

مرگ ناشی از پارگی آنوریسم داخل جمجمه ای در یک بیمار مبتلا به کلیه پلی کیستیک نوع اتوزومی غالب

دکتر محمد دلیراد

متخصص پزشکی قانونی، اداره کل پزشکی قانونی استان ایلام

دکتر فریبرز طارمیان *

متخصص پزشکی قانونی، مرکز پزشکی قانونی غرب تهران

دکتر جابر قره داغی

متخصص پزشکی قانونی، عضو هیأت علمی سازمان پزشکی قانونی کشور

چکیده

خونریزی تحت عنكبوتیه ناشی از آنوریسمهای داخل مغزی حلقه ویلیس یکی از علل شایع مرگ بیماران مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک با توارث اتوزومال غالب (ADPKD) است که علاوه بر خطر بالای ایجاد ناتوانی دائمی در شخص، میزان مرگ و میر بیش از ۲۵ درصد دارد. در این مطالعه، مرد ۳۶ ساله ای مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک و پرفشاری خون معرفی شده است که در اثر خونریزی تحت عنكبوتیه ای ناشی از پارگی یک آنوریسم ساکولر در شریان مغزی میانی راست فوت نموده بود و در تالار تشریح سازمان پزشکی قانونی کشور تحت معاینات کامل پس از مرگ قرار گرفت. بر اساس منابع موجود در این مقاله در باره اندیکاسیون ها فواید و خطرات غربالگری آنوریسم های داخل مغزی بدون علامت در بیماران کلیه پلی کیستیک بحث خواهد شد. واژگان کلیدی: کلیه پلی کیستیک، آنوریسم، اتوپسی

مقدمه

پیشرفتهای اساسی در روشهای جراحی میکروسکوپی داخل عروقی، این سؤال را مطرح می سازد که آیا غربالگری و درمان اصولی این بیماران ضرورت دارد یا نه (۱، ۲).

در این مقاله ضمن معرفی یک مورد مرد مبتلا به ADPKD که در اثر پاره شدن آنوریسم شریان مغزی و خونریزی تحت عنكبوتیه ای متعاقب آن فوت نموده است و بررسی مقالات علمی متعدد، به بحث و پاسخگویی به این سئوالات پرداخته شده است.

گزارش مورد

در مردادماه سال ۱۳۸۰، مردی ۳۶ ساله به طور ناگهانی فوت می کند و جسد وی جهت تعیین علت فوت به سازمان پزشکی قانونی کشور ارجاع می شود. در شرح حال اخذ شده از بستگان متوفی مشخص می گردد که پدر خانواده مبتلا به کلیه پلی کیستیک و مادر خانواده دارای فشار خون بالا است. خانواده دارای پنج فرزند ذکور

شیوع کلیه پلی کیستیک، یک مورد در هر ۵۰۰ اتوپسی (کالبدگشایی) و یک مورد در هر ۳۰۰ بیمار بستری در بیمارستان است. تقریباً در ۵ درصد تمام بیماران در مرحله پایانی، نارسایی کلیه دیده می شود. خصوصیات توارثی آن به شکل اتوزومال غالب است و تقریباً در ۸ درصد ناقل هایی که تا حدود ۸۰ سال عمر می کنند، دیده می شود (۱). نوعی بیماری پلی کیستیک به شکل اتوزومال مغلوب (ARPKD) نیز وجود دارد که با نارسایی مزمن کلیه به شکل زودرس مشخص می گردد و وجود فیروز در این نوع یک علامت ضروری است.

بروز بالای آنوریسمهای مغزی در بیماران مبتلا به ADPKD از مدتها قبل شناخته شده است و هشت درصد این بیماران در اثر خونریزی تحت عنكبوتیه ای ناشی از پارگی آنوریسم داخل مغزی فوت می کنند. در دسترس بودن روشهای غربالگری غیرتهاجمی و

از اندازه طبیعی بودند به طوری که کلیه راست به ابعاد $10 \times 15 \times 25$ سانتیمتر و به وزن 2300 گرم و کلیه چپ به ابعاد $10 \times 15 \times 24$ سانتیمتر و به وزن 2000 گرم بود. هر دو کلیه دارای کیست های متعدد به اندازه های متفاوت و محتوی مایع زرد کهربایی بودند (شکل شماره ۲). در بررسی ارگان های داخل حفره صفاقی، کبد اندازه طبیعی داشت در برشهای انجام شده نکته غیر طبیعی در کبد وجود نداشت. طحال و روده ها و معده و لوزالمعده در بررسی ظاهری و برشهای تکمیلی طبیعی بودند در سایر امعاء و احشا نکته پاتولوژیک یافت نگردید. در سایر اعضا ضایعه ای یافت نگردید. علت مرگ، خونریزی وسیع مغزی در اثر پارگی آنوریسم شریانه های مغزی تعیین گردید.

بحث

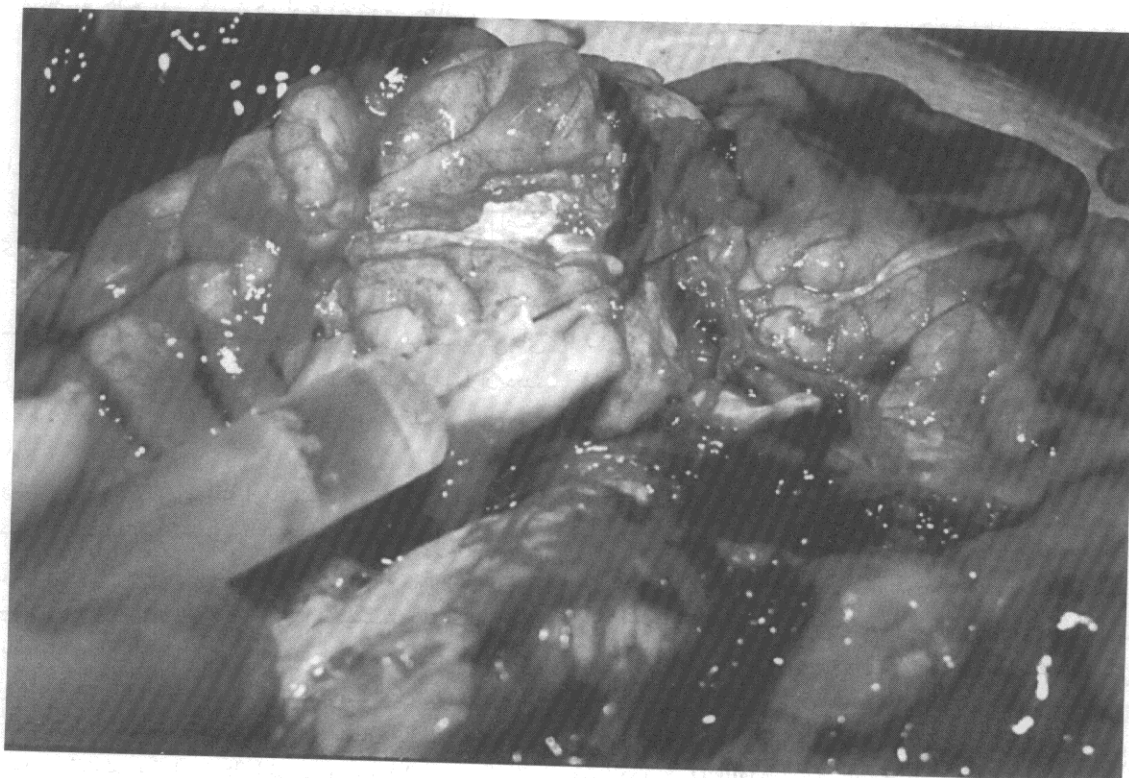
در ADPKD در کورتکس و مدولای کلیه ها تعداد بسیار زیادی کیست با دیواره های نازک به قطر چند میلی متر تا چند سانتی متر دیده می شود که سبب بزرگی کلیه و اختلال در عملکرد آن می شود که احتمالاً ناشی از تحت فشار قرار گرفتن نفرونها و انسداد موضعی داخل

بودند که سه نفر از آنها مبتلا به کلیه پلی کیستیک و دو پسر دیگر سالم بودند. یکی از سه برادر مبتلا به دنبال پارگی آنورت در حادثه ای فوت نموده بود. برادر مبتلای دیگر در قید حیات بود و برادر مبتلای آخر، متوفای مورد بحث ماست.

متوفی، مردی سیگاری دارای سابقه فشار خون و قند خون بالا و مبتلا به بیماری کلیه پلی کیستیک و تحت نظر پزشک بود که جسد وی پس از فوت جهت انجام کالبدگشایی و تعیین علت فوت به تالار تشریح سازمان پزشکی قانونی کشور ارسال شده بود.

در معاینه و بررسی ظاهری جسد، یافته غیر طبیعی وجود نداشت. در کالبدگشایی، خونریزی وسیع تحت عنکبوتیه ای در تمامی قسمتهای مغز به ویژه در قاعده مغز و اطراف حلقه ویلیس (حلقه عروقی قاعده مغز) وجود داشت و دو آنوریسم ساکولر (کیسه مانند)، یکی به قطر تقریبی 1 سانتی متر در ابتدای شریان مغزی میانی راست و دیگری به قطر تقریبی 3 میلی متر در سمت چپ حلقه ویلیس در ابتدای شریان مغزی میانی چپ وجود داشت (شکل شماره ۱).

در بررسی سایر ارگانها خیز ریوی، وزن زیاد قلب (510 گرم) و ضخیم شدگی دیواره بطن چپ مشهود بود. کلیه ها بسیار بزرگتر



شکل شماره ۱ - آنوریسم ساکولر پاره شده در ابتدای شریان مغزی میانی راست در متوفی مبتلا به کلیه پلی کیستیک

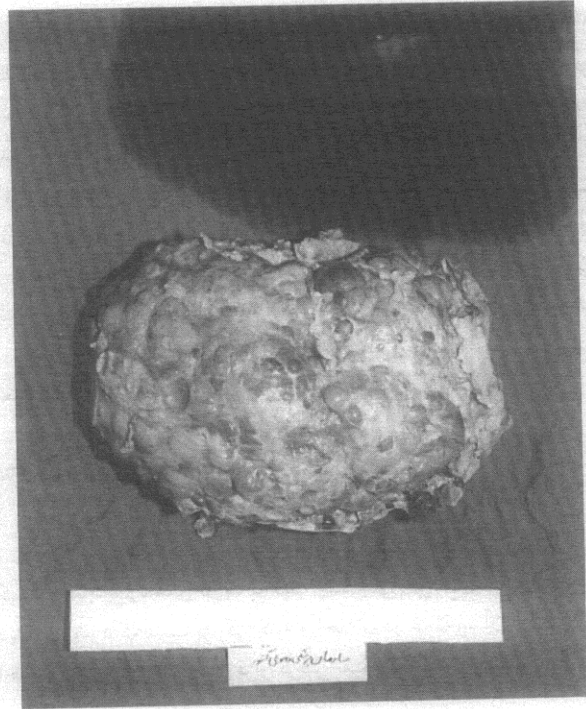
است که گاهی در اثر خونریزی متعاقب تروما و عفونت به رنگ قرمز توت فرنگی در می آید. جدار کیست ها از یک لایه سلول تشکیل شده است که ممکن است در پارانشیم، فیبروز دور توبولی و شواهدی از عفونت ثانویه دیده شود. ظاهراً از تعداد گلومرول ها کاسته می شود (۳، ۱).

اوروگرافی رتروگراد با دفعی به طور واضح کلیه های بزرگ با لگنچه های دراز و کالیس هایی که در آنها دندانها و فرورفتگی هایی توسط کیست ایجاد شده را نشان می دهد. اولتراسونوگرافی و اسکن رادیویازوتوپ، هر دو می توانند کیست ها را به خوبی نشان دهند (۱).

شیوع آنوریسمها در بررسیهای پس از مرگ و آنژیوگرافی بین ۱ تا ۷ درصد گزارش شده است. در یک برآورد واقع بینانه شیوع آن حدود ۲ درصد در افراد معمولی بدون عامل خطر زمینه ای است. ولی در بیماران بالغ مبتلا به ADPKD شیوع آنوریسمها متفاوت گزارش شده است (۲). در یک بررسی شیوع آنوریسم های داخل مغزی در این بیماران با بررسی کامل رادیولوژیک، حدود ۴ درصد برآورد شده است (۴). در مطالعه دیگری بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به ADPKD شیوع آنوریسم مغزی در این بیماران حدود ۱۳ درصد گزارش شده است (۵). در یک تحقیق دیگر که در خصوص ارتباط بین کلیه پلی کیستیک و آنوریسم داخل مغزی انجام شده است، شیوع آنوریسم داخل مغزی در این بیماران حدود ۴۰ درصد تخمین زده شده است (۶). در یک مقاله مروری دیگر میانگین شیوع آنوریسمها در افراد مبتلا به ADPKD حدود ۱۰ درصد ذکر شده است (۲). در هر حال در مقایسه با آنوریسمهای منفرد تفاوت قابل توجهی در رابطه با تعداد و محل آنوریسمها در این بیماران وجود ندارد (۲).

عقیده بر این است که ژن بیماری ADPKD بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ قرار دارد (۷). امکان ابتلای دسته جمعی فامیل نیز وجود دارد. احتمال پارگی به اندازه آنوریسم بستگی دارد و به طور واضح خطر پارگی با ازدیاد اندازه آنوریسم افزایش می یابد. اگرچه همانطور که در مورد ADPKD هم ثابت شده است، آنوریسمهای کمتر از ۵ میلیمتر هم ممکن است پاره شوند ولی بطور میانگین، قطر متوسط آنوریسمها در زمان پاره شدن حدود ۶ تا ۱۰ میلیمتر است.

آنوریسمها به ندرت در بیماران کمتر از ۳۰ سال دیده می شوند و اگر هم وجود داشته باشند خیلی کوچک بوده و توسط آنژیوگرافی قابل تشخیص نیستند. میانگین سن در زمان پارگی در بیماران مبتلا به ADPKD (که متوفی مورد بحث ما نیز در این محدود سنی قرار داشت) بین ۳۵ تا ۴۰ سال است (۱۰-۸) که ۲۰-۱۰ سال زودتر از بیماران مبتلا به خونریزی زیر عنکبوتیه منفرد است. این موضوع نشان می دهد که ADPKD به خودی خود یک عامل خطر برای پارگی آنوریسم مغزی محسوب می شود (۲)



شکل شماره ۲ - نمای کلیه پلی کیستیک در متوفی مبتلا به کلیه پلی کیستیک نوع اتوزومی غالب

کلیوی است. علائم معمولاً از دهه ۳ و ۴ زندگی شروع می شوند. درد پهلوها علامت شایعی است؛ سایر علائم عبارتند از هماچوری واضح و یا میکروسکوپی که به ویژه بعد از ضربه ظاهر می گردند و شب ادراری که نشان از اختلال در قدرت تغلیظ ادرار است. معمولاً کلیهها قابل لمس و غیرمتقارن هستند و سطح آنها دارای برجستگی های کوچکی است. افزایش فشار خون شریانی در ۷۵ درصد بیماران دیده می شود و معمولاً بیماران به طرف نارسایی مزمن کلیوی سیر می کنند (۱).

پروتئینوری شایع ترین یافته آزمایشگاهی است اما به ندرت از دو گرم در شبانه روز تجاوز می کند. عفونت ادراری در مراحل انتهایی پدید می آید. ممکن است در اثر غلظت بالای اریتروپوئین، اریتروستیوز رخ دهد. همچنین احتمال دارد کیستهایی در کبد وجود داشته باشند که در پاره ای از بیماران بدون علامت هستند ولی می توانند تولید ناراحتی در اپیگاستر و کولیک صفاوی نمایند یا حتی عفونی گردند. ممکن است کیستهایی در طحال، پانکراس، ریه، تخمدان، بیضه، تیروئید و سایر ارگانها نیز پدید آیند (۱).

در بررسی آسیب شناسی، کلیه ها بزرگ شده و سطح آنها پر از کیستهایی با اندازه های مختلف است. کیست ها در پارانشیم پراکنده می شوند، کلسیفیکاسیون نادر است، مایع درون کیست ها زرد کهربایی

عروق مغزی وجود دارد، درمان از طریق بستن آنوریسم ها در این افراد انجام گردد (۱۵).

در مجموع می توان چنین نتیجه گیری کرد که به سه دلیل شیوع بالای آنوریسم در بیماران مبتلا به ADPKD (حدود ۱۰ درصد)، خطر پارگی سالیانه قابل توجه (حدود نیم تا دو درصد) و پیامد بالقوه ناگوار خونریزی زیر عنکبوتیه (بیش از ۵۰ درصد مرگ و میر و ناتوانی دائمی) غربالگری سیستماتیک آنوریسمها در این بیماران با MRA قابل توصیه است. غربالگری به ویژه در بستگان بیمارانی که آنوریسم اثبات شده دارند، ضرورت (اندیکاسیون) دارد. به خاطر اینکه شناس تشخیص آنوریسمها در زیر ۳۰ سالگی بسیار کم است و همچنین خطر پارگی آنوریسمها هم در این سن بسیار پایین است؛ بنابراین غربالگری معمولاً بالای دهه سوم زندگی توصیه می شود. در مورد اینکه آیا تکرار غربالگری ضرورت دارد یا نه هنوز جای بحث و سوال وجود دارد، ولی به نظر می رسد فواصل ۵ تا ۱۰ سال قابل توجیه و توصیه باشد (۲). اضافه شدن صدمات کلیوی در اثر مصرف آنالژژیک ها، آنتی بیوتیک های نفروتوکسیک، انسداد، عفونتهای ادراری و افزایش فشار خون در این افراد حتماً باید درمان گردند. از دهیدراتاسیون و مصرف ناکافی سدیم (کمتر از ۱۰۰ میلی مول در روز) باید اجتناب گردد. کیست ها می توانند مشکلات خاصی را پدید آورند مثل درد، خونریزی، عفونت یا انسداد حالب. پونکسیون کیست ها و در بعضی موارد حتی نفروکتومی ممکن است ضرورت پیدا کند (۱).

بطور خلاصه می توان گفت در افرادی که کلیه پلی کیستیک نوع بالغین در آنها تشخیص داده شده است پیگیری و درمان عوارض کلیوی مثل عفونت و هیپر تانسیون و ... لازم است و بدیهی است در این افراد انجام روشهای رادیولوژیک جهت تشخیص آنوریسم های مغزی و در صورت لزوم درمان آنها ضروری به نظر می رسد.

خطر ایجاد آنوریسمهای جدید در بیماری که دارای آنوریسم ثابت شده باشد، حدود ۲ درصد است. اگرچه رشد آنوریسمها در پیگیری بلند گزارش شده است ولی این امر احتمالاً پدیده نادری است (۱۱). بطور کلی خطر پارگی آنوریسم به اندازه، سابقه خونریزی قبلی از یک آنوریسم دیگر و محل آنوریسم بستگی دارد به طوری که در آنوریسمهای قسمت خلفی حلقه ویلیس احتمال پارگی بیشتر است (۲).

روش استاندارد طلایی برای تشخیص و تصمیم گیری قبل از عمل در مورد آنوریسم مغزی، آرتریوگرافی معمولی چهار رگی است (۱۵، ۲). اگرچه خطر مرگ و آسیب عصبی دائمی با این روش حدود ۰/۵ درصد است ولی به نظر می رسد این مقدار در بیماران مبتلا به ADPKD بیشتر باشد. از این رو برای تشخیص آنوریسم در این بیماران از آرتریوگرافی با تشدید میدان مغناطیسی^۱ (MRA) استفاده می شود MRA خطری نداشته و ماده حاجب بکار رفته در آن نیز برای کلیه سمیتی ندارد و ارزش آن در تشخیص آنوریسمها به خوبی اثبات شده است (۱۳، ۱۲). در صورتی که دو یا چند متخصص بطور مجزا شاهد انجام MRA باشند و نتیجه را تفسیر نمایند آنوریسمهای با اندازه ۶ میلیمتر یا بزرگتر در ۱۰۰ درصد موارد تشخیص داده می شوند (۲). البته برای تشخیص آنوریسم در این بیماران از سی تی اسکن با وضوح بالا^۲ نیز استفاده می شود (۴).

گفته می شود خونریزی مغزی در آن دسته از مبتلایان به ADPKD دیده می شود که ازدیاد فشار خون آنها به موقع تشخیص داده نشده یا مورد درمان قرار نگرفته است. بنابراین در این بیماران جهت جلوگیری از حوادث عروقی مغز حتماً باید وجود فشار خون بالا مورد توجه قرار گیرد (۱۴). پیشنهاد می گردد در مواردی که سابقه خونریزی تحت عنکبوتیه ای یا آنوریسم هایی به شکل نامنظم در

مراجع

- 1- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw Hill, 13th ed., 2001; 1562-4.
- 2- Mariani L, Bianchetti MG, Schroth G, Seiler RW. Cerebral aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease-to screen, to clip, to coil? Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2319-2322.
- 3- Tanagh EA, McAminch JW. Smith's General Urology. 12ed. Sanfransisco: Prentice-Hall. International. 2000.
- 4- Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Gabow PA, Kaehny WD. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 1992; 327: 916-20.
- 5- Ryu SJ. Intracranial hemorrhage in patients with polycystic kidney disease. Stroke 1990; 21: 291-4.
- 6- Fehlings MG, Gentili F. The association between polycystic kidney disease and cerebral aneurysms. Can J Neurol Sci 1991; 18: 505-9.
- 7- Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease, more than a real disease. Am J kidney Dis 1990; 16:403-13.
- 8- Fick GM, Johnson AN, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant

2- Magnetic Resonance Angiography (MRA)
3- High Resolution CT Scan

polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2048-2056.

9- Chauveau D, Pirson Y, Verellen Dumoulin C, Macnicol A, Gonzalo A, Grünfeld JP. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1994; 45: 1140-1146.

10-Lozano AM, Leblanc R. Cerebral aneurysms and polycystic kidney disease: a critical review. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 222-227.

11-Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long term follow-up study. *J Neurosurg* 1993; 79: 174-182.

12-Gouliamos A, Gotsis E, Blahos L, et al. Magnetic resonance angiography compared to intra-arterial digital subtraction angiography in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 1992; 35: 46-49.

13-Schuiere G, Huk WJ, Laub G. Magnetic resonance angiography of intracranial aneurysms: comparison with intra-arterial digital subtraction angiography. *Neuroradiology* 1992; 35: 50-54.

14-Iida H, Hondo H, demachi H, Aoki S. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease detected by MR angiography: screening and treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40:42-7.

15-Schievink WI, Prendergast V, Zabramski JM. Rupture of a previously documented small asymptomatic intracranial aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: Case report. *J Neurosurg* 1998; 89: 479-82.