

بیماری پلی کیستیک کلیه نوع اتوزومال مغلوب و گزارش یک مورد

دکتر میترا ناصری*، فوق تخصص کلیه و مجاری ادرار کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

مقدمه: فرم اتوزومال مغلوب بیماری پلی کیستیک کلیه با کیست‌های کلیوی مشتق شده از مجاری جمع‌کننده ادرار، فیروز مادرزادی کبدی (دیس ژنزی صفراوی) و توارث اتوزومال مغلوب مشخص می‌شود. بیماری معمولاً در دوران شیرخوارگی تظاهر نموده با مرگ و میر بالا در سال اول زندگی همراه است. درگیری کلیه به صورت فیروز در نسج بینابینی کلیه در تمام بیماران، همراه با درجات متغیری از اکتاز غیر انسدادی مجاری جمع‌کننده ادرار به صورت دو طرفه و قرینه و گرفتاری متغیر توبول‌ها می‌باشد. درگیری کبد به صورت فیروز کونژنیتال کبد که می‌تواند منجر به هیپرتانسیون پورتال و نهایتاً خونریزی از واریس مری و شواهد هیپراسپلنسم شود تقریباً همواره وجود دارد. همواره یک ارتباط معکوس بین شدت ابتلای کبدی و کلیوی وجود دارد به نحوی که بیماران با ابتلای شدید کلیوی معمولاً درگیری خفیف کبدی دارند. تشخیص براساس یافته‌های بالینی و ویژگیهای سونوگرافی کبد و کلیه‌ها انجام می‌گیرد.

معرفی بیمار: بیمار گزارش شده شیرخوار ۲۳ ماهه‌ای است که بطور همزمان درگیری شدید کلیوی به صورت نارسائی پیشرفته کلیه و درگیری شدید کبدی (به صورت هیپرتانسیون پورتال و خونریزی از واریس مری و هیپراسپلنسم) دارد که در مطالعات قبلی ندرتاً گزارش شده است.

*مستول مقاله، آدرس:

مشهد، خیابان تعبدی، بیمارستان

کودکان دکتر شیخ

E-mail:

sheikh-hos@mums.ac.ir

کلمات کلیدی: بیماری پلی کیستیک کلیه، فرم اتوزومال مغلوب، نارسائی کلیه،

فیروز مادرزادی کبد، هیپرتانسیون پورتال

مقدمه

بیماری پلی کیستیک کلیه نوع اتوزومال مغلوب عارضه‌ای است که با اکتازی غیر انسدادی مجاری جمع‌کننده و دیس ژنزی کبدی- صفراوی همراه با فیروز پری پورتال مشخص می‌شود [۱، ۲].

درگیری کلیه در این بیماران به طور شایعتر از درگیری کبد منجر به بروز تظاهرات بالینی می‌شود. اکتازی مجاری جمع‌کننده ادرار ممکن است ۱۰ تا ۹۰ درصد از توبول‌ها را درگیر کند. هرچه میزان درگیری توبول بیشتر باشد شدت علائم ابتلای کلیوی بیشتر و سن بروز علائم بالینی زودتر خواهد بود [۳].

بیماری براساس تظاهرات بالینی به ۴ گروه مجزا

تقسیم می‌شود [۲]:

- ۱- نوع پری‌ناتال که با درگیری شدید کلیه در بدو تولد همراه است. در این حالت افزایش شدید اندازه کلیه‌ها، اختلال شدید در عملکرد کلیه و دیسترس تنفسی شدید در اثر هیپوپلازی ریه در بدو تولد وجود دارد و تمام بیماران در هفته اول تولد فوت می‌شوند.
- ۲- در نوع نئوناتال علائم بالینی در ماه اول تولد ظاهر شده و تقریباً تمام بیماران در سال اول زندگی در اثر نارسائی کلیه از بین می‌روند.
- ۳- نوع انفانتیل (شیرخوارگی) در سنین ۳ تا ۶ ماهگی به صورت نارسائی کلیه و هیپرتانسیون پورتال تظاهر می‌کند.
- ۴- در فرم ژوونیل (نوجوانان) درجات اندکی از نارسائی کلیه وجود دارد و علائم بالینی در سنین ۶ ماهگی تا ۵ سالگی به صورت هیپرتانسیون پورتال بروز

طحال از یافته‌های دیگر معاینه بود ولی اندازه کبد نرمال بود و در اندام‌ها ادم وجود نداشت.

در بررسی آزمایشگاهی قند، کلسیم، سدیم و کلر سرم طبیعی بود. آزمایش گازهای خونی اسیدوز متابولیک ($BE=-26.4$ ، $PCO_2=13.3$ ، $PH=7.01$) را نشان داد. همچنین اوره و کراتینین افزایش چشمگیری داشت ($Cr=6/1$ و $BUN=242$)، فسفر 13 و پتاسیم $5/8$ گزارش شد که هر دو افزایش داشت. فرمول و شمارش گلبولهای خونی تعداد گلبولهای سفید 20000 ، آنمی هیپوکروم با هموگلوبین $7/1$ و پلاکت طبیعی را نشان داد. سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) 79 بود ولی CRP منفی بود. همچنین زمان پروترومبین (PTT) 50 ثانیه و زمان ترومبین (PT) 15 ثانیه با فعالیت 72% بود. در آزمایش کامل ادرار تعداد 25 تا 30 لکوسیت و گلوکز خفیف (+) داشت. با اینحال کشت ادرار و کشت خون منفی بود.

در رادیوگرافی قفسه صدری ریه‌ها شفاف و فاقد ارتشاح و قلب گلوبولر بود (کاردیومگالی). در سونوگرافی شکم هر دو کلیه بزرگتر از حد طبیعی (کلیه چپ به ابعاد 93×32 میلی‌متر و کلیه راست 99×35 میلی‌متر) و کاملاً اکوژن، دارای کیست‌های متعدد کوچک بود. کبد دارای ابعاد نرمال و اکوی پارانشیمال غیریکنواخت (فیبروز کبدی) و فاقد توده فضاگیر بود. ابعاد و اکوی پارانشیمال کیسه صفرا، طحال و پانکراس طبیعی بودند. با توجه به علائم بالینی، اختلال شدید رشد، شواهد نارسائی پیشرفته کلیه و وجود کلیه‌های بزرگ و اکوژن همراه با کیست‌های کوچک متعدد، تشخیص بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال مغلوب (Autosomal recessive polycystic kidney disease) داده شد.

سونوگرافی کلیه از والدین انجام شد که طبیعی بود. بدلیل نارسایی پیشرفته کلیه، اورمی علامت‌دار (اختلال هوشیاری و تشنجهای مکرر) بیمار مورد دیالیز صفاقی حاد قرار گرفت. پس از شروع دیالیز صفاقی تشنجهای کنترل و اختلال هوشیاری برطرف گردید و تغذیه خوراکی نیز شروع شد.

بیمار 48 ساعت پس از شروع دیالیز صفاقی دچار هماتمز شدید شد که در آزمایشات انجام شده همزمان، افت پلاکت (59000) جلب توجه می‌کرد. در اینحال

می‌کند. در شکل تیپیک بیماری همواره ارتباط معکوس بین شدت ابتلای کلیوی و کبدی وجود دارد [۳، ۴].

این بیماری در اثر جهش در جایگاه ژنی موجود در بازوی کوتاه کروموزوم $6(p21)$ به ارث می‌رسد [۱، ۲، ۵] و میزان وقوع آن 1 در 6000 تا 1 در 55000 تولد زنده گزارش شده است [۴].

شرح حال بیمار

بیمار شیرخوار دختر 23 ماهه ای با وزن $7/5$ کیلوگرم است که به علت دیسترس تنفسی شدید، تنفس‌های اسیدوتیک و تشنجات تونیک کلونیک ژنرالیزه همراه با کاهش سطح هوشیاری در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شد. سابقه زایمانی شیرخوار نکته غیرطبیعی نداشت.

بیمار تنها فرزند خانواده اهل افغانستان بود. مادر 23 ساله و پدر 27 ساله بود. سابقه سنگ سیستم ادراری در عمه بیمار وجود داشت ولی سابقه نارسائی کلیه، دیالیز و یا پیوند در فامیل نزدیک ذکر نمی‌شد.

تغذیه بیمار تا 3 ماهگی با شیر مادر و پس از آن با شیرخشک بود، از 6 ماهگی تغذیه کمکی نیز می‌گرفت. واکسیناسیون تا زمان مراجعه کامل بود. از لحاظ تکاملی تأخیر داشت، به سختی می‌ایستاد و هنوز قادر به راه رفتن نبود. مادر شیرخوار سابقه بیماری خاصی را در دوران حاملگی نداشت.

بیمار سابقه دو نوبت بستری شدن در بیمارستان در سن 19 ماهگی و 22 ماهگی داشت که نوبت اول به علت تشنج و خونریزی گوارشی و نوبت دوم نیز به علت تشنج، خونریزی گوارشی و فشار خون بالا بوده است. در هر دو مورد پس از بررسی‌های اولیه تشخیص نارسائی مزمن کلیه (با علت نامشخص) داده شده بود.

در معاینات اولیه بیمار دیسترس تنفسی شدید همراه با تنفس تند ($RR=44$) و اسیدوتیک داشت ولی سمع ریه‌ها طبیعی بود. به تحریکات دردناک بسختی جواب می‌داد. تعداد ضربان قلب 136 در دقیقه و فشارخون $120/60$ بود. بیمار در بدو بستری شدن اولیگوریک نبود و حجم ادرار در طی 12 ساعت اول بستری شدن یک میلی‌لیتر به ازاء هرکیلوگرم وزن بدن در ساعت بود. اتساع شکم و قابل لمس بودن کلیه‌ها و

درجات متغیری از اختلال عملکرد کلیه و هیپرتانسیون می شود و متناسب با شدت درگیری ممکن است کلیه‌ها شدیداً افزایش سایز پیدا کنند [۱، ۲، ۳]. شکل پری‌ناتال با درگیری شدید کلیه و اکتازی ۹۰٪ توبول‌ها همراه است و منجر به نارسائی پیشرفته کلیوی می‌شود ولی در نوع جوانان کمترین میزان ابتلای کلیوی و تنها اکتازی ۱۰٪ توبول‌ها دیده می‌شود و درجات اندکی از نارسائی کلیه وجود دارد [۲].

درگیری شدید کلیه در نوع پری‌ناتال می‌تواند منجر به کاهش تولید ادرار، اولیگوهایدرآمیوس و سندرم پوتر شود که با هیپوپلازی ریه و قفسه صدری کوچک در نهایت منجر به بروز پنوموتوراکس و مرگ در اثر مشکلات شدید تنفسی پس از تولد می‌شود [۲، ۶].

درگیری کبد به صورت فیبروز کونژنیتال کبد (CHF) تقریباً همواره وجود دارد [۲، ۳، ۴] و در ۴۴٪ بیماران در زمان تشخیص شواهد ابتلای کبد دیده می‌شود. در سیر بیماری ۷۵٪ بیماران علائم بالینی ابتلای کبدی را پیدا می‌کنند [۱، ۲] ولی در تمام موارد ابتلای کبد، تست‌های عملکرد کبدی طبیعی هستند.

فیبروز کونژنیتال کبد در این بیماران منجر به بروز هیپرتانسیون پورت با مکانیسم ناشناخته می‌شود [۲]. تظاهر بالینی اصلی هیپرتانسیون پورت، خونریزی از واریس مری و بروز آنمی و ترومبوسیتوپنی به علت هیپراسپلینسم است [۲، ۳، ۷]. یکی از عوارض کبدی در این بیماران کلانژیت صعودی است که تمایل به عود دارد و ممکن است به آبسه کبدی، سپتی‌سمی و مرگ منجر شود. مواردی از کلانژیوکارسینوما نیز گزارش شده است. درمان این بیماران علامتی و درمان عوارض بیماری شامل کنترل فشارخون سیستمیک و درمان علامتی نارسائی مزمن کلیه و استفاده از روش‌های جایگزین کلیه شامل دیالیز و پیوند کلیه در بیماران با نارسائی پیشرفته کلیوی می‌باشد [۲، ۶].

پیش‌آگهی بیماری بستگی به شدت درگیری کلیه دارد. نوزادان متولد شده با درگیری شدید کلیوی، اکثراً به علت مشکلات حاد تنفسی ناشی از هیپوپلازی ریه، در دوره نوزادی فوت می‌شوند [۲، ۶]. بیماران که درگیری کلیوی با شدت کمتری دارند و دوره نوزادی را پشت سر می‌گذارند ممکن است دچار نارسائی پیشرفته کلیوی شوند. سن بروز نارسائی کلیه متغیر است. در یک

PT و PTT بیمار نرمال بود. پس از اقدامات اولیه جهت کنترل خونریزی شامل تجویز پلاکت و تزریق خون با توجه به اینکه بنظر می‌رسید منشاء خونریزی از واریس مری (به علت بروز هیپرتانسیون پورتال در زمینه فیبروز کبدی) باشد، از وفاگوگاسترودنودنوسکوپمی انجام شد که واریس مری درجه ۲ را در یک سوم تحتانی مری و معده نشان داد. پس از اسکروتراپی خونریزی گوارشی کنترل شد و ۱۲ روز پس از بستری شدن، بیمار با دستورات داروئی مرخص شد.

با توجه به درگیری پیشرفته کلیوی (ESRD) بیمار کاندیدای دیالیز صفاقی مزمن بود که پس از ۵۰ روز کاتتر دیالیز پری‌تونئال مداوم (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) (CAPD) گذاشته شد و پس از آن تحت دیالیز صفاقی مزمن در منزل به صورت انجام سه سیکل ۴ ساعته در طی روز و یک سیکل ۱۲ ساعته در طی شب قرار گرفت و تا زمان گزارش نیز برنامه CAPD ادامه دارد.

بحث

بیماری پلی‌کیستیک کلیه فرم اتوزومال مغلوب، شایعترین بیماری کیستیک ارثی کلیه است که در دوران شیرخوارگی و طفولیت بروز می‌کند [۴]. طیف کلینیکی بیماری بسیار متغیر است و از مرگ در دوران پری‌ناتال تا شکل‌های خفیف را که ممکن است تا دوران بلوغ تشخیص داده نشود شامل می‌شود [۲، ۴].

مطالعات linkage نشان‌دهنده وجود جایگاه ژنی در کروموزوم 6 است (PKHD1) [۱، ۲، ۴]. این ژن به میزان بالا در کلیه جنین و به میزان کمتر در کبد ارائه می‌شود [۴]. مشخصه بیماری بروز تغییرات پاتولوژیک در کلیه و کبد است. در کلیه هیپوپلازی مجاری جمع کننده ادرار همراه با تغییر در عملکرد توبولر از وضعیت جاذب به وضعیت ترشحی اتفاق می‌افتد. مایع ترشح شده توسط سلول‌های فوق غنی از فاکتور رشد اپی‌تلیال (EGF) است و این فاکتور باعث تشدید پرولیفراسیون سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. ترکیب هیپوپلازی سلول‌های اپی‌تلیال و ترشح مایع بدون لومن توبولر منجر به اکتازی قابل توجه مجاری می‌گردد [۴].

بسته به شدت بیماری ۱۰ تا ۹۰ درصد مجاری جمع‌کننده درگیر می‌شوند [۲، ۴] که این امر منجر به بروز

موارد با درگیری خفیف کلیوی است یا نه؟ در یک مطالعه در ۱۴ بیمار پیوند شده که به طور متوسط ۱۴/۵ سال پیگیری شدند، ۵ مورد فوت گزارش شده که ۴ مورد مربوط به عوارض ناشی از فیبروز کونژنییتال کبد شامل نارسائی کبد پس از پیوند و یا سپتی سمی در زمینه اتساع مجاری صفراوی بود. عوارض نارسائی کبد در ۷۹٪ بیماران پیوندی ظاهر شده و ۸۰٪ موارد مرگ و میر پس از پیوند ناشی از عوارض کبدی بود [۳].

سیاسگزاری

از آقای دکتر علمداران، آقای دکتر کیانی فر و شرکت سرم سازی ثامن بویژه بخش مدیریت دیالیز صفاقی (آقای جاودانی و همکاران) که در تشخیص و درمان این بیمار همکاری نمودند تشکر و قدردانی می شود.

مطالعه روی بیمارانی که در دوره شیرخوارگی علامت‌دار شدند ۱۱٪ در ۲ سالگی، ۳۶٪ در ۵ سالگی و ۹۰٪ در ۲۰ سالگی دچار نارسائی پیشرفته کلیه شدند [۲]. بیمار ما نیز در ۱۹ ماهگی اولین علائم نارسائی کلیه را نشان داد. همچنین میزان بقای این بیماران در گروهی که دوره شیرخوارگی را پشت سر گذارده‌اند تا ۹ سالگی ۸۲٪ و تا ۱۵ سالگی ۷۹٪ گزارش شده است [۶]. با بهبود روش های درمان طبی نارسائی کلیه، امید است که میزان بقا در بیماران افزایش یابد.

پیامد دراز مدت بیماران با فیبروز کونژنییتال کبدی بدرستی تعیین نشده است. گرچه هیپرتانسیون پورتال در این بیماران شایع است اما خونریزی از واریس مری در موارد کمی اتفاق می افتد.

پیوند کلیه در بیماران مبتلا به نارسائی پیشرفته کلیه باعث بهبود پیش آگهی شده است اما مشخص نیست که آیا سیر CHF در بیماران پیوند شده مشابه

Autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report

M Naseri* MD, Assistant Prof of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences

* Correspondence author,
Address: Dr Sheikh Hospital,
Taabodi st, Mashhad, I.R.Iran
E-mail: sheikh-hos@mums.ac.ir

Abstract

Background: Autosomal recessive polycystic kidney disease is characterized by renal collecting duct cysts, congenital hepatic fibrosis (biliary dysgenesis) and autosomal recessive pattern of inheritance.

The disease usually manifests in infancy, and has a high mortality rate in the first year of life.

Kidney involvement is always present and manifests as variable degrees of non-obstructive collecting duct ectasia, usually in bilateral and symmetrical fashion and interstitial fibrosis.

Patients almost always have also hepatic involvement as congenital hepatic fibrosis (periportal fibrosis with anomaly and dilatation in intrahepatic biliary ducts) that can cause portal hypertension with esophageal varices, bleeding and hypersplenism.

The relative degrees of kidney and liver involvement tend to be inverse: Children with severe renal disease usually have milder hepatic disease and vice versa.

Case report: This paper presents a 23-month old female with progressive renal failure and hepatic involvement (portal hypertension, esophageal varices bleeding and hypersplenism), which has been reported rarely.

Key Words: Polycystic kidney disease, Autosomal recessive, Renal failure, Hepatic involvement, Biliary dysgenesis

REFERENCES

1. Nicolau C, Torra R, Badenas C, et al. Sonographic pattern of recessive polycystic kidney disease in young adult. Differences from the dominant form. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(9):1373-8.
2. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal Recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000, 20(3):837-55.
3. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp HL, et al. Morbidity from congenital hepatic fibrosis after renal transplantation for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Transplant*. 2002; 2(4): 360-5.
4. Young BY, Veson E, Perlmutter S, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *E Medicine*, 2004. available at: <http://www.emedicine.com/radio/topic69.htm>.
5. Dimitrakov JD, Dimitrakov DI. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Clinical and genetic profile. *Folia Med (polvdiv)*. 2003; 45(1):5-7.
6. Watkins SI, Avner ED. Renal hyperplasia and cystic disease. In: Malcom A, Holliday T, Barratt M. *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 1999, pp 472-9.
7. Kosztolanyi S, Gasztonyi B, Vincze A, et al. Investigation of the gene locus in autosomal polycystic kidney disease in 21 year old female patient with congenital hepatic fibrosis and polycystic liver. *Orv Hetil*. 2002; 143(46):2593-6.