

دیابت بی مزه در یک مورد سندرم باردت-بیدل: درمان با ایندومتاسین

دکتر اسدا.. افشار صالح^۱ - دکتر محمودرضا خزاعی^۲ - دکتر علیرضا توسلی^۳

چکیده

سندرم باردت بیدل (BBS: Bardet-Biedl Syndrome) یک اختلال مادرزادی است که با چاقی، رتینیت پیگماتوزا، پلی داکتیلی، کاهش بهره هوشی، هیپوگنادیسم و درگیری کلیه و عمدتاً دیابت بی مزه تظاهر می کند. در این مقاله موردی از این سندرم معرفی می شود که با درمان با ایندومتاسین پاسخ دراماتیک در کنترل دیابت بی مزه وی ایجاد شد. پاسخ مؤثر به ایندومتاسین مطرح کننده سطح بالای پروستاگلاندین به عنوان پاتوژنز دیابت بی مزه در این سندرم می باشد.

کلید واژه ها: سندرم باردت بیدل، دیابت بی مزه، ایندومتاسین

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۱؛ شماره ۲؛ سال ۱۳۸۴)

^۱ نویسنده مسؤول: متخصص بیماریهای داخلی؛ دانشیار گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
آدرس: مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد- دانشکده پزشکی، گروه آموزشی بیماریهای داخلی
تلفن: ۰۹۱۵۱۱۶۳۸۵۳ پست الکترونیکی: afsharsaleh@mums.ac.ir
^۲ استادیار، فوق تخصص نفرولوژی کودکان بیمارستان ۲۲ بهمن، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد
^۳ متخصص بیماریهای کودکان

مقدمه

پولمونر و آئورت سمع شد. شکم چاق و دارای چربی فراوان و اندامها کوتاه و چاق همراه با براکی داکتیلی بود. سینداکتیلی در انگشتان ۲ و ۳ پای چپ و پلی داکتیلی (هگزاداکتیلی) در پای راست وجود داشت. طول پنیس ۲ سانتیمتر و بیضه‌ها با قطر حدود ۰/۸ سانتیمتر در هر دو طرف داخل اسکروتوم لمس شد (شکل ۱ و ۲). وزن بیمار ۲۴/۸۰۰ کیلوگرم (بالای صدک ۹۵)، اندازه دور سر ۵۲ سانتیمتر، قد بیمار ۱۰۲ سانتیمتر (بین صدک ۱۰ و ۲۵) و فشارخون وی ۹۰/۶۰ mmHg بود.

در معاینه چشم نیز رتینیت پیگمانتوزا توسط افتالمولوژیست گزارش شد. در آزمایشات اولیه بیمار، یونوگرام، کلسیم و فسفر سرم، قند خون و نیز آزمایشهای عملکرد کلیه طبیعی گزارش شد. آزمایش ادرار بیمار فاقد قند و باکتری و وزن مخصوص ادراری معادل ۱/۰۰۵ بود.



شکل ۲- پلی داکتیلی در پای راست و سینداکتیلی در پای چپ

سندرم باردت بیدل^۱ (BBS) یک اختلال مادرزادی است که با فنوتیپ خاص و درگیری اندام های مختلف همراه است (۲،۱). رتینیت پیگمانتوزا، چاقی، پلی داکتیلی، کاهش بهره هوشی و درگیری کلیوی از تظاهرات عمده این سندرم است (۲-۵). اختلالات کلیوی در این سندرم به دو دسته ساختمانی و عملکردی تقسیم می شوند. بیش از ۸۰٪ از این بیماران مبتلا به پرنوشی و پرادراری می شوند (۳،۴،۶). امروزه این سندرم به عنوان یکی از علل دیابت بی مزه کلیوی ثانویه مطرح است. در این مقاله موردی از BBS معرفی می گردد که مبتلا به دیابت بی مزه کلیوی بوده و به درمان با ایندومتاسین پاسخ بالینی قابل ملاحظه ای داد. پاسخ دراماتیک به ایندومتاسین مؤید نقش پروستاگلاندین ها در پاتوژنز دیابت بی مزه در این سندرم است که تاکنون بدان اشاره نشده است.

معرفی بیمار

کودک ۴ سال و ۹ ماهه ای به علت پرنوشی و پرادراری به درمانگاه نفرولوژی کودکان آورده شد. شروع بیماری از سن ۲ ماهگی با دوره های بی قراری بوده که با نوشیدن آب بی قراری برطرف می شده است. دفعات مصرف آب در طی شب و روز زیاد و همراه با انوری بوده ولی بی اختیاری ادرار در طی روز و نیز دیژاوری ذکر نشد.

بیمار حاصل زایمان سزارین بود که در بدو تولد آپگار پایین و دیسترس تنفسی داشته است. آپگار ۹ برای دقیقه ۱۵ بیمار گزارش شده است. فرزند پنجم خانواده است که فرزند اول خانواده (دختر) در سن ۶ ماهگی و فرزندان دوم و سوم (هر دو پسر) ساعاتی پس از تولد با علت نامشخص فوت نموده اند.

از نظر تکاملی در سن ۲ سالگی شروع به راه رفتن و در سن ۳/۵ سالگی شروع به حرف زدن کرده است. در معاینه صورتی کاملا گرد و چاق همراه با برجستگی نسبی پیشانی، بینی پهن و نیستاگموس افقی بخصوص در چشم چپ وجود داشت. دندانها کوتاه و Crowded بود. سوفل سیستولیک ۱-۲/۶ در کانون

^۱ Bardet-Biedl Syndrome (BBS)

نیست (۵،۳). تنوع در الگوی بالینی بیماری در بین اعضای یک فامیل و نیز بین فامیلهای مختلف دیده می‌شود که این امر نیز به تأخیر در تشخیص منجر می‌شود (۷،۳). به هر حال به نظر می‌رسد که این سندرم کمتر از حد معمول تشخیص داده می‌شود.

تشخیص بیماری اصولاً بر مبنای تظاهرات بالینی و خصوصیات ظاهری بیمار است. بر این اساس برخی شاخصهای بالینی در دو دسته تظاهرات اولیه (شامل ۶ مورد) و ثانویه (شامل ۱۰ مورد) در نظر گرفته شده است که برای تشخیص به چهار یافته اولیه یا سه یافته اولیه همراه با دو یافته ثانویه نیاز است (جدول ۱).

درگیری کلیه در این سندرم از یافته‌های ثابت بیماران است که تقریباً در همه بیماران (۱۰۰٪) یافت می‌شود (۶،۴،۳). گرفتاری کلیه به دو دسته اختلالات ساختمانی و اختلالات فونکسیونل تقسیم می‌شوند. وجود بی‌نظمی در جدار کلیه که تحت عنوان لوبولاسیون جنینی شناخته می‌شود و بدشکلی (دفورمیت) کالیس‌ها شایعترین اختلال ساختمانی کلیه است که در ۹۵٪ از موارد گزارش شده است (۴،۳). همچنین کیست‌های کلیوی، اتساع کیستیک سیستم جمع‌کننده و لگنچه، کاهش منتشر قشر کلیه، اسکارهای موضعی، آزنزی یک‌طرفه، کلیه‌های دیسپلاستیک، کلیه اکتوپیک و رفلاکس از سایر موارد اشکالات ساختمانی کلیه و سیستم ادراری در این سندرم است (۶،۵).

جدول ۱- شاخصهای تشخیصی برای BBS

تظاهرات ثانویه	تظاهرات اولیه
اختلال گفتاری	رتینیت پیگمنتوزا
براکی‌داکتیلی	پلی‌داکتیلی
تأخیر تکاملی	چاقی
پرادراری/پرنوشی	مشکلات یادگیری
آناکسی	هیپوگنادیسم در پسران
کاهش هماهنگی در حرکات	آنومالی کلیوی
دیابت قندی	
هیپرتروفی بطن چپ	
فیبروز کبدی	
اسپاستیسیته	

کشت ادرار منفی و در بررسی ادرار ۲۴ ساعته حجم ۴۶۵۰ میلی‌لیتر معادل ۷/۸ ml/kg/hr (میزان طبیعی ۴-۱) و روز گزارش شد. (میزان طبیعی پتاسیم ادراری و سدیم ادراری و کلسیم ادراری به ترتیب کمتر از ۲۰ mEq/L، کمتر از ۴۰ mEq/L و کمتر از ۴ mg/kg در روز است).

بیمار به طور آزمایشی از نوشیدن آب محروم شد و با وجود تجویز وازوپرسین و محرومیت از آب، وزن مخصوص ادراری از ۱/۰۰۸ بالاتر نرفت.

در سونوگرافی شکم، کبد و طحال طبیعی بودند ولی کلیه‌ها کوچکتر از حد طبیعی با ابعاد ۴/۶×۳ سانتیمتر در سمت راست و ۵×۳/۲ سانتیمتر در سمت چپ همراه با افزایش اکوژنیسیته کورتکس گزارش شد. در اکوکاردیوگرافی به عمل آمده نیز استنوز خفیف آئورت و پولمونر بدون هیپرتروفی گزارش شد. سی‌تی‌اسکن مغزی نیز طبیعی بود.

جهت بیمار درمان با ایندومتاسین با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن (۱/۴ قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی دو بار در روز) شروع شد. ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان، میزان ادرار کاهش واضح یافت و در بررسی یک هفته بعد از درمان وزن مخصوص ادرار ۱/۰۱۵ و حجم ادرار ۲۴ ساعته ۲۳۵۰ میلی‌لیتر معادل ۳/۹ ml/kg/hr و کراتینین سرم معادل ۱ mg/dL گزارش شد.

بحث و نتیجه‌گیری

BBS یک اختلال مادرزادی است که به صورت اتوزوم مغلوب انتقال می‌یابد (۱-۳). شیوع این بیماری در انگلستان در حدود ۱/۱۲۵۰۰۰ تخمین زده می‌شود (۲). در برخی نقاط دنیا مانند منطقه Newfoundland کانادا شیوع آن تا ۱/۱۷۵۰۰ افزایش می‌یابد که ممکن است به دلیل افزایش ازدواج فامیلی در این مناطق باشد (۳). تاکنون آمار دقیقی از شیوع این سندرم در ایران گزارش نشده است.

تشخیص این سندرم در همه موارد بخصوص در کودکان کم سن و سال که هنوز اختصاصات شاخص سندرم نظیر رتینیت پیگمانتوزا یا بیماری کلیوی را بروز نداده‌اند، به آسانی میسر

مایع خارج سلولی ضروری است بلکه برای رشد و نمو طبیعی بدن نیز مورد نیاز است (۱۱). و بعلاوه، محدودیت شدید آن باعث عوارض متعدد در بدن می‌شود (۱۳،۱۲). بنابراین محدودیت شدید آن توصیه نمی‌شود. به همین دلیل در کنار محدودیت نسبی نمک در رژیم غذایی باید از سایر روشهای دیگر برای کنترل پرادراری کمک گرفت.

دیورتیک‌های تیازیدی از دیرباز در درمان پرادراری به کار رفته‌اند ولی از آنجا که یکی از عوارض این دسته دارویی هیپرلیپیدمی و اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها است (۱۵،۱۴)، بنابراین استفاده از این دارو در مبتلایان به BBS که دچار چاقی هستند و مستعد هیپرلیپیدمی و دیابت قندی می‌باشند، توصیه نمی‌شود.

در درمان این بیمار از ایندومتاسین استفاده شد. از این دارو به طور سنتی در درمان دیابت بی‌مزه نام برده شده است ولی اثربخشی آن در بعضی از موارد نظیر کنترل پرادراری در زمینه هیپرکلسمیوری (به عنوان یکی از علل دیابت بی‌مزه ثانویه) تأیید نشده است (۱۶). ایندومتاسین باعث افزایش بازجذب املاح در توبول پروگزیمال و منجر به کاهش جریان مایع داخل توبولی می‌شود (۱۷). کاهش جریان مایع داخل توبولی باعث افزایش انتشار برگشتی (Back Diffusion) آب از لوله‌های جمع‌کننده کلیه، حتی در غیاب ADH می‌شود (۱۸). ایندومتاسین یک مهارکننده قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است که با مهار این آنزیم تولید پروستاگلاندین‌ها از جمله PGE₂⁴ در کلیه متوقف می‌شود. PGE₂ عمدتاً در مجاری جمع‌کننده قشری و مرکزی تولید می‌شود (۱۹) و در شاخه بالارونده قوس هنله ناحیه مدولاری و نیز در مجاری جمع‌کننده تأثیر گذاشته، منجر به پرادراری می‌شود (۲۰،۲۱). PGE₂ از دو طریق، ضد اثر ADH عمل می‌کند: اولاً به طور غیرمستقیم باعث کاهش بازجذب املاح در شاخه بالارونده قوس هنله و نیز مجاری جمع‌کننده ناحیه داخلی مدولا می‌شود (۲۲،۲۳) و ثانیاً به طور مستقیم باعث کاهش فعالیت آدنیل سیکلاز فعال شده توسط ADH می‌شود (۲۳،۲۴). مهار سنتز پروستاگلاندین توسط ایندومتاسین باعث افزایش

شایعترین اختلال عملکردی کلیه در این سندرم، کاهش قدرت تغلیظ ادراری و پرنوشی و پرادراری است که در بیش از ۸۰٪ بیماران دیده می‌شود (۳،۴،۶). تعداد قابل توجهی از این بیماران (۶۶٪) مبتلا به پرفشاری خون می‌شوند (۳). اختلال در اسیدی کردن ادرار و اسیدوز توبولی کلیه^۱ (RTA) نیز در حدود ۱/۳ بیماران گزارش شده است (۴،۶). نارسایی کلیه از عوارض جدی این سندرم است که ۵-۱۱٪ این افراد را به مرحله نهایی بیماری کلیه^۲ (ESRD) کشانده که نیازمند دیالیز و پیوند کلیه می‌شوند (۳-۶). علت عمده مرگ و میر این بیماران نارسایی کلیه است (۵،۸).

اختلال قدرت تغلیظ ادراری و پرنوشی و پرادراری این بیماران به دلیل کاهش یا عدم پاسخ فیزیولوژیک کلیه به وازوپرسین است (۶). به طور طبیعی ۷۰٪ سدیم و آب فیلتر شده، در توبول پروگزیمال بازجذب می‌شود (۹). سهم توبول دیستال و توبول‌های جمع‌کننده در بازجذب آب حدود ۱۰-۲۵٪ است که بخش عمده‌ای از این بازجذب در حضور ADH^۳ امکان‌پذیر است (۹). در صورتی که ADH به هر دلیل قادر به تأثیرگذاری نباشد، آب تحویلی به قسمت انتهایی نفرون بازجذب نمی‌شود و پرادراری اجباری ایجاد می‌گردد و برای جبران آب از دست رفته، پرنوشی اتفاق می‌افتد. یکی از روشهای کنترل دفع ادرار محدودیت نمک در رژیم غذایی است. به دنبال کاهش میزان نمک دریافتی، بار اسمزی مایع توبولی کلیه و دفع اجباری آب کاهش می‌یابد. همچنین به دلیل کاهش میزان سدیم در اولترافیلتر و برای جبران کمبود سدیم، میزان بازجذب سدیم در توبول پروگزیمال فراتر از ۷۰٪ می‌شود و از آنجا که آب نیز تحت گرادیان اسمزی به دنبال سدیم بازجذب می‌شود، در نتیجه آب کمتری به نفرون دیستال می‌رسد و در نهایت منجر به کاهش برونده ادراری می‌شود (۱۰). اگرچه به طور تئوریک این فرایند باعث کاهش میزان دفع ادرار می‌شود ولی عملاً نمی‌تواند به تنهایی در کنترل پرادراری مؤثر باشد، زیرا سدیم جزء اساسی رژیم غذایی انسان است و این کاتیون نه تنها برای حفظ فضای

¹ Renal Tubular Acidosis (RTA)

² End Stage Renal Disease (ESRD)

³ Antidiuretic Hormone (ADH)

⁴ Prostaglandin E2 (PGE2)

عنوان پاتوژنز دیابت بی‌مزه در BBS تاکنون مطرح نشده است. پاسخ دراماتیک بیمار در گزارش حاضر، به ایندومتاسین مؤید سطح بالای PGE2 در پارانشیم کلیه در این سندرم است و بنابراین استفاده از ایندومتاسین در درمان پرادراری در این سندرم توصیه می‌شود.

سطح cAMP می‌شود و منجر به افزایش اثر ADH و در نتیجه کاهش دیورز می‌گردد (۲۵). مسمومیت با آمفوتریپسین (۲۹)، سندرم بارتر (۳۰) و سندرم هیپر پروستاگلاندین E (۲۵، ۱۶) قبلاً مطرح شده است. با تجویز ایندومتاسین تولید پروستاگلاندین مهار و اثر ADH در کلیه تقویت می‌شود. افزایش PGE2 به

منابع:

- 1- Beales PL, Badano JL, Ross AJ. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet.*, 2003; 72: 1187-99.
- 2- Online Mendelian Inherited in Man (OMIM). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (for BBS).
- 3- Parferey PS, Davidson WS, Green JS. Clinical and genetic epidemiology of inherited renal disease in Newfoundland. *Kidney Int.* 2002; 61: 1925-34.
- 4- Green JS, Parferey PS, Harnett JD. The cardinal manifestation of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Eng J Med.* 1989; 321: 1002-9.
- 5- Beales PL, Elciogu N, Woolf AS. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999; 36: 437-46.
- 6- Harnett JD, Green JS, Cramer BC. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Eng J Med.* 1988; 319: 615-18.
- 7- Moore SJ, Green JS, Fan Y. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: A 22 year prospective, population-based, cohort study. *Am J Med Genetics Part A.* Published Online: 6 Jan 2005. Available at: (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstrac/109863093/abstract>)
- 8- Hurley RM, Dery P, Norady MB. The renal lesion of the Laurence-Moon-Biedl syndrome. *J Pediatr.* 1975; 87: 206-9.
- 9- Trachtman H. Sodium and Water. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. (eds.). *Pediatric Nephrology.* 5th ed. USA: Williams & Wilkins; 2004: 125-45.
- 10- Aronson PS, Their SO. The kidney. In: Smith LH, Their SO. (eds.). *Pathophysiology: The biological principles of disease.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1983: 654-752.
- 11- Wassner SJ. Altered growth and protein turnover in rats fed sodium-deficient diets. *Pediatr Res* 1989; 26: 608-13.
- 12- Pradervand S, Barker PM, Wang Q. Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low level of the B-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 1732-37.
- 13- Catanosi S, Rocha JC, Passarelli M. Dietary sodium chloride restriction enhances aortic wall lipid storage and raises plasma lipid concentration in LDL receptor knockout mice. *J Lipid Res.* 2003; 44: 727-32.
- 14- Perez-Stable E, Caralis PV. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid, and potassium metabolism. *Am Heart J.* 1983; 106 (1 pt 2): 245-51.
- 15- Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994; 78 (1): 117-41.
- 16- Usberti M, Pecoraro C, Federico S. Mechanism of action of indomethacin in tubular defects. *Pediatrics.* 1985; 75 (3): 501-7.
- 17- Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr.* 1994; 83 (5): 522-25.
- 18- Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int.* 1982; 21 (2): 365-70.

- 19- Stokes JB. Effect of prostaglandin E2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of henle. Selective inhibition of the medullary portion. *J Clin Invest.* 1979; (64): 495- 502.
- 20- Stock JB, Kokko JP. Inhibition of sodium transport by prostaglandin E2 across the isolated, perfused rabbit collecting tubule. *J Clin Invest.* 1977; (59): 1099-1104.
- 21- Stoff JS, Rosa RM, Silva P, Epstein FH. Indomethacin impairs water diuresis in the DI rat: role of prostaglandins independent of ADH. *Am J Physiol.* 1981; 241 (3): F231-7.
- 22- Sugawara M, Hashimoto K, Ota Z. Involvement of prostaglandin E2, cAMP, and vasopressin in lithium-induced polyuria. *Am J Physiol.* 1988; 254 (6Pt 2): R863-69.
- 23- Libber S, Harrison H, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr.* 1986; 108 (2): 305-11.
- 24- Komhoff M, Jeck ND, Seyberth HW. Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. *Kidney Int.* 2000; 58: 2420-24.
- 25- Sohn YM, Lee C, Kim PK, Yun DJ. Congenital nephrogenic diabetes insipidus with bilateral hydronephrosis: Indomethacin in treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *Yon Med J.* 1980; 21 (2): 116-22.
- 26- Nusing RM, Reinalter SC, Peterts M. Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome: therapeutic use of cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 384-90.
- 27- Lam SS, Kjellstrand C. Emergency treatment of lithium-induced diabetes insipidus with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ren Fail.* 1997; 19 (1): 183-88.
- 28- Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (5): 1123-26.
- 29- Hohler T, Teuber G, Wanitschke R, Buschenfeld KH. Indomethacin treatment in amphotericin B induced nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Investig.* 1994; 72 (10): 769-71.
- 30- Seyberth HW, Koniger SJ, Rascher W. Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and selected renal tubular disorders. *Pediatr Nephrol.* 1987; 1 (3): 491-97.