

پیوند کلیه بدون دیالیز قبلی در یک بیمار مبتلا به سندرم باردت بیدل

دکتر عفت رازقی^(۱)، دکتر پیمان‌ه حیدریان^(۲)، دکتر محبوب لسان پزشکی^(۳)، دکتر غلامرضا پورمند^(۴)

چکیده

مقدمه: سندرم باردت بیدل (Bardet- BiedL syndrome) یک بیماری نادر اتوزومال مغلوب است. یافته‌های بالینی اصلی این سندرم رتینیت پیگمانته (Retinitis pigmentosa)، هیپوگنادیسم (Hypogonadism) با علل مختلف، پلی‌داکتیلی (Polydactyly)، چاقی (Obesity)، اختلال یادگیری (Learning difficulties) و بیماری کلیوی (Renal defects) است. بیمار مورد نظر خانم ۳۸ ساله‌ای با سندرم باردت بیدل است. این سندرم در دوران نوجوانی این بیمار براساس وجود رتینیت پیگمانته، پلی‌داکتیلی، هیپوگنادیسم، چاقی و اختلال یادگیری تشخیص داده شده بود. سه سال قبل بیمار با فشارخون بالا و نارسایی کلیه مراجعه می‌کند. در بررسی‌های رادیولوژیک کلیه‌ها بزرگ و حاوی کیست‌های متعدد و منتشر در قشر و مدولا بودند. طی این مدت بیمار تحت درمان نگه‌دارنده بود و یک سال قبل به این مرکز جهت پیوند کلیه ارجاع داده شد. بیمار تحت پیوند کلیه بدون دیالیز قبلی (Preemptive renal transplant) و رژیم ایمونوساپرسیو سه دارویی قرار گرفت. بعد از عمل بیمار دچار عوارض عفونت زخم و سندرم گیلن‌باره شد. نهایتاً بیمار مبتلا به سندرم باردت بیدل با نارسایی مزمن کلیه و ضایعات کیستیک با حال عمومی خوب و عملکرد طبیعی کلیه پیوندی مرخص شد.

واژگان کلیدی: سندرم باردت بیدل، پیوند کلیه، بیماری کیستیک کلیه

مقدمه

سندرم باردت بیدل یک بیماری اتوزومال مغلوب با بروز یک در صد تا یک در صد و شصت هزار است.^{۱، ۲} طیف وسیعی از تظاهرات بالینی در این سندرم دیده می‌شود.

تظاهرات بالینی اصلی این بیماری شامل درگیری شبکیه چشم به صورت رتینیت پیگمانته، چند انگشتی، هیپوگنادیسم، اختلال یادگیری، چاقی و بیماری کلیوی است.^{۱-۲} تظاهرات بالینی مینور در این سندرم شامل دیابت ملیتوس، فیبروز کبدی، اختلال تکلم، اختلال دندانی و تغییرات رفتاری است.^۱ تشخیص این سندرم براساس وجود حداقل چهار تظاهر بالینی اصلی مطرح می‌شود.^۳ در بیشتر موارد زمانی که کودکی با پلی‌داکتیلی متولد می‌شود به این سندرم شک می‌کنیم و با بروز رتینیت پیگمانته و چاقی تشخیص تأیید می‌شود. اختلال کلیوی در مطالعات مختلف در ۱۰۰-۹۰٪ این بیماران دیده شده است.^{۴-۵} اختلالات کلیه شامل ضایعات کیستیک، کاهش اندازه کلیه، باقی ماندن لوبولاسیون جنینی، ضایعات توبولوانترستیسیل، گلومرولونفریت، اختلال تغلیظ

(۱) گروه نفرولوژی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
(۲) گروه غدد و بیماری‌های درون‌ریز، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
(۳) گروه نفرولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
(۴) مرکز تحقیقات پیوند کلیه، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
نشانی مکاتبه: تهران، میدان حسن‌آباد، بیمارستان سینا، دکتر عفت رازقی

درک نورⁱⁱ بود. چشم‌ها به سمت داخل نمی‌آمد و چشم راست نیستاگموس پاندولر داشت. در معاینه، وضعیت قلبی و ریوی طبیعی بود. موهای زیر بغل به میزان اندک وجود داشت. پستان‌ها رشد نیافتهⁱⁱⁱ و شکم نرم و چاق بود و بررسی ارگانومگالی به علت چاقی بیمار قابل اعتماد نبود. در معاینه ژنیتالیا موهای زهار اندک بود^{iv} و ژنیتالیا خارجی بیمار کودکانه^v بود. در معاینه اندام‌ها چسبندگی انگشت پنجم و ششم پای چپ (پلی‌داکتیلی و سین‌داکتیلی) وجود داشت. وضعیت عصبی به جز موارد ذکر شده در بالا، معاینه سایر اعصاب کرانیال، معاینات حسی، حرکتی، مخچه‌ای، ایستادن و راه رفتن طبیعی بود. آزمایش‌های لازم انجام شد که در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- نتایج آزمایش‌های انجام شده قبل از انجام پیوند کلیه

نتیجه (حدود طبیعی)	آزمایش
۹۴ (۷۵-۱۱۵)	گلوکز (mg/dL)
۲۷۷ (۲۰-۴۰)	اوره (mg/dL)
۸/۹ (۰/۵-۱/۵)	کراتینین (mg/dL)
۱۱/۰ (۸/۱-۱۰/۴)	کلسیم (mg/dL)
۷/۰ (۲/۵-۵/۰)	فسفر (mg/dL)
۱۲۵ (۶۴-۳۰۶)	آلکالین فسفاتاز (U/L)
۱۳۰ (۱۳۶-۱۴۵)	سدیم (mmol/L)
۴/۶ (۳/۸-۵/۶)	پتاسیم (mmol/L)
۲۰۰ (<۳۰۲)	کلسترول (mg/dL)
۱۵۰ (<۲۱۷)	تری‌گلیسرید (mg/dL)
۶۲ (۱۵-۶۵)	هورمون پاراتیروئید (pg mL)
۸/۸ (۶/۱-۱۱/۸)	تیروکسین (mg/dL)
۰/۵ (۰/۸-۲/۰)	T3 (ng/mL)
۱/۴ (۰/۲-۵/۱)	TSH (mU/L)
۵/۰ (۰/۸-۲۶/۰)	LH (IU/L)
۳/۰ (۱/۴-۹/۶)	FSH (IU/L)

آزمایش‌ها مؤید مقادیر طبیعی قند خون ناشتا، هیپرکلسمی احتمالاً ناشی از مصرف ترکیبات کلسیم و ویتامین D، مقادیر پایین T₃ به علت سندرم یوتیروئید بیمار و

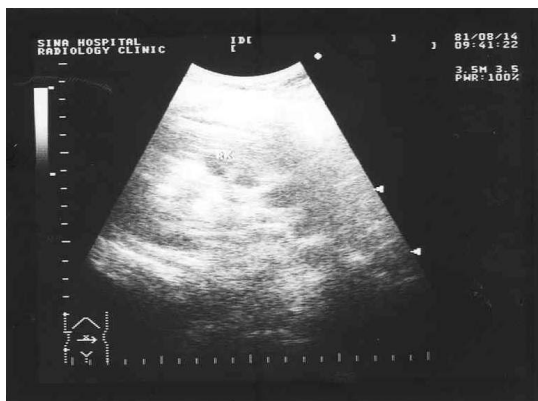
ادرار، فشار خون و نارسایی کلیه می‌باشند. شایع‌ترین علت مرگ این بیماران نارسایی کلیه است^{۲۱} و در ۵۰٪ بیماران تعیین‌کننده پیش‌آگهی نهایی نیز می‌باشد.^۵ در مرکز ما یک بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه و ضایعات کیستیک در زمینه سندرم باردت بیدل تحت عمل موفق پیوند کلیه بدون دیالیز قبلی قرار گرفت.

معرفی بیمار، شرح حال، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی

بیمار خانم ۳۸ ساله‌ای بود که در پی نارسایی مزمن کلیه، برای عمل پیوند کلیه به بیمارستان سینا ارجاع داده شده بود. بیمار از خردسالی کاهش دید داشته است که در ۱۵ سالگی کاهش دید تشدید شده و در مراجعه به چشم پزشکی تشخیص رتینیت پیگمانته مطرح شده و با توجه به سایر علایم همراه (پلی‌داکتیلی، سین‌داکتیلی، چاقی، هیپوگنادیسم و اختلال یادگیری) برای بیمار تشخیص سندرم باردت بیدل مطرح شده است و بیمار که تا آن زمان وضعیت تحصیلی ضعیفی داشته به علت کاهش شدید قدرت بینایی اقدام به ترک تحصیل می‌کند. بیمار سه سال قبل به دلیل سردرد به پزشک مراجعه می‌کند. در معاینه آن زمان بیمار فشارخون بالا داشته و در آزمایش‌های روتین انجام شده نیتروژن اوره خون ۱۸۰ mg/dL (حدود طبیعی: ۲۰-۱۰) و کراتینین ۳/۳ mg/dL (حدود طبیعی: ۰/۵-۱/۵ mg/dL) داشته است. در سونوگرافی انجام شده کلیه‌ها بزرگ و حاوی کیست‌های متعدد در سراسر قشر و مدولا بودند. بیمار بعد از حدود دو سال درمان نگه‌دارنده برای نارسایی مزمن کلیه به تدریج به مرحله انتهایی نارسایی کلیه^۱ با $GFR < 10 \text{ mL/min}$ رسید و یک سال قبل جهت انجام پیوند کلیه به این مرکز ارجاع شد. بیمار در هنگام مراجعه به جز حالت تهوع خفیف، علایم دیگری نداشت و تحت درمان دارویی خوراکی با انالپرل، دیلتیازم، کربنات کلسیم، ویتامین D، B کمپلکس، B6، اسیدفولیک و قرص آهن بود. در سابقه فامیلی بیمار نارسایی کلیه، فشار خون بالا یا بیماری مشابه شناخته شده‌ای وجود نداشت. در معاینه، بیمار فشار خون ۱۶۰/۹۰ میلی‌متر جیوه، تعداد تنفس ۱۸ در دقیقه، تعداد ضربان قلب ۸۵ در دقیقه و درجه حرارت دهانی ۳۷ درجه سانتیگراد داشت. نمایه توده بدنی بیمار (Body mass index, BMI)، ۳۶/۵ Kg/m² بود. در معاینه قدرت بینایی هر دو چشم در حد

ii- Light perception
iii- Tanner stage: B1
iv- Tanner stage: P2
v- Infantile female

i- End stage renal disease (ESRD)



راست

اشکال ۱ و ۲- سونوگرافی کلیه‌ها در بیمار مبتلا به سندرم باردت - بیدل بزرگی کلیه‌ها و کیست‌های فراوان در سراسر کورتکس و مدولا را نشان می‌دهد.

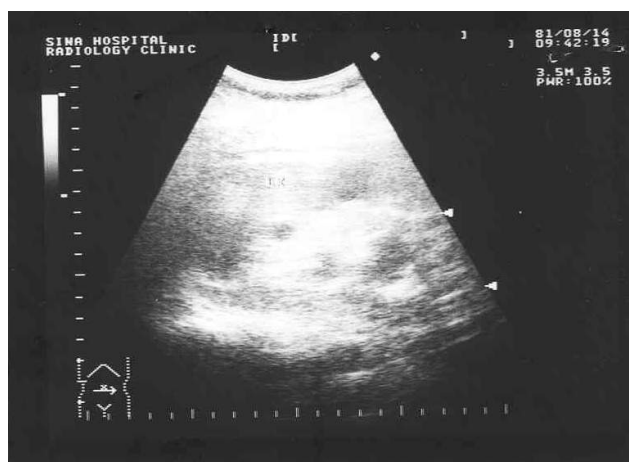
بحث

سندرم باردت بیدل یک بیماری اتوزومال مغلوب نادر با میزان بروز یک در صد تا یک در صد و شصت هزار است.^۱ حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد بیماران ممکن است تمام تظاهرات بالینی اصلی این سندرم را داشته باشند.^۲ چاقی در ۹۵-۹۰ درصد، اختلال مغزی در ۸۷-۸۰ درصد، رتینیت پیگمانته در ۹۳-۹۱ درصد، پلی‌داکتیلی در ۷۴-۷۰ درصد و هیپوگنادیسم در ۶۹-۶۵ درصد موارد گزارش شده است.^۲ بیمار مورد بررسی تمام تظاهرات بالینی اصلی سندرم را داشت.

سندرم باردت بیدل اغلب با سندرم - لورنس مون^۱ اشتباه می‌شود. افراد با سندرم لورنس مون تقریباً همیشه مشکلات نورولوژیک دارند ولی پلی‌داکتیلی به ندرت در آنها مشاهده می‌شود در حالی که در سندرم باردت بیدل پلی‌داکتیلی یک یافته مشخص است. سندرم لورنس - مون بسیار نادر است. به دلیل این شباهت، سندرم باردت بیدل اغلب به صورت سندرم لورنس - مون - باردت بیدل نام برده می‌شود.^۶

در یک مطالعه در ۶۹ درصد موارد مبتلایان به سندرم لورنس - مون و باردت - بیدل در اتوپسی، ضایعات قلبی - عروقی داشتند در حالی که بیماری بالینی قلبی در ۷ درصد موارد گزارش شده است؛^۲ لذا در بسیاری از بیماران با این سندرم ممکن است بیماری قلبی از نظر بالینی تشخیص داده

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک بود. برای بیمار سونوگرافی مجدد انجام شد که کلیه‌های بزرگ و حاوی کیست‌های فراوان در سراسر کورتکس و مدولا دیده شد (اشکال ۱ و ۲). سونوگرافی شکم از نظر وجود ضایعات کیستیک در سایر اندام‌ها طبیعی بود. اکوکاردیوگرافی و کولونوسکوپی نیز طبیعی بود. فشار خون بیمار کنترل شد و با توجه به نداشتن اندیکاسیون دیالیز اورژانس (شرایطی نظیر هیپرکالمی شدید یا اسیدوز شدید) و از طرفی داشتن دو معیار فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۱۰ mL/min و بیماری غیر قابل برگشت کلیه بیمار تحت عمل پیوند کلیه بدون دیالیز قبلی و با رژیم ایمونوساپرسیو سه دارویی قرار گرفت. بعد از پیوند، طی ۲ روز کراتینین بیمار به ۱ mg/dL رسید. بعد از عمل بیمار دچار عفونت زخم عمل و ۳ روز بعد از عمل دچار ضعف پیشرونده اندام‌های تحتانی شد. در معاینه عصبی قدرت عضلانی اندام‌های تحتانی در پروگزیمال و دیستال کاهش یافته و در حد ۳/۵ بود و رفلکس‌های وتری، حس عمقی و ارتعاش از بین رفته بود. برای بیمار EMG/NCV انجام شد و تشخیص پلی‌نوروپاتی حاد شدید دمیلینیتیو اندام‌های تحتانی مطرح شد. برای تشخیص قطعی انجام LP پیشنهاد شد که به سبب عدم رضایت بیمار، انجام نشد. در نهایت بیمار با حال عمومی خوب و عملکرد طبیعی کلیه پیوندی مرخص شد. همچنین بیمار به علت هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک درمان جایگزینی هورمونی دریافت کرد.



چپ

نمونه‌برداری جهت تشخیص قطعی انجام نشد. به هر حال زمانی که این بیماران به مرحله انتهایی نارسایی کلیه می‌رسند نیاز به درمان جایگزینی دارند. در سال‌های اخیر نتایج خوبی از پیوند کلیه در این بیماران گزارش شده است.^۲ با توجه به این که اختلال یادگیری بیمار در حدی نبود که در پذیرش^۱ بیمار اختلالی ایجاد کند، در مرکز ما این بیمار بدون دیالیز قبلی پیوند کلیه شد.

تظاهرات نورولوژیک بعد از پیوند براساس یافته‌های بالینی و EMG-NCV با وجود عدم تأیید قطعی با LP سندرم گیلن‌باره را مطرح می‌کند. در دو سوم بیماران مبتلا به سندرم گیلن‌باره یک حادثه زمینه‌ساز مشاهده می‌شود که اکثراً عفونت دستگاه تنفسی فوقانی یا عفونت‌های دستگاه گوارشی، جراحی یا واکسیناسیون در ۴-۱ هفته قبلی است. همچنین موارد متعددی در میزبان‌های با نقص ایمنی شامل لنفوم هوچکین یا در نقص ایمنی دارویی در بیماران دریافت کننده پیوند عضو یا مغز استخوان گزارش شده است.^۸ در بیمار ما عمل جراحی و نقص ایمنی دارویی دو علت زمینه‌ساز احتمالی است.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه درگیری کلیه در سندرم باردت بیدل شایع است و حتی ممکن است درگیری کلیه تظاهر بالینی بارزی نداشته باشد، توصیه می‌شود تمام بیماران مبتلا به این سندرم با یا بدون علائم کلیوی به طور روتین از نظر اختلال کلیه بررسی شوند و در صورت بروز نارسایی پیشرفته کلیه می‌توان درمان جایگزینی پیوند کلیه را برای آنها انجام داد.

نشود. ضایعات مادرزادی شامل نقص دیواره دهلیزی بطنی و تترالوژی فالوت در این بیماران گزارش شده است.^۲ بیمار ما از نظر بالینی مشکل قلبی نداشت و اکوکاردیوگرافی بیمار نیز طبیعی بود.

درگیری کلیه با شیوع افزایش یافته در این بیماران گزارش شده است. در ۹۰ درصد بیماران کلیه‌ها به درجاتی درگیری دارند. بررسی‌های رادیولوژیک اختلالاتی شامل برآمدگی و صاف شدن کالیس‌ها، کیست‌های مدولا، کیست‌های مرتبط با کالیس‌ها، کاهش اندازه کلیه و کاهش در پارانشیم کلیه را گزارش کرده‌اند. ضایعات توبولوانترستیسیل کلیه یک یافته شایع است؛ بنابراین اختلال تغلیظ به طور شایع در این بیماران دیده می‌شود. در ۱۵ تا ۵۰ درصد کودکان مبتلا درجاتی از نارسایی کلیه دیده می‌شود اگر چه فقط موارد اندکی نیاز به درمان جایگزینی پیدا می‌کنند.^۲ بیمار ما سه سال قبل کراتینین ۳ mg/dL داشته و در همان حال کلیه‌ها بزرگ و حاوی کیست‌های متعددی در سراسر کورتکس و مدولا بود. اگرچه بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه نیز ممکن است کیست‌های اکتسابی داشته باشند، اندازه کلیه‌ها معمولاً کوچک است و بروز کیست‌های اکتسابی به طول مدت نارسایی کلیه بستگی دارد.^۷ برای این بیمار کیست‌های ساده نیز کمتر مطرح است چرا که کیست‌ها در سراسر کورتکس و مدولا منتشر بودند در حالی که محل کیست‌های ساده در کورتکس است و احتمال بروز آنها در سن کمتر از ۴۰ سال نادر است. همچنین اگرچه یافته‌های سونوگرافی تشخیص کلیه پلی‌کیستیک را مطرح کرده بود، بیمار سابقه فامیلی مثبت نداشت و در بررسی در سایر اندام‌ها نیز کیست مشاهده نشد. تشخیص افتراقی سندرم باردت بیدل و بیماری پلی‌کیستیک اتوزومال مغلوب و غالب با توجه به سیر بالینی و پیشرفت بیماری مطرح می‌شود.^۵ در بیمار ما امکان بررسی ژنتیک وجود نداشت و با توجه به اینکه در مرحله انتهایی نارسایی کلیه بود،

i- Compliance

References

1. Beales PL, Reid HA, Griffiths MH, Maher ER, Flinter FA, Woolf AS. Renal cancer and malformations in relatives of patients with Bardet-Biedl syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Dec;15(12):1977-85.
2. Ucar B, Yakut A, Kural N, Buyukasik F, Vardareli E. Renal involvement in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: report of five cases. *Pediatr Nephrol*. 1997 Feb;11(1):31-5.

3. Saunders AJ, Denton E, Stephens S, Reid C. Cystic kidney disease presenting in infancy. *Clin Radiol*. 1999 Jun;54(6):370-6.
4. Schachat AP, Maumenee IH. Bardet-Biedl syndrome and related disorders. *Arch Ophthalmol*. 1982 Feb;100(2):285-8.
5. Dippell J, Varlam DE. Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1998 Sep;12(7):559-63.
6. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B Saunders Co; 1998. p. 1509-625.
7. Grantham JJ, Nair V, Hofer FW. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner BM, Rector FC, editors. *Brenner and Rector's The kidney*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. p. 1699 - 730.
8. Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. 3rd edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 2045-130.