

گزارش یک مورد سندرم نادر نفروکلسینوزیس هیپومنیزیمیک هیپرکالسیوریک در یک کودک 3 ساله

دکتر سید ابوالحسن سید زاده^{1*}، دکتر مجید ملکی²

1- استادیار، متخصص بیماری های کودکان، مرکز تحقیقات اورولوژی - نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
2- دستیار فوق تخصصی، متخصص بیماری های کلیه و مجاری ادرار، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

تاریخ دریافت ۱۸/۹/۸۵، تاریخ پذیرش ۱۰/۵/۸۶

چکیده

مقدمه: نفروکلسینوزیس هیپومنیزیمی هیپرکلسیوری یک سندرم نادر به علت نقص موتاسیون در ژن CLDN16 است که مسئول ساخت پروتئین پاراسلین است که در ناحیه لوپ هنله در بازجذب کلسیم و منیزیوم دخالت دارد. در این مقاله یک مورد بیمار مبتلا به این اختلال گزارش شده است.

مورد: بیمار یک پسر 3 ساله با شکایت تتانی، پر ادراری و پر نوشی می باشد که در تصویربرداری رسوب پراکنده کلسیم در قسمت مدولاری کلیه وی مشخص گردید. نتایج آزمایشات انجام شده برای وی نشان دهنده هیپومنیزیمی، هیپرکلسیوری و هیپرمینزیوری بود. گازهای خون شریانی وی نیز طبیعی بود. در پی گیری 2 ساله هیچ گونه علایم عصبی، نقصان رشد یا ریکتز در وی مشاهده نگردید. این بیمار با تشخیص سندرم نفروکلسینوزیس هیپومنیزیمی، هیپرکلسیوری، تحت درمان با پتاسیم پلی سیترا و هیدروکلروتیازید جهت کنترل هیپرکلسیوری و جلوگیری از پیشرفت نفروکلسینوزیس قرار گرفت.

نتیجه گیری: سندرم نفروکلسینوزیس هیپومنیزیمی هیپرکلسیوری عارضه نادری است که با علائم پلی اوری پلی دیسی و تتانی تظاهر پیدا می کند و در نهایت به نارسایی پیشرونده کلیوی در دهه دوم و سوم منجر خواهد شد. اگرچه تشخیص به موقع و بعضی از مداخلات درمانی مثل پتاسیم پلی سیترا و هیدروکلروتیازید این روند را کند خواهد کرد.

واژگان کلیدی: هیپرکلسیوری، هیپومنیزیمی، نفروکلسینوزیس

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش کودکان

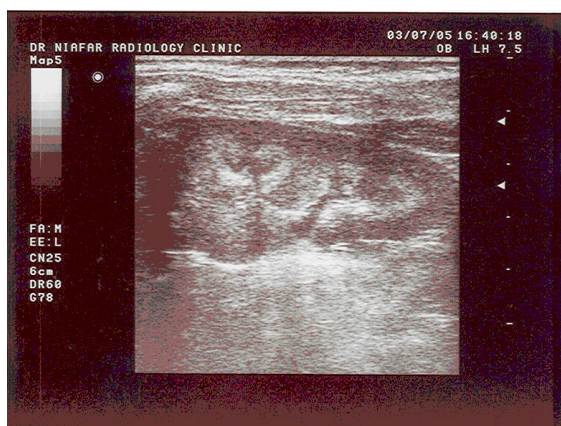
Email: asayedzadeh @kums.ac.ir

مقدمه

یافتن نفروکلسیونوزیس به صورت تصادفی در ارزیابی‌ها پدیده غیرشایعی نیست (1). اما در یک پدیده نادر به نام HHNC¹ که به صورت اتوزومال مغلوب منتقل می‌گردد، ممکن است همراه هیپومنیزمی پایدار و هیپرکلسیوری دیده شود (2). این بیماری در سال 1972 توسط میکلیس تعریف شد و توسط کاسترلی² بیشتر شناخته شد و تا به حال 50 مورد آن گزارش گردیده است. علائم اصلی این بیماری پلی‌اوری در کنار تتانی و نفروکلسیونوزیس است گرچه عفونت‌های ادراری مکرر و فشارخون شریانی و علایم چشمی و شنوایی هم ممکن است دیده شود (3). علت این بیماری موتاسیون در CLDN16 است که نقش سنتز پاراسلین³ را دارد که در جذب منیزیم و کلسیم از قسمت ضخیم بالارونده لوله هنله نقش دارد. دفع منیزیم در این بیماری بالاتر از بیماری گیتلمن⁴ است و برخلاف آن هیپرکلسیوری به عنوان یک اصل ثابت وجود دارد. برخلاف اسیدوز توپولر کلیوی دیستال، دفع منیزیم در این بیماری پایدار می‌باشد. میزان دفع کلر در این بیماری نرمال است (4). در این مقاله یک مورد سندرم نفروکلسیونوزیس هیپومنیزمیک هیپرکالسیوریک گزارش شده است.

مورد

بیمار پسر 3 ساله حاصل زایمان طبیعی بدون مشکل، فرزند سوم خانواده از پدر و مادر منسوب بود که در یک سالگی دچار تشنج بدون تب شده بود که با شکایت پلی‌اوری و پلی‌دیسی تحت بررسی قرار گرفت. در سابقه فامیلی دفع سنگ در خواهر زاده خود را داشته و در تصویربرداری انجام شده نفروکلسیونوزیس مدولاری در سونوگرافی گزارش گردیده است (تصویر شماره 1)



تصویر 1. سونوگرافی کلیه بیمار نشان دهنده نواحی پراکنده اکوژن در سینوس کلیه (نفروکلسیونوزیس مدولاری)

وزن کودک هنگام مراجعه 15 کیلوگرم (بین صدک 50 تا 75)، قد 97 سانتی متر (بین صدک 50 تا 75) و GFR محاسبه شده براساس فرمول شوارتز 106/7 (میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع) بود.

میزان اسید اوریک سرم 3/6 (طبیعی: 1/7-5/8 میلی گرم/دسی لیتر)، سدیم خون 141 (طبیعی: 138-145 میلی اکسی والان/دسی لیتر)، پتاسیم 3/8 (طبیعی: 3/5-5 میلی اکسی والان/دسی لیتر)، کلسیم خون 8/5 (طبیعی: 8/8-10/8 میلی گرم/دسی لیتر) و فسفر 5 (طبیعی: 3/8-6/5 میلی گرم/دسی لیتر) بود. اما منیزیم سرم 1/1 (طبیعی: 3-2 میلی گرم/دسی لیتر) بود. گازهای خون شریانی نرمال بود.

در آزمایش ادرار انجام شده که در 24 ساعت انجام گرفت حجم ادرار 800 میلی لیتر (>2000 میلی لیتر/دقیقه/1.73 مترمربع) و کلسیم ادرار 192 میلی گرم (>4 میلی گرم/دسی لیتر) و نسبت Ca/Cr راندم ادرار 0/29 بود (طبیعی: کمتر از 0/21) بود. میزان دفع منیزیم 66 میلی گرم در ادرار 24 ساعته بود (طبیعی: حداکثر 35 میلی گرم با توجه به وزن بیمار). میزان دفع سیترات و اگزالات نرمال بود.

معاینه بینایی و شنوایی این بیمار نرمال بود و علایمی از ریکتز در وی مشاهده نگردید.

¹ - Hypercalciuric Hypomagnesemia Nephrocalcinosis.

² - Casterelli.

³ - paracellin 1.

⁴ - Gitelman.

موارد بروز نارسایی کلیه رخ می‌دهد (12) که بیمار ما با توجه به GFR نرمال چنین علایمی را نداشت.

کاهش رشد در بیماران گزارش شده (کمتر از صدک 3) در زمان نارسایی کلیه رخ می‌دهد که در دهه دوم زندگی اتفاق می‌افتد (13) اما این بیمار رشد نرمال داشت (بین صدک 50-75) که به علت تشخیص زودرس بیماری و GFR نرمال هنگام مراجعه بود. از علایم همراه این بیماری می‌توان به اختلالات چشمی، شنوایی، آرتروزهای نقرسی، کلسیفیکاسیون‌های هسته‌های بازال مغزی و ریکتز در زمینه هیپومنیزمی و مقاوم به ویتامین D اشاره نمود (13) که بیمار فوق هیچ یک از این علایم را نداشت.

در گزارشات ذکر شده جواب به درمان تیازیدی جهت نرمال کردن ca/cr ذکر گردیده (12) که بیمار ما نیز با دوز 1 میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن بهبود یافت. پس از قطع درمان میزان کلسیم ادرار افزایش یافت که درمان مجدداً شروع شد. برخلاف منیزیم که هیچ‌گاه با درمان به حد نرمال باز نمی‌گردد.

نتیجه گیری

به طور خلاصه HHNC یک بیماری نادر کلیوی است که در اثر موتاسیون ژن CLDN16 می‌باشد که در نهایت به نارسایی مزمن کلیه منجر خواهد شد. اما تشخیص زودرس و مداخلات درمانی می‌تواند زمان بروز نارسایی کلیه را به تأخیر بیندازد. در این بیماران از درمان‌های متفاوت نظیر تیازیدها، ملح منیزیم، سترات پتاسیم یا ویتامین D همراه ملح کربنات کلسیم استفاده گردیده که دو مورد اخیر را جهت رشد لازم دانسته‌اند (10) اما در جلوگیری از پیشرفت بیماری اثر ندارد (14).

منابع

1. Kalowicz MG, Adelman RD. Renal calcification in first year of life: Pediatric Clinic North Am 1995; 42: 1397-1413.

این بیمار تحت درمان سترات پتاسیم (1 میلی اکی والان/کیلوگرم وزن بدن) و تیازید (1 میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) قرار گرفت.

وزن بیمار پس از 2 سال پی‌گیری 19 کیلوگرم (صدک 50-75) بود. دفع کلسیم ادراری این بیمار با درمان تیازید به حد طبیعی رسید و پس از قطع موقتی درمان میزان ca/cr ادراری بالا رفت که مجدداً درمان شروع شد.

بحث

HHNC با علایم اصلی پلی‌اورری و پلی‌دیسی، اتلاف منیزیم و کلسیم همراه با کاهش منیزیم سرم و کلسیم خون نرمال شناخته می‌شود (4). لذا اتلاف منیزیم همراه هیپومنیزیمی و رد علل دیگر هیپومنیزیمی جهت تشخیص ضروری است (5)، که بیمار فوق چنین خصوصیتی را داشت. جهت رد عللی مثل اسیدوز توبولر دیستال و بارتر، اندازه‌گیری PH و بی‌کربنات ضروری است که بیمار فوق گاز خون شریانی نرمال داشت. جهت رد عللی مثل هیپوآلدوسترونیسم کاذب، سدیم و پتاسیم اندازه‌گیری گردید و این بیماری نیز رد شد.

سطح منیزیم در گزارشی از هند 1/3 تا 1/5 میلی گرم/دسی‌لیتر (6) و در گزارش کاتلوتورک و تمل از ترکیه 1/24 تا 1/15 میلی گرم/دسی‌لیتر بوده است (7). این معیار حداقل 0/6 میلی گرم/دسی‌لیتر نیز گزارش گردیده (8) که در بیمار ما این مقدار 1/1 بود. در اکثر گزارشات نیز مانند بیمار فوق سطح کلسیم خون نرمال بود (8). اما یک مورد هیپوکلسمی در حد 6 میلی گرم/دسی‌لیتر نیز گزارش گردیده است (9).

میزان دفع کلسیم راندم ادرار (ca/cr) گزارش شده بین 0/26 تا 0/56 بوده (9، 10) که بیمار ما نیز دفع 0/29 داشته است. حداکثر دفع کلسیم گزارش شده 16 میلی گرم بازای کیلوگرم وزن بدن روزانه بوده (11) که در بیمار ما نیز این عدد 8 بود. علایم ریکتز و استئودیسروفی اکثراً در

2. Rodrigoez JS, Vallo G, Fuentles M. Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatric Nephrology* 1987; 1:465-472.
3. Michelis MF, Drosh AI. Evaluation of PTH. *Metabolism* 1972; (21): 905-920.
4. Beningo V. HHN a report of 9 cases. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 605 -60.
5. Agas Z, Waserstein AG, Farb S. Disorder of calcium and magnesium homeostasis. *Am J Med* 1982; 72: 473-488.
6. Rashkind L, Pankaj H. Syndrome of Magnesium wasting and nephrocalcinosis. *Indian Pediatric* 1999; 30: 1046-1048.
7. kutluturk F, Temel B. Glycin 227 replaced with Arginine. *Hormone Research* 2006;166: 175-187.
8. Prabahar MR, Manorajan R, Fernando ME. HHNC. *JCPSP* 2006;16(6):428-430.
9. Nicolson JC, Jones CL, Powell HR, Waller RG. Familial hypomagnesemia hypercalciuria lead to end stage renal failure. *Pediatric Nephrology* 1995. 9:74-78.
10. Prajja M, Vara J, Gonzales P, Anderes E, Alarmoc E. Familial Hypomagnesemia with Hypercalciuria and Nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1419-14251.
11. Tosic V, Dosuv D. Hypomagnesemia Hypercalciuria with Nephrocalcinosis. *Pediatric Nephrology* 2005; 20(7):1003-1006.
12. Enriquez R, Sirvent AE. Renal Hypomagnesemia in a middle age man. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(1): 93-5.
13. Naureen A, Hafeez F. MANZ Syndrome, a case report. *JAPI* 2006;16:497- 500.
14. Twiff M, Dostech G. Followup of 5 Patients with HHNC. *Pediatric Nephrolog* 2002; 8(17): 602 -608.

A Case Report of hypomagnesemia hypercalciuria nephrocalcinosis in a 3 year old child

Syed-zade SA¹, Maleki M²

Abstract

Introduction: Hypomagnesemia hypercalciuria nephrocalcinosis (HHNC) is a rare syndrome due to mutation defect in CLDN-16 gene, its product is paracellin, a protein in henle loop paracellular area which acts in magnesium and calcium reabsorption. In this article a case of HHNC is reported.

Case: The patient is a 3 years old boy presented with tetany, polyuria and polydipsia. Imaging study revealed medullary nephrocalcinosis. Laboratory investigations showed hypomagnesemia, hypercalciuria, hypermagnesiuria and normal arterial blood gases. In 2 years follow up, no neurological diseases, growth failure, or rickets were seen. He was treated with Hydrochlorothiazide and Potassium polycitra for prevention of nephrocalcinosis and progressive renal failure.

Conclusion: HHNC is a rare syndrome presenting with hypercalciuria, hypomagnesemia nephrocalcinosis, tetany, polyuria and polydipsia which progresses to end stage renal failure in 2nd or 3rd decades. Early diagnosis and some treatment modalities like Hydrochlorothiazide or polycitra-k can delay this process.

Key words: Hypercalciuric, hypomagnesemia, nephrocalcinosis

¹ - Assistant professor, pediatrician, urology and nephrology research center, Kermanshah University of medical sciences.

² - Nephrologist, Emam Reza hospital, Kermanshah University of medical sciences.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.