

فشار خون و سندروم نفروتیک: گزارش مورد نادر

آذر نیک آور: فوق تخصص بیماری‌های کلیه کودکان، دانشیار، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (نویسنده مسئول).
anickavar@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۲۲

چکیده

سندروم نفروتیک از تظاهرات نادر تنگی شریان کلیوی است که عمدتاً در بالغین شرح داده شده است. این مقاله گزارش پسری ۴ ماهه است که به دلیل هیپر تانسینون و سندروم نفروتیک بستری شده و در بررسی‌های انجام شده تنگی شریان کلیوی و کوچکی کلیه چپ مشخص گردید. پروتئینوری با درمان دارویی و بدون نیاز به جراحی بهبودی یافت و در پیگیری فشار خون بیمار بدون نیاز به درمان دارویی نرمال بود.

کلیدواژه‌ها: فشار خون، سندروم نفروتیک، تنگی شریان کلیوی

مقدمه

افزایش فشارخون در کودکان معمولاً ثانویه و در نتیجه بیماری‌های پارانشیمال کلیوی (۹۰٪) و در درجه بعد تنگی شریان کلیوی (۵-۲۵٪) می‌باشد (۱ و ۲). پروتئینوری شدید گلومرولار و سندروم نفروتیک یافته‌ای ناشایع در تنگی شریان کلیوی است و اغلب در تنگی دوطرفه ایجاد می‌شود (۳). Poutasse و همکارانش در سال ۱۹۵۷ دفع شدید پروتئین را در ۴ بیمار مبتلا به تنگی شریان کلیوی و افزایش فشارخون شرح دادند (۴). Kumar در سال ۱۹۸۰ گزارش ۳ مورد از تنگی شریان کلیوی، افزایش رنین و سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک بدون بیماری پارانشیمال کلیوی را ذکر کرد که اصلاح تنگی از طریق bypass شریانی سبب کاهش سریع دفع پروتئین گردید و بر ارتباط میان میزان رنین سرم و دفع پروتئین تأکید داشت (۵). Montoliu به نقش نفرکتومی جهت حذف منبع رنین و در نتیجه طبیعی شدن دفع پروتئین و اصلاح فشارخون در این بیماران اشاره کرد (۶). در مقاله Doccì مصرف مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (انالاپریل) سبب بهبودی سریع پروتئینوری در این بیماری گردید، مع‌ذک پروتئینوری بعد از طبیعی شدن فشارخون با نیفدیپین ادامه داشت (۷). در مجموع، افزایش رنین در نتیجه تنگی شریان کلیوی علت اصلی

پروتئینوری نفروتیک در این بیماران ذکر شده که حتی بدون سندروم نفروتیک نیز تظاهر می‌کند (۶). این مقاله، گزارش موردی از فشارخون ثانویه به تنگی شریان کلیوی است که با علائم نادر و سیر متفاوتی از گزارشات قبل تظاهر کرده است.

گزارش بیمار

پسر ۴ ماهه‌ای به دلیل بی‌قراری، استفراغ تشنج و ادم مختصر پاها به اورژانس آورده شد. فشارخون اولیه ۲۰۰/۱۲۰ بود. نبض‌ها نرمال و تفاوتی در فشارخون اندام‌ها وجود نداشت. اندکس‌های رشد و تکامل، معاینه عصبی، آزمایشات روتین هماتولوژیک و عملکرد کبدی و کلیوی (ازت اوره= ۵ و کراتینین=۰/۴) نرمال بودند. بررسی سرولوژی شامل آنتی‌بادی علیه غشاء پایه گلومرولی، HIV (۱، ۲) هسته سلول‌ها، فسفولیپید، DNA کاردیو لیپین و ANCA منفی بودند. سطح C3، C4، CH50 و پروتئین C₃S نرمال گزارش شد. میزان سدیم، پتاسیم، پروتئین و آلبومین سرم کاهش و رنین و آلدوسترون سرم افزایش یافته بود. در آزمایش ادرار هماتوری میکروسکوپی و پروتئینوری نفروتیک وجود داشت. اولیه با کاهش هورمون بیمار هیپوتیروئیدی تیروکسین و افزایش TSH داشت.

فشارخون (Accelerated)، نارسائی مزمن کلیه و فئو کرموسیتوم نیز ایجاد می‌شود (۸).

سندروم نفروتیک همراه با تنگی شریان کلیوی اکثراً در بالغین شرح داده شده است و تنگی شریانی از علل نادر پروتئینوری و سندروم نفروتیک در شیرخواران و اطفال می‌باشد (۱). در یک مرکز، ۱۹٪ از بیماران مسن‌تر از ۵۰ سال با هیپرتانسیون و پروتئینوری نفروتیک، دچار تنگی عروق کلیوی بودند (۸).

مکانیسم زمینه‌ای پروتئینوری در تنگی شریان کلیوی نامشخص است، و تغییرات هورمونال همودینامیک و صدمات ایمنون را در پاتوژنز آن مطرح کرده‌اند (۳).

در پاتوفیزیولوژی، کاهش پرفوزیون منجر به ایسکمی و در نتیجه افزایش ترشح رنین و آنژیوتانسین ۲ از کلیه درگیر می‌شود (۳). آنژیوتانسین ۲ سبب تنظیم تنوس آرتریول اوران و وبران از طریق گیرنده آنژیوتانسین ۱ می‌گردد (۹). همچنین آنژیوتانسین ۲ فاکتور رشد کلیوی با خواص پرولیفراتیو، پیش فیبروزیک و پیش التهابی است که سبب صدمه و پهن شدن فواصل سلول آندوتلیال عروق، کشیدگی و جدائی پودوسیت‌ها از غشاء پایه، اتساع فضای بین سلولی، تغییر مقادیر سیالوگلیکوپروتئین‌ها و بار آنیونیک غشاء سلولی پرولیفراسیون سلول مزانژیال و سنتز ماتریکس و در نتیجه پروتئینوری می‌گردد (۴) و (۹). بیوپسی کلیه گلومرول‌های طبیعی همراه با هیپر پلازی دستگاه Juxtaglomerular را در قسمت بعد از تنگی را نشان می‌دهد (۹).

آنژیوتانسین ۲ از طریق انقباض شریان وبران طرف مقابل، افزایش فشار فیلتراسیون و نفوذپذیری گلومرول‌های طرف مقابل (۱ و ۳) موجب نفرواسکلروز شریانی (FSGS) همراه با اختلال کارکرد توبولار و گلومرولار و در نتیجه پروتئینوری و سندروم نفروتیک در کلیه دچار تنگی شریانی و یا کلیه سالم می‌گردد. در مطالعات تجربی، انفوزیون مستقیم آنژیو تانسین ۲ به موشها سبب ایجاد پروتئینوری قابل برگشت شده است (۸-۱۰). در مجموع، افزایش فیلتراسیون گلومرولی به عنوان شناخته شده ترین و ایسکمی دلیل دیگر

در بررسی سونوگرافیک، کلیه چپ کوچک (۴۱ میلی‌متر) با کاهش ضخامت پارانشیمال و افزایش اکوژنیسیته پارانشیمال مشاهده شد. کلیه راست (۶۳ میلی‌متر) نرمال بود. در سونوگرافی داپلر عروق کلیوی، شریان کلیوی کلیه راست نرمال و افزایش مقاومت شریان کلیوی چپ ($RI=0/66$) همراه با کاهش جریان خون در پل فوقانی و میانی و امواج غیرطبیعی (Damped) مشخص گردید. اسکن DMSA کوچکی کلیه چپ به همراه کاهش عملکرد کورتیکال (۲۹٪/۵) و بزرگی کلیه راست همراه با افزایش کارکرد (۷۱٪) در نتیجه هیپرتروفی جبرانی را نشان داد.

CTscan مغز، ایسکمی قسمت اکسی پیتال، پاریتال و تمپرال چپ و MRI مغز signal غیرطبیعی به نفع انفارکتوس حاد را نشان داد. MRA عروق مغزی نرمال بود.

MRA عروق کلیوی، تنگی دو طرفه شریان کلیوی با الگوی beading به نفع دیسپلازی فیروماسکولار را مشخص کرد. در آنژیوگرافی، عروق کلیوی راست نرمال و شریان کلیوی چپ هیپوپلاستیک بود.

درمان داروئی شامل لابتالول در فاز حاد و درمان نگهدارنده با آمیلو دیپین و انالپریل سبب اصلاح فشارخون و رفع پروتئینوری گردید و در ادامه داروهای فشارخون در مدت کمتر از ۱ سال قطع گردید. در پیگیری، کودک رشد نرمال داشت، تست‌های کلیوی نرمال بود و فشارخون بدون نیاز به درمان داروئی طبیعی باقی ماند و شواهدی از پروتئینوری و میکرو آلبومینوری وجود نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری

این مقاله گزارش مورد نادری از سندروم نفروتیک ثانویه به تنگی شریان کلیوی است که پروتئینوری صرفاً با درمان فشارخون بهبودی یافت و تنگی عروقی بدون نیاز به اقدامات داروئی طولانی‌مدت و یا جراحی بی علامت گردید.

پروتئینوری یکی از تظاهرات تنگی شریان کلیوی است که اغلب متوسط و در حد غیر نفروتیک تظاهر می‌کند، مع‌ذک پروتئینوری نفروتیک در حملات فشارخون، افزایش سریع

نیاز به اقدامات جراحی بر لزوم استفاده از درمان‌های طبی در بیماران مبتلا به تنگی شریان کلیوی تأکید می‌کند. از طرفی فشارخون بیمار در ادامه بدون مصرف دارو بهبودی یافت که ۲ مکانیسم توجیه کننده آن شامل (۱) افزایش ترشح رنین از کلیه درگیر و کاهش جبرانی آن از کلیه طرف مقابل و در نتیجه طبیعی شدن میزان کل رنین سرم و (۲) تشکیل عروق collateral جهت خونرسانی به نواحی ایسکمیک و رفع اثرات تنگی عروقی می‌باشد.

در نتیجه‌گیری، تنگی شریان کلیوی باید در تشخیص افتراقی پروتئینوری شدید و یا سندروم نفروتیک همراه با افزایش اخیر یا سریعاً پیشرونده فشارخون، آلكالوز متابولیک و سطح بالای رنین محیطی در نظر گرفته شود (۱۲).

منابع

1. Lang ME, Gowrishankar M. Renal artery stenosis and nephrotic syndrome: a rare combination in an infant. *Pediatr Nephrol* 2003;18(3):276-9.
2. Kovalski Y, Cleper R, Krause I, Dekel B, Belenky A, Davidovits M. Hyponatremic hypertensive syndrome in pediatric patients: is it really so rare? *Pediatr Nephrol* 2012;27(6):1037-40.
3. Wadhwa A, Kazory A. Nephrotic range proteinuria associated with unilateral renal artery stenosis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):821-2.
4. Tarif N, Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Patel PC, Al-Smayer SA, Najm HK et al. Missed renal infarction presenting as the nephrotic syndrome: a case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002;13(2):176-80.
5. Kumar A, Shapiro AP. Proteinuria and nephrotic syndrome induced by renin in patients with renal artery stenosis. *Arch Intern Med* 1980;140(12):1631-4.
6. Montoliu J, Botey A, Torras A, Darnell A, Revert L. Renin-induced massive proteinuria in man. *Clin Nephrol*. 1979;11(5):267-71.
7. Docci D, Moscatelli G, Capponcini C, Baldrati L, Feletti C. Nephrotic-range proteinuria in a patient with high renin hypertension: effect of treatment with an ACE-inhibitor. *Am J Nephrol*. 1992;12(5):387-9.
8. Peleg H, Bursztyn M, Hiller N, Hershovici T. Renal artery stenosis with significant proteinuria may be reversed after nephrectomy or revascularization in patients with the antiphospholipid antibody syndrome: a case series

بروز اسکروز گلومرولی در این بیماران می‌باشد، (۱۰) به نحوی که هماتوری، پروتئینوری شدید، سندروم نفروتیک، افزایش فشارخون و نارسائی کلیه از تظاهرات نفروپاتی ایسکمیک در آنوریسم دیسکان آئورت ذکر شده است (۴).

دفع پروتئین ادرار با شدت تنگی عروقی و ایسکمی کلیه، شدت فشارخون و میزان رنین و آنژیو تانسین ۲ سرم ارتباط مستقیم دارد. در Artemis database، شدت پروتئینوری در بزرگی کلیه طرف مقابل و مقادیر بالاترین، بیشتر بوده است (۸). مع‌ذک، تنگی مخفی شریان کلیوی و فشارخون متوسط نیز ممکن است سبب اسکروز گلومرولی و سندروم نفروتیک ایدیوپاتیک گردد (۱۱).

اصلاح تنگی عروق کلیوی از طریق مهارتولید آنژیوتانسین ۲، بلوک گیرنده آنژیوتانسین ۲، بازسازی عروقی از طریق گذاشتن استنت، Bypass عروقی (آئورتورنال) و یا نفرکتومی کلیه درگیر منجر به کاهش رنین، طبیعی شدن فشارخون، کاهش تدریجی پروتئینوری، بهبود سندروم نفروتیک و اصلاح کارکرد کلیه در ۵۸-۹۱٪ بیماران می‌شود (۸ و ۹). در مطالعات انجام شده استنت، نسبت به درمان طبی جهت حفظ کارکرد کلیه و کنترل فشارخون ارجحیت نداشته است (۳) و selectivity index شریان کلیوی به عنوان اندکس تعیین پیش آگهی جراحی بازسازی عروق در این بیماران ذکر شده است (۱۰). Bhardwaj به اثر کورتیکواستروئیدها در درمان سندروم نفروتیک این بیماران اشاره کرده است (۱۱).

تنگی شریان کلیوی در این بیمار نتیجه هیپو پلازی اولیه شریان کلیوی بوده که منجر به هیپوپلازی کلیه همان طرف شده است و بررسی سایر علل تنگی شریانی در این بیمار منفی بود. همچنین افزایش شدید فشارخون از علل بروز تغییرات Beading در MRA است که بعد از اصلاح هیپر تانسین برطرف می‌گردد. تنگی شریان کلیوی از طریق افزایش ترشح رنین و آنژیوتانسین ۲ موجب بروز سندروم نفروتیک و عوارض آن از جمله هیپو تیروئیدی شده است. اصلاح افزایش فشارخون با درمان دارویی و بدون

and review of the literature. *Rheumatol Int* 2012;32(1):85-90.

9. Wakui H, Hosokawa Y, Oshikawa J, Tamura K, Toya Y, Yabana M et al. Endovascular treatment of renal artery stenosis improves contralateral renal hypertrophy with nephrotic syndrome. *CEN Case Rep*. 2014;3(1):53-55.

10. Alchi B, Shirasaki A, Narita I, Nishi S, Ueno M, Saeki T et al. Renovascular hypertension: a unique cause of unilateral focal segmental glomerulosclerosis. *Hypertens Res* 2006;29(3):203-7.

11. Bhardwaj R, Dosani I, Clark BA. Steroid-responsive nephrotic syndrome and bilateral renal artery stenosis: a possible role for Angiotensin-mediated podocyte injury. *Case Rep Nephrol Urol* 2012;2(1):59-64.

12. Ie EH, Karschner JK, Shapiro AP. Reversible nephrotic syndrome due to high renin state in renovascular hypertension. *Neth J Med* 1995;46(3):136-41.

Hypertension and nephrotic syndrome

Azar NikAvar, Associate Professor, Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. anickavar@yahoo.com

Abstract

Nephrotic syndrome is a rare manifestation of renal artery stenosis, presented mainly in adulthood. This is the report of a 4 months old boy admitted for hypertension and nephrotic syndrome. Left renal artery stenosis and renal hypoplasia were documented by laboratory and imaging studies. Proteinuria improved with medical treatment, with no need to surgical repair. Blood pressure remained normal during follow up, with no need to further medical treatment.

Keywords: Hypertension, Nephrotic syndrome, Renal artery stenosis