

گزارش یک مورد نارسایی حاد کلیه به دنبال مصرف کاپتوپریل در یک کودک مبتلا به سندرم بارتر

دکتر سید ابوالحسن سید زاده^۱، دکتر حسین عماد ممتاز^۲، دکتر مجید ملکی^۳

تاریخ دریافت 85/11/24، تاریخ پذیرش 86/4/13

چکیده

سندرم بارتر، یک بیماری توبولر کلیوی است که با آلكالوز متابولیک، هیپوکالمی و توبولوپاتی همراه از دست رفتن نمک مشخص می‌گردد و در نوزادی یا اوایل شیرخوارگی تظاهر می‌کند. عدم وزن گیری یکی از مهمترین یافته‌ها در سندرم بارتر نوزادی است. مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین یکی از روش‌های درمانی بهبود رشد در این بیماران است که بالقوه ممکن است با عوارضی مانند افت فشار خون و اختلال عملکرد کلیه همراه باشد. در این مقاله یک کودک ۱۶ ماهه مورد شناخته شده سندرم بارتر نوزادی با نارسایی خفیف عملکرد کلیوی گزارش می‌شود که به دنبال تجویز کاپتوپریل جهت بهبود رشد، دچار تشدید علائم بالینی و آزمایشگاهی نارسایی کلیه گردید که پس از قطع دارو به طور قابل توجه بهبود یافت. در بیماران مبتلا به سندرم بارتر که دچار اختلال عملکرد کلیوی زمینه‌ای می‌باشند، از داروهای مهار کننده آنزیم آنژیوتانسین، باید با احتیاط و دوز پایین استفاده نمود.

کلیدواژه‌ها: سندرم بارتر، عدم وزن گیری، نارسایی کلیه، کاپتوپریل، هورمون رشد

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره اول، ص ۸۶-۸۹، بهار ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش کودکان، تلفن: ۰۹۱۸۱۳۱۲۵۲۹

E-mail: aseyzadeh 2001@yahoo.com

مقدمه

سندرم بارتر یکی از اختلالات توبولر تنظیم الکترولیتی است. نقص کانال‌های کلر، سدیم و پتاسیم باعث از دست رفتن املاح، همراه پلی‌اورمی، پلی‌دیپسی، استفراغ و دوره‌های کم آبی و در نهایت منجر به عدم وزن گیری می‌گردد که همراه علائم آزمایشگاهی آلكالوز متابولیک و هیپوکالمی است (۱). علی‌رغم بالا بودن سطح رنین آنژیوتانسین^۲، نوراپینفرین و اندوتلین، فشار خون این بیماران طبیعی است که احتمالاً به علت عدم پاسخ عروق به این تنگ کننده‌های عروقی است (۲). عدم وزن گیری یکی از علائم برجسته و ثابت در سندرم بارتر است (۱). برخی نویسندگان توصیه به مصرف داروی مهار کننده آنزیم

مبدل آنژیوتانسین جهت بهبود رشد در این بیماران دارند (۳). هر چند استفاده از این داروها می‌تواند با خطرات بالقوه‌ای مانند افت فشار خون و اختلال عملکرد کلیه همراه باشد ولی تجربیات بالینی در بیماران مبتلا به سندرم بارتر نشان می‌دهد که استفاده از مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین مانند کاپتوپریل به همراه مهار کننده‌های پروستاگلاندین، نه تنها نیاز به دریافت مایعات داخل وریدی را کاهش داده اند، بلکه در بهبود وزن گیری نیز موثر بوده اند (۴). این مقاله گزارش یک مورد سندرم بارتر است که به دنبال مصرف کاپتوپریل دچار افت عملکرد کلیه گردید که پس از قطع دارو بهبودی قابل توجه در عملکرد کلیه حاصل شد.

^۱ دانشیار نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان

^۳ استادیار نفرولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

گزارش مورد

بیمار دختری ۱۶ ماهه، حاصل زایمان سزارین به علت پلی هیدرامنیوس و پارگی غشای اطراف جنین در هفته ۳۴ حاملگی، با وزن ۲۱۰۰ گرم می‌باشد. به جز زردی نوزادی، تا سن ۲ ماهگی که به علت استفراغ، اسهال، نارسایی تنفسی و کم آبی در بیمارستان بستری گردید مشکل خاصی نداشت.

یافته‌های آزمایشگاهی در زمان بستری نشان دهنده: هیپوکالمی (۲ میلی اکیوالان/لیتر)، آلکالوز متابولیک:

هیپرکلسیوری (نسبت کلسیم/کراتینین ادرار راندم معادل ۰/۹) ($PH=7/59$, $HCO_3=27$ mmol/lit, $PCO_2=28/8$ mmHg)

هیپوکلرمی (۹۱ میلی گرم/دسی لیتر) و کلر بالای ادرار (۸۳ میلی اکیوالان/لیتر) بود. کراتینین بیمار در محدوده طبیعی قرار داشت.

این بیمار با تشخیص سندرم بارتر تحت درمان ملح کلرید پتاسیم (۱ گرم روزانه) و ایوپروفن (۳۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن روزانه) قرار گرفت و به علت عدم افزایش سطح پتاسیم سرم اسپرونولاکتون (۲/۵ میلیگرم بازای کیلوگرم وزن بدن روزانه) نیز اضافه شد. بیمار قبل از شروع درمان دچار پلی اوری بود (حجم ادرار بیشتر از ۲۰۰۰ میلی لیتر به ازای ۱/۷۳ مترمربع بدن) که با شروع درمان به محدوده طبیعی کاهش یافت.

بیمار چندین بار به علت دوره‌های استفراغ، اسهال، آلکالوز متابولیک و هیپوکالمی در بیمارستان بستری شد. در ۱۶ ماهگی به علت عدم وزن‌گیری مناسب جهت بیمار کاپتوپریل شروع شد. ۲ روز بعد بیمار با شکایت نفس تنگی و سیانوز بستری شد.

معاینه قلب و ریه طبیعی بود، کشیدگی عضلات بین دنده‌ای وجود نداشت، معاینه شکم طبیعی بود. علائم حیاتی وی در آن هنگام عبارت بود از: فشار خون = ۷۰/۵۵ میلی‌متر جیوه، تعداد تنفس = ۲۸ در دقیقه، تعداد نبض = ۱۲۰ در دقیقه، درجه حرارت = ۳۷ درجه سانتی گراد بود.

یافته‌های آزمایشگاهی عبارت بود از: اوره سرم = ۱۴۱ میلی گرم/دسی لیتر، کراتینین سرم = ۴/۳ میلی گرم/دسی لیتر، سدیم سرم = ۱۳۴ میلی - اکی والان/لیتر، پتاسیم = ۳/۳ میلی اکی والان/لیتر، کلسیم سرم = ۷/۸ میلی گرم/دسی لیتر، هموگلوبین = ۹/۸ گرم/دسی لیتر، سلول سفید خون = ۱۲۷۰۰ در میلی مترمکعب، گاز خون وریدی: ($PCO_2=33/8$ $HCO_3=18/7$), $PH=7/36$). همچنین حجم ادرار بیمار کاهش یافته بود (کمتر از ۰/۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم در ساعت).

سونوگرافی کلیه‌ها نشان دهنده اندازه طبیعی کلیه‌ها همراه افزایش اکوژنیسیته و کاهش تمایز کورتیکومدولاری بود.

علی‌رغم درمان با مایعات، در روز دوم کراتینین به ۴/۲ میلی گرم/دسی لیتر افزایش یافت لذا کاپتوپریل قطع گردید. پس از

آن میزان کراتینین به تدریج کاهش یافت و در روز نهم به ۱/۳ میلی گرم/دسی لیتر کاهش یافت. (کراتینین پیش از مراجعه = ۰/۹ میلی گرم/دسی لیتر) سپس بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد.

بحث

در این بیمار، علی‌رغم وجود شواهدی از کاهش عملکرد کلیه قبل از تجویز کاپتوپریل، سطح کراتینین سرم در سطح بالاتر از طبیعی ثابت بود و علائم بالینی نارسایی کلیه وجود نداشت.

برخی محققان شیوع نارسایی کلیه را در سندرم بارتر تا ۲۵٪ ذکر کرده‌اند (۳) اما در یک بررسی ۲۸ موردی از بیماران بزرگسال تنها یک مورد نارسایی کلیه که منجر به پیوند کلیه گردید گزارش شد (۵).

Shalev چندین مکاتیسیم دخیل در نارسایی کلیه این بیماران را ذکر کرده است که عبارتند از: هیپوکالمی مزمن، دوره‌های کم آبی و مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) (۶). بعلاوه بالا بودن مداوم سطح آنژیوتانسین ۲، باعث نفرت بینابینی و صدمه کلیه در این بیماران می‌گردد (۲).

Sardani یک مورد همراهی نفروپاتی c1q و سندرم بارتر آ تیپیکال را گزارش کرده که با پروتینوری همراه بوده است (۷). Maekawa در گزارش خود، علت نارسایی کلیه در یک فرد بالغ با سندرم بارتر را عوارض هیپوکالمی مزمن و مصرف فورسماید ذکر می‌کند (۸). نارسایی مزمن کلیه و کری حسی عصبی در بیماران هیپوکالمیک همراه توبولوپاتی اتلاف نمک گزارش گردیده (۹) که به عنوان سندرم بارتر تیپ ۴ شناخته شده است. عدم وزن‌گیری یک یافته شایع در سندرم بارتر است به طوری که Madrigal در یک بررسی روی ۲۰ مورد متوجه این مشکل در همگی آنان گردید (۱). Najidi این میزان را ۸۵٪ ذکر می‌کند (۱۰).

دلایل مختلفی جهت این عارضه مطرح گردیده که شامل اثر مهار کننده‌های پروستاگلاندینی بر IGF2 و کاهش سطح GH و IGF1 به علت هیپوکالمی (۱۱) و همراهی کمبود ایزوله هورمون رشد با این سندرم می‌باشد (۱۲). اغلب این بیماران مبتلا به کاهش رشد، به مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندینی از قبیل ایندومتاسین، مکمل پتاسیم و تغذیه مناسب پاسخ می‌دهند (۱۳، ۱). چندین گزارش از اثرات مفید مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین در افزایش رشد و تصحیح هیپوکالمی وجود دارد (۱۶-۱۴، ۳). از طرف دیگر بعضی گزارش‌ها مصرف این دارو را به علت عدم اطلاع کافی از اثر آن در کودکان مجاز نمی‌دانند (۱۷). شواهدی از اثرات مضر مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین از قبیل هیپوتانسین شدید،

گردید که با قطع دارو به میزان اولیه بازگشت. به نظر می‌رسد این عارضه ناشی از اثر اتساع عروق وایران گلومرولی و کاهش فیلتراسیون گلومرولی در نتیجه اثرات کاپتوپریل در این بیمار بوده است.

اگرچه گزارشاتی از افزایش کراتینین بعد از شروع کاپتوپریل در سندرم بارتر وجود دارد اما این بیماران معمولاً علی‌رغم افزایش میزان دارو، علایم نارسایی کلیه و کاهش حجم ادرار که منجر به قطع دارو گردد را نشان نمی‌دهند (۱۶،۳). به نظر می‌رسد در بیمار ما دوز نسبتاً بالای کاپتوپریل، یکی از عوامل موثر در تشدید نارسایی کلیوی بیمار بوده است.

به عنوان نتیجه، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین می‌توانند باعث تشدید نارسایی کلیوی در سندرم بارتر گردند و باید در بیمارانی که حتی درجات خفیفی از کاهش عملکرد کلیه دارند، با احتیاط و با دوز پایین شروع گردد. هر چند که افزایش جریان پلاسمای کلیوی و ثابت ماندن میزان پالایش گلومرولی نیز به‌عنوان اثرات کاپتوپریل در بیماران مبتلا به سندرم بارتر ذکر شده است (۲۰).

کاهش برون ده ادراری و کاهش عملکرد کلیوی در گروهی از بیماران گزارش گردیده است (۳). اصولاً مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین مانع اثرات انقباضی آنژیوتانسین ۲ روی عروق می‌گردند اما اثرات همودینامیک آن براساس وضعیت فیزیولوژیک و پاتولوژیک کلیه متغیر است (۱۸).

در سندرم بارتر از دست رفتن مداوم املاح و هیپوولمی باعث تحریک مکانیسم‌های خود تنظیمی عمدتاً از طریق اثر آنژیوتانسین ۲ روی آرتریول‌های وایران گلومرول‌ها جهت حفظ فیلتراسیون گلومرولی می‌گردد که در زمان نقص زمینه‌ای عملکرد کلیوی بارزتر است. لذا مهار محور رنین آنژیوتانسین از طریق داروهای مثل کاپتوپریل باعث اختلال در مکانیسم‌های خود تنظیمی کلیه می‌گردد و منجر به پسرفت عملکرد کلیه در موارد کاهش حجم خارج سلولی (سندرم بارتر) یا کاهش پرفیوژن کلیه (تنگی دو طرفه شریان کلیه) می‌گردد (۱۹،۱۸).

جهت این بیمار که تحت درمان با ایبوپروفن، ملخ پتاسیم و اسپرونولاکتون بود به علت عدم رشد کافی کاپتوپریل با دوز (۲/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) شروع شد که پس از دو روز بیمار دچار تشدید علایم آزمایشگاهی و بالینی نارسایی کلیه

References:

1. Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay Woodford. Bartter syndrome in Costa Rica; a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol J* 1997; 11: 296-301.
2. Rodriguez-Soriano J. Tubular disorder of electrolyte regulation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Editors. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004. P. 729-36.
3. Wong W, Hulton SA, Taylor CM, Raafat F, Lote CJ, Lindop G. A case of neonatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol J* 1996; 10: 414-8.
4. Zaffanello M, Taranta A, Palma A, Bettinelli A, Marsgelia GL, Emma F. Type 4 Bartter Syndrome; Report of two new cases. *Pediatr Nephrol J* 2006; 21: 766-70.
5. Rudin A. Bartter syndrome: a review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1998; 224: 165-71.
6. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatr J* 2003; 112: 628-33.
7. Sandani Y, Qin K, Haas M, Aronson AJ, Rosenfield RL. Bartter syndrom complicated by immune complex nephropathy, case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 913-8.
8. Maekawa K, Fujimoto, Shiiki H, Kanauchi M, Takayanagi T. A case of Bartter syndrome with chronic renal failure due to chronic interstitial nephritis. *Nippon Jinzo-Gakkai Shi* 1998; 40: 309-14.
9. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallman R, Pasel K, et al. Hypokalemic salt loosing tubulopathy with chronic renal Failure and sensorineural deafness. *J Pediatr* 2001; 108(1): E5.
10. Abdel-al YK, Badawi MH, Yaeesh SA, Habib YQ, al-Khuffash FA, al-Ghanim MM, et al. Bartter syndrome in Arabic children: review of 13 cases. *J Pediatr Int* 41; 1999: 299-333.

11. Flyvbjerg A, Dourp I, Everts ME, Orskov H. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating level of Growth hormone and insulin like growth factor I. *J Metabol* 1991; 40: 769-75.
12. Ruvalcaba RH, Martinez FE. Case report: familial growth hormone deficiency associated with Bartter syndrome. *Am J Med Sci* 1992; 303: 411-4.
13. Dillon MJ, Shah V, Mitchel MD. Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. Results of long-term indomethacin therapy. *QJ Med* 1979; 48: 429-46.
14. Jest P, Pedersen KE, Klittgard NA, Thomsen N, Kjaer K, Simonsen E. Angiotensin- converting enzyme inhibition as a therapeutic principle in Bartter's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 303-5.
15. Scherling B, Verder H, Nielsen MD, Christensen P, Giese J. Captopril treatment in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 24: 123-5.
16. Hene RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, Vander Stolpe A, Verhoef GE, Boer P. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 200-5.
17. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes; the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 315-27.
18. Manson NA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *DICP* 1990; 24: 496-505.
19. Piryova B, Ikononov O, Stoynev A, Natcheff N. Renin-angiotensin system and renal excretory function under conditions of hypovolemia and limited sodium intake. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1986; 12: 21-6.
20. Colamussi P. Bartter's syndrome and captopril scintigraphy: a case report. *Ann Nuc Med* 2003; 17: 149-52.