^۱ دستیار فوق تخصص گوارش و کبد، بخش گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ استادیار، بخش گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ دانشیار، بخش گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ استادیار، بخش گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

بیمار دختر ۲۲ ساله مبتلا به بیماری آتاکسی-تلانژکتازی بود که با دیسفاژی پیشرونده نسبت به غذاهای جامد از ۲ ماه قبل مراجعه نمود. در این مدت کاهش وزنی معادل ۱۷ کیلوگرم داشته است. در معاینه جسمانی کمبود شدید وزن همراه با تلانژکتازی های واضح در ملتحمه، همراه با اختلال در گفتار و آتاکسی در حرکات اندامها و حساسیت در لمس اپی گاستر مشهود بود. در آندوسکوپی به عمل آمده ضایعه تومورال در ناحیه انحنای کوچک معده و دیواره قدامی با انتشار به ناحیه دیستال مری و محل اتصال مری-معده رؤیت شد. بیوپسی به عمل آمده حاکی از آدنوکارسینوم سلول انگشتی (Signet Cell Adenocarcinoma) بود که در مطالعه ایمونوهیستولوژی نیز مورد تأیید قرار گرفت. در آندوسونوگرافی انجام شده آئورت به وسیله تومور درگیر شده بود و ضایعه غیرقابل رزکسیون تشخیص داده شد و فقط استنت فلزی مری برای بیمار گذاشته شد.

کلید واژه: آتاکسی-تلانژکتازی، آدنوکارسینوم، دیسفاژی

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۴، ۲۷-۲۹

گزارش مورد

بیمار دختر ۲۲ ساله مبتلا به بیماری آتاکسی-تلانژکتازی از سه سالگی بود که تشخیص آن براساس معاینه فیزیکی و پاراکلینیک مطرح شده بود. پدر و مادر بیمار نسبت پسرعمو-دخترعمو داشتند و برادر کوچکتر وی نیز مبتلا به بیماری مشابه بود.

مشکل بیمار از ۲ ماه قبل از مراجعه به صورت دیسفاژی نسبت به مواد جامد شروع شده، به تدریج پیشرفت کرده بود و دیسفاژی نسبت به مایعات را نیز تا اندازه‌ای پیدا کرده بود. در طی مدت بیماری ۱۷ کیلوگرم کاهش وزن ایجاد شده بود. در معاینه بالینی لاغری شدید مشهود بود و تلانژکتازی های واضح در ملتحمه هر دو چشم قابل رؤیت بود (شکل ۱). حرکات چشمها کند بودند. لنفادنوپاتی وجود نداشت. سمع قلب و ریتین طبیعی و در معاینه پستانها ضایعه تومورال کشف نگردید. در معاینه

زمینه و هدف

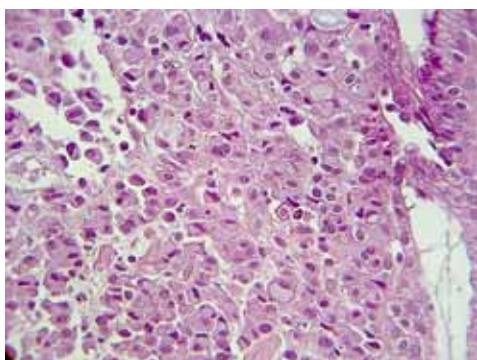
بیماری آتاکسی-تلانژکتازی (AT*) یک بیماری اتوزومال مغلوب است. مبتلایان از آتاکسی پیشرونده مخچه‌ای رنج می‌برند و تلانژکتازی های داخل چشم و سطح پوست و اختلالات سیستم ایمنی نیز در این افراد دیده می‌شود. افزایش ابتلا به سرطان در مبتلایان به AT دیده می‌شود که شایعترین آنها لنفوم است و بدخیمیهای پستان، کولون و به مقدار کمتر در سرطانهای معده گزارش شده است. در این مقاله ما یک دختر ۲۲ ساله مبتلا به AT را معرفی می‌کنیم که مبتلا به آدنوکارسینوم معده بوده است.

نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه چمران، خیابان یمن، بیمارستان طالقانی، طبقه هفتم

تلفن: ۲۲۴۱۶۸۴۸ نمابر: ۲۲۴۰۲۶۳۹

E-mail: sadeghi619@yahoo.com

* Ataxia-Telangiectasia



شکل ۳: آدنوکارسینوم با سلولهای Signet ring در بیوپسی تومور معده

جهت بررسی از نظر امکان رزکسیون آندوسونوگرافی انجام شد که متأسفانه نفوذ تومور به آئورت شکمی محرز گردید و تومور غیرقابل رزکسیون تشخیص داده شد (شکل ۴). سونوگرافی شکمی متاستاز کبد را مطرح نکرد. جهت درمان تسکینی از استنت فلزی مری استفاده شد که به صورت موقت مایلیم بیمار بهتر گردید. در مشاوره با انکولوژیست با توجه به وزن بسیار کم بیمار (۳۰ کیلوگرم) تحمل شیمی درمانی برای بیمار ناممکن تشخیص داده شد. در پیگیری انجام شده حدود یک ماه بعد دیسفاژی مجدداً عود نمود که در آندوسکوپی انجام شده استنت مری کاملاً توسط تومور دچار تهاجم و لومن آن مسدود شده بود. انسداد لومن استنت توسط لیزر کمی باز شد و مایعات توسط بیمار تحمل می شد. در نهایت بیمار حدوداً ۵۰ روز بعد از استنت مری و در مجموع در کمتر از ۴ ماه از شروع علائم بیماری فوت نمود.



شکل ۴: درگیری آئورت توسط تومور در آندوسونوگرافی

بحث

آتاکسی - تلائنکتازی یک بیماری اتوزومال مغلوب بوده و شیوع آن از ۱ در ۲۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده تخمین زده می شود. (۱ و ۲)، بیماری در زمینه اختلال در ترمیم DNA** ایجاد می گردد. بیماران با آتاکسی

* Immunohistochemistry
** deoxyribonucleic acid

شکم اندکی حساسیت در لمس اپی گاستر یافت شد. حرکات اندامهای فوقانی و تحتانی آتاکسیک بودند. رفلکسهای وتری به صورت قرینه کاهش پیدا کرده بودند. ضایعات پوستی نظیر ویتیلیگو یافت نشد.



شکل ۱: تلائنکتازی در ملتحمه چشم بیمار

در آزمایشهای به عمل آمده نتایج زیر به دست آمد:

WBC: ۱۰/۵۵۰ /μl	AST: ۴۷ IU/L	ALP: ۲۷۵ IU/L
Hb: ۱۰/۶ gr/dL	ALT: ۴۳ IU/L	Total Bil: ۰/۵ mg/dL
PLT: ۶۱۶۰۰۰/μL	BUN: ۱۴ mg/dL	Direct Bild: ۰/۴ mg/dL
ESR: ۴۰	CR: ۰/۷ mg/dL	Albumin: ۲/۹ gr/dL
αFP: ۸۴ ng/mL		FBS: ۸۹ mg/dL
Serum Immunglobulines: IgM ۳۳۰ (۵۳-۳۳۴ mg/dL)		
IgA ۱۴۰ (۶۰-۶۰۹ mg/dL)		
IgE ۸ (۱۰-۱۷۹ IU/mL)		

عکس قفسه صدری طبیعی بود. در آندوسکوپی به عمل آمده تنگی و ارتشاح در ناحیه اتصال مری به معده رویت شد که آندوسکوپ به سختی وارد معده گردید و ضایعه تومورال پولیپوئید و انفیلتراتیو در انتهای کوچک و دیواره قدامی معده رویت (شکل ۲) و بیوپسی از تومور و ناحیه پیوستگاه مری-معده به عمل آمد. در پاتولوژی سلولهای بدخیم با نمای نگین انگشتی (Signet) رویت شد و دسته های پلئومورفیک و هیپرکروماتیک در سلولهای بدخیم گزارش شد (شکل ۳). تشخیص پاتولوژیک آدنوکارسینوم سلول انگشتی (Signet Ring) بود که توسط سه پاتولوژیست به صورت مجزا مطالعه و مطرح شد و رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی (IHC*) تشخیص را تأیید نمود.



شکل ۲: ضایعه تومورال معده در آندوسکوپی

مشکل زمینه‌ای بیماران مبتلا به آتاکسی - تانژکتازی در ترمیم DNA است. ناحیه درگیر در این بیماری به نام ژن *ATM در کروموزوم 11q22.3 شناسایی شده است. در حالت طبیعی ATM در تمامی سلول‌ها عمل می‌کند و محصول پروتئینی آن فعالیت کینازی از خود نشان می‌دهد که در موارد آسیب DNA با طولانی‌تر کردن زمان تقسیم چرخه سلولی اجازه بازسازی DNA را به سلول‌ها داده و مانع از انتقال آسیب به سلول‌های دختر می‌شود. ضمناً در حضور آسیب DNA، ATM با فعال کردن p53 توقف در سیکل سلولی و آپوپتوز را تسهیل می‌نماید. (۲۱-۱۸)، در صورت فقدان عملکرد طبیعی ATM جهش‌های ایجاد شده می‌توانند منجر به ایجاد بدخیمی در بافت‌های مختلف شوند. اختلال در ترمیم DNA این بیماران توجیه‌کننده حساسیت DNA آنان در برابر اشعه یونیزان و شیمی درمانی است که این خود یکی از مشکلات موجود در درمان بدخیمی در این افراد می‌باشد. (۲۲)

* AT Mutated

References

- Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 573-83.
- Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987; 316: 1289-94.
- Sedgwick RP, Boder E. Ataxia-Telangiectasia. In: Handbook of Clinical Neurology: Hereditary Neuropathies and Spinocerebellar Atrophies. de Jong JMBV, editors. Elsevier Science Publishers; New York: 1991. p.34.
- Morrell D, Cromartie E, Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 89-92.
- Olsen JH, Hahnemann JM, Borresen-Dale AL, Brondum-Nielsen K, Hammarstrom L, Kleinerman R, et al. Cancer in patients with ataxia-telangiectasia and in their relatives in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 121-7.
- Evers CG, Jackson JF, Haerer AF. Ataxia-telangiectasia with gastric adenocarcinoma. *JAMA* 1969; 210: 1884-7.
- Watanabe A, Hanzono H, Sogawa H, Takaya H. Stomach cancer of a 14-year old boy with ataxia-telangiectasia. *Tohoku J Exp Med* 1977; 121: 127-31.
- Frais MA. Gastric adenocarcinoma due to ataxia-telangiectasia (Louis-Bar syndrome). *J Med Genet* 1979; 16: 160-1.
- Massad M, Uthman S, Obeid S, Majjar F. Ataxia-Telangiectasia and stomach cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 630-1.
- Ceroni M, Karau J, Pergami P, Ferrandi D, Savoldi F. High incidence of gastrointestinal cancer in a family with ataxia-telangiectasia. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16: 33-7.
- Hosal AS, Yilmaz T, Ogretmenoglu O, Soylemezoglu F. Ataxia-telangiectasia and mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 37: 97-84.
- Mock C, Coleman G, Ree JH, Abuelo DN, Crowley JP. Ataxia-telangiectasia and acinic cell carcinoma of the parotid gland. *J Surg Oncol* 1988; 39: 133-8.
- Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987; 316: 1289-94.
- Pecorelli S, Sartori E, Favalli G, Ugazio AG, Gastaldi A. Ataxia-telangiectasia and endodermal sinus tumor of the ovary: report of a case. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 240-4.
- Narita T, Takagi K. Ataxia-telangiectasia with dygerminoma of right ovary, papillary carcinoma of thyroid, and adenocarcinoma of pancreas. *Cancer* 1984; 54: 1113-6.
- Ohta S, Katsura T, Shimada M, Shima A, Chishiro H, Matsubara H. Ataxia-telangiectasia with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 255-7.
- Yoshitomi F, Zaitu Y, Tanaka K. Ataxia-telangiectasia with renal cell carcinoma and hepatoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 389: 119-25.
- Savitsky K, Sfez S, Tagle DA, Ziv Y, Sarti A, Collins FS, et al. the complete sequence of the coding region of the ATM gene reveals similarity to cell cycle regulators in different species. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2025-32.
- Camman CE, Lim DS. The role of ATM in DNA damage responses and cancer. *Oncogene* 1998; 17: 3301-8.
- Roman G, Shiloh Y. ATM: from gene to function. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1555-63.
- Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, Scott S, Gatei M, Hobson K, et al. ATM associates with and phosphorylates P63: Mapping the region of interaction. *Nat Genet* 1998; 20: 398-400.
- Wu X, Ranganathan V, Weisman DS, Heine WF, Ciccone DN, O'Neill TB, et al. ATM phosphorylation of Nijmegen breakage syndrome protein is required in a DNA damage response. *Nature* 2000; 405: 477-82.

A Case Report of a Gastric Adenocarcinoma in a Patient with Ataxia-Telangiectasia

Sadeghi Khasraghi A

Research Center for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Noori Nayer B

Research Center for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Aghazadeh R

Research Center for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Mohammad Alizadeh AH

Research Center for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Mashayekhi Tabrizi R

Research Center for
Gastroenterology and Liver
Diseases, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences

Corresponding Author:

*Ali Sadeghi Khasraghi M.D.,
Taleghani Hospital, Yaman St.,
Chamran Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98 21 22416848
Fax: +98 21 22402639
E-mail: sadeghi619@yahoo.com*

ABSTRACT

The patient was a 22-year-old female with ataxia-telangiectasia presented with progressive dysphagia to solid food from 2 months ago. She had lost 17 kg in that period. Physical findings were cachexia, telangiectasias of sclera, ataxia in limbs movements and epigastric tenderness. There was a tumoral lesion in gastric lesser curvature with extension to esophagogastric junction in endoscopy. Pathologic report of biopsy was signet cell adenocarcinoma which confirmed by IHC. Aortic involvement was detected in endoscopic ultrasonography and tumor was unresectable so we only inserted a metal stent for paliation. *Govaresh/ Vol. 10, No. 1, Spring 2005; 27-29*

Keywords: Ataxia-Telangiectasia, Adenocarcinoma