

هپیر اوریمی و نقرس و ضایعات کلیه‌ای ناشی از آنها

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۲، صفحه ۱۱۴، ۱۳۴۹

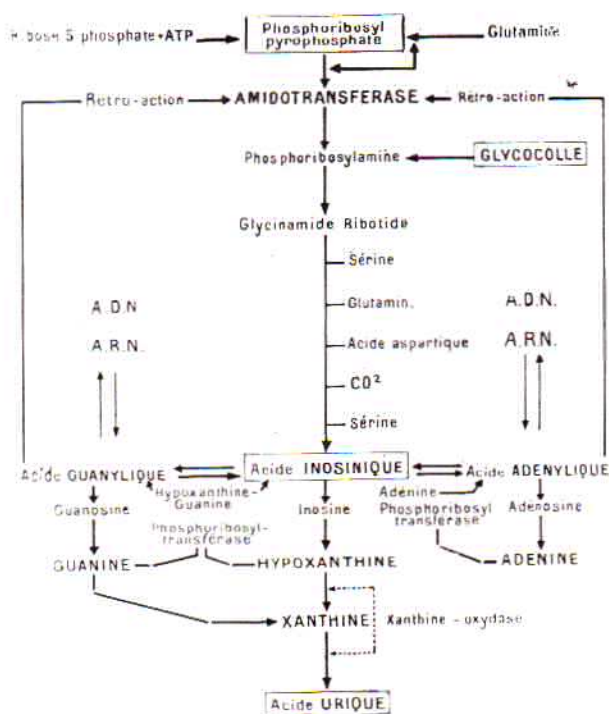
دکتر مهدی قوامیان *

در ده سال اخیر متابولیسم اسید اوریک اهمیت زیادی پیدا کرده است زیرا اختلال آن علاوه بر ایجاد نقرس و هپیر اوریمی ممکن است شامل تمام اعضاء واحشاء (اشکال Abarticulaires) و بالاخره کلیه و سبب نارسائی آن بشود. افزایش اسید اوریک بطور ثانوی در نارسائی‌های کلیوی نکته‌ایست که کمتر مورد توجه قرار گرفته است و ما از دوسال قبل تصمیم به بررسی و مطالعه این امر گرفتیم.

متابولیسم اسید اوریک (۲۱)

در بدن يك انسان سالم ۸۵۰-۱۶۰۰ میلی گرم اورات وجود دارد که در نتیجه آن اسید اوریک خون متعادل و در حدود ۴-۶ میلی گرم درصد نگهداشته میشود. بایک رژیم معمولی روزانه ۶۰۰-۱۲۰۰ میلی گرم اسید اوریک در بدن تشکیل میشود که قسمتی از آن مستقیماً از کاتابولیسم نوکلئوپروتئین‌های غذایی و قسمت دیگری بطور طبیعی از مواد پورینی بدن ساخته میشود. باین ترتیب که نوکلئوتیدها با اسید نوکلئیک تبدیل نمی‌گردد بلکه به نوکلئوتیدها و سپس به پورینهای آزاد از قبیل آدنین، هیپوگزانتین و گوانین تبدیل میشود.

از این پورین‌های آزادتها آدنین دفع ولی گوانین و هیپوگزانتین تبدیل به اسید اوریک میشود (شکل ۱). این سنتز طبیعی پورینی بوسیله يك مکانیسم قابل برگشت و توسط آنزیم آمیدوترانسفراز روی نوکلئوتیدهای پورینی مثل اسیدهای اینوزیک، آدینیک و گوانیلک تنظیم و عملی میشود. و بالاخره مقدار کمی اسید اوریک در اثر نوکلئازهای داخل سلولی از اسید نوکلئیک سلولی و مقداری هم از راه سیکل کوتاه و مستقیم و یا از راه سیکل طولانی اسید اینوزیک ساخته میشود که مقدار زیادی از آن از کلیه (۴۰۰-۸۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت) وروده‌ها دفع میگردد.



(شکل ۱)

آرتريتهای نقرسی لازم نیست که حتماً با هپیر اوریمی همراه باشند و هپیر اوریمی‌ها نیز غالباً با نقرس توأم نیستند ولی معمولاً ۹۰٪ نقرسی‌ها در موقع کریز، هپیر اوریمی ۲ الی ۱۵ مرتبه بیشتر از حد طبیعی دارند و آنهائیکه توفوس دارند اسید اوریک آنها بمراتب بالاتر است. ولی در نقرسهای مزمن با توفوس ممکن است میزان اسید اوریک خون طبیعی باشد لکن میزان اسید اوریک کلی انباشته شده در بدن (خواه بعلت افزایش تولید و خواه بعلت کمی ترشح اسید اوریک) بالا است و نظر باینکه برخی از نسوج

بودند و نزد ۵۴ نفر از آنان اوره ۰/۷۵ تا ۰/۷۵ گرم در لیتر و اسید اوریک بین ۷۵ الی ۱۸۰ میلی‌گرم در لیتر بود. در ۲۴ مورد نارسائی حاد با اورمی (۵/۱ الی ۳ گرم در لیتر اوره) فقط ۸ نفر هیپراوریسمی (بین ۷۰-۱۲۰ میلی‌گرم در لیتر اسید اوریک) داشتند (شکل ۲). در برخی از بیمارهای کلیه‌فقط اسید اوریک بالا می‌روند ما:

ب- نقریت ساتورنین

ج- نقر و پاتی‌های آمیلوئیدی.

د- نقریتهای آبستنی که بعلت اسیدوز لاکتیک حاصل شده از آبستنی، ترشح اسید اوریک مهار و هیپراوریسمی بروز مینماید.

۲- بیمارهای خونی: در بیمارهای خونی مانند بیمارهای پرولیفراتیو مغز استخوان، لنفوم، هاملنفوسارکومها، پلی‌سیتمی حقیقی و لوسمی میلوئید انهدام نوکلئو پروتئین‌ها سبب هیپراوریسمی میگردد.

۳- گلی‌کوژنز کبد در اثر نقص آنزیم گلوکز ۶ فسفات دی‌ئیدرژناز- این بیماری بعلت زیر ممکن است ایجاد شود:

الف- هیپراوریکوری بعلت نقص ترشح اسید اوریک از لوله‌ها بر اثر هیپرلاکتاسیدمی و هیپرستون‌امی و هیپوگلیسمی.

ب- افزایش سنتز پورین‌ها، بعد از فسفوریبوزیل فسفاتها.

ج- انحراف متابولیسم گلوکز ۶ فسفات دی‌هیدروژناز G6PD به پنتوزها.

۴- میکسدم.

۵- فشار خون اصلی.

۶- دیابت با اسیدوز که بعلت افزایش اسید بتا هیدروکسی بوتیریک، ترشح اسید اوریک از لوله‌های ادراری نقصان میپذیرد.

۷- هیپر پارا تیروئیدی.

۸- پسوریازیس- بعلت هیپر کاتابولیسم سریع هسته‌های سلولهای اپیدرم.

۹- سرطان ثانوی استخوانها.

۱۰- بیماری Lesch - Nyhan یا آنسفالوپاتی با هیپراوریسمی: این بیماری نادر در پسرها دیده میشود و افزایش میزان اسید اوریک صد درصد مربوط به فقر آنزیم HGPRT میباشد. این بیماری با علائم و عوارضی از قبیل عقب‌افتادگی روانی با حرکات کره‌ای و آتوتوزی و همچنین نقرس و هیپراوریسمی شدید که ممکن است تولید سنگ کلیه و نارسائی کلیه بنماید، مشخص می‌شود. ۱۱- میلوم متعدد.

پر خوری و افراط در مصرف مواد پروتئیدی و چربی سبب هیپراوریسمی و نقصان ترشح اسید اوریک از کلیه‌ها میشود. الکلیسم مزمن نیز سبب اوریسمی می‌گردد زیرا الککل از راه افزایش کاتابولیسم، اسید اوریک خون را بالا میبرد.

بدن، عروق کم و pH پائین دارند اسید اوریک در آنها به آسانی رسوب می‌کند و بین اسید اوریک سرم با اسید اوریک ورقه‌ خارجی توفوس تعادلی ایجاد میشود.

انواع هیپراوریسمی‌ها

هیپراوریسمی اصلی (ایدیوپاتیک) - ۳ تا ۴٪ مردم بآن مبتلا هستند و بیشتر در افراد تحصیل کرده و در سن بلوغ و بعد از آن در مردها دیده میشود. مکانیسم آن در نیمه از موارد سنتز مستقیم مواد پورینی و در موارد دیگر در اثر اختلال در دفع و ترشح اوراتها است. در ۲۰٪ موارد سابقه فامیلی و بیماری پدرومادرو در برخی موارد نادر نقرس، زمیننه ژنتیک در اثر نقص آنزیم هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز وجود دارد که در کودکان سبب سندرم Lesch - Nyhan که انتقالش مغلوب است میشود. همین طور نقرس کلیوی اولیه نیز بعلت نقص آنزیمی است که سبب اشکال انتقال اوراتها میگردد.

هیپراوریسمی‌های ثانوی برخی از بیماریها: (۴)

۱- بیمارهای کلیوی:

الف- نارسائی‌های کلیوی:

- در نارسائی‌های مزمن کلیه بعلت ضایعات گلو مریولها و لوله‌ها ترشح اسید اوریک کم و غالباً میزان اسید اوریک خون خیلی بالا است و حتی به ۱۸۰ میلی‌گرم در لیتر یا بیشتر میرسد و کلیترانس اسید اوریک نسبت به کلیترانس اوره و کراتینین خیلی پائین می‌آید. تغذیه و بیمارهای کلیوی که موجب اختلال اوریکولیز میشود در ایجاد این نوع هیپراوریسمی مؤثر است. این هیپراوریسمی ندرتاً ارتزیت حاد ایجاد مینماید زیرا مدت کافی برای استقرار این بیماری در نارسائی کلیه وجود ندارد مگر در بیمارانی که با همودیالیز متناوب مدت‌ها زنده مانده باشند. در این موارد ارتزیت حاصل شده، نقرس یعنی رسوب اسید اوریک در مفاصل نیست بلکه یک نقرس کاذب بعلت رسوب پیرو فسفات کلسیم در سینوئال مفاصل میباشد و علاوه بر منظره‌ پرتونگاری خاص این نوع ارتزیتها، در بزل مایع مفصل نیز بلورهای کلسیم دیده میشود که علت آنهم احتمالاً هیپر پارا تیروئیدی ثانوی است.

بالا بودن اسید اوریک در نارسائی مزمن کلیه اکثراً زودرس است و حتی قبل از اینکه اوره خون افزایش یابد دیده میشود و بدین- جهت بالا بودن میزان اسید اوریک علامت خیر کننده خوبی برای درمان نارسائی کلیه قبل از بروز سایر علائم نارسائی کلیه میباشد. در نارسائی‌های حاد کلیه نیز اسید اوریک بالا می‌رود ولی هم سنگ اهمیت نارسائی مزمن نیست.

از ۱۱۵ بیمار مبتلا به نارسائی کلیه که در بخش طبی ۵، مورد مطالعه قرار گرفتند ۸۷ نفر دچار اورمی مزمن

هیپراوریسمی موقتی جوانان :

الف- هیپراوریسمی کوششی که در اثر کار وزحمت فراوان موقتاً ایجاد میشود .

ب- اتیلیسم حاد که بعلت بالا رفتن مقدار اسید هیدروکسی بوتیریک و مهار شدن دفع اسید اوریک از کلیه ایجاد میشود .

هیپراوریسمی در اثر عوامل زیادکننده اسید اوریک :

۱- تیازیدها : تیازیدها بطورخوراکی سبب افزایش اسیداوریک خون میشوند در صورتیکه برعکس نوع تزریقی آن ترشح اسیداوریک ادرار را افزایش میدهد .

۲- پیرازین امید : یک داروی ضد سل است که سابقاً در فرانسه برای درمان سل بکاربرده میشد ولی بعلت اینکه اسیداوریک خون را بالا می برد منسوخ گردیده است .

۳- اسید سالی سیلیک : مقدار کم آن اثر مهارکننده درروی ترشح اسیداوریک از کلیه‌ها دارد و تولید هیپراوریسمی دارویی مینماید ولی به مقدار زیاد اوریکوزوریک است .

۴- نوروآدرنالین (آنژیوتانسین ۲)

۵- اسیدنیکوتینیک .

۶- داروهای سیتولیتیک .

۷- کورتیزونها .

۸- اسید اتا کرینیک (Ethacrynic acid) که مدبر بسیار قوی است .

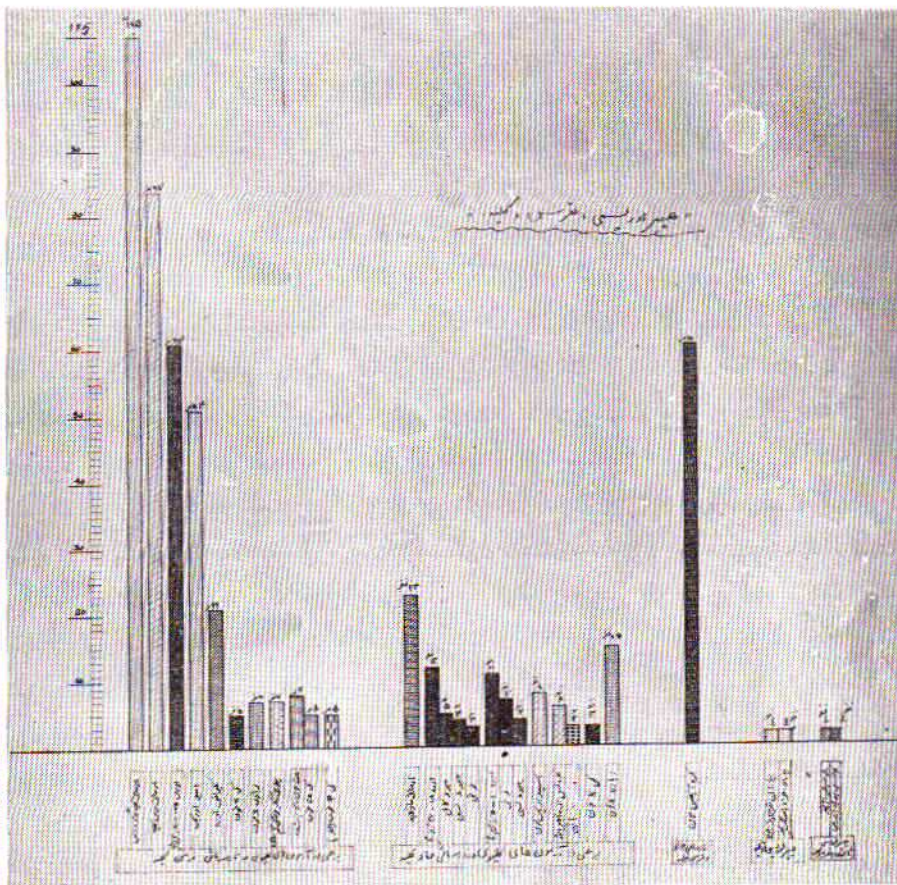
ترشح طبیعی و غیر طبیعی اسیداوریک از کلیه‌ها (۱)

اسیداوریک باسای از گلومولولها نشت میکند و از آنجائیکه در آب خیلی کم محلول است و به آسانی ممکن است در pH اسید لوله‌های انتهائی رسوب نماید، بطورفیزیولوژیائی لوله‌های ابتدائی آنرا مانند گلوکز و پتاسیم و مواد دیگر جذب میکند و ۵ تا ۱۰٪ آن در لوله‌های انتهائی و لوله‌های جمع آورنده دوباره ترشح و با ادرار دفع میشود . این ترشح و دفع در بیماران نقرسی (۳۰٪) و در آنهاییکه دچار هیپراوریسمی هستند کم است و بعلاوه چون سنتز آمونیاک سازی در کلیه آنها مختل است سبب هیپراوریسمی بیشتری میشود بنابراین ضایعات اولیه کلیه میتواند تولید نقرس بنماید و دریک مورد پیوند هوموترانسپلانت کلیه نیز هیپراوریسمی دیده شده است .

ضایعات کلیوی از نتیجه هیپراوریسمی (۲)

ضایعات کلیوی هیپراوریسمی یا مربوط به ارتشاح اسیداوریک در پارانشیم کلیه است و یا مربوط به رسوب اسیداوریک در مجاری ادراری که بالاخره منجر به تولید سنگهای ادراتی میشود .

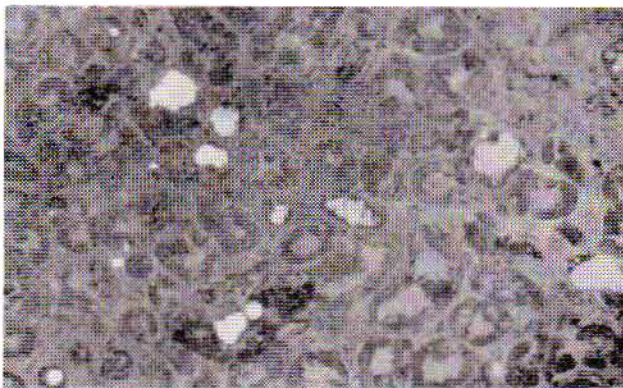
۱- ارتشاح اسیداوریک در پارانشیم کلیه - بدرجات مختلف ممکن است دیده شود و معمولاً به دو شکل تظاهر مینماید :



شکل ۲- آمار بیماران مبتلا به نارسائی کلیه و هیپراوریسمی اولی و ثانوی که در دو سال اخیر در بخش طبی ۵ بیمارستان پهلوی مورد مطالعه قرار گرفته

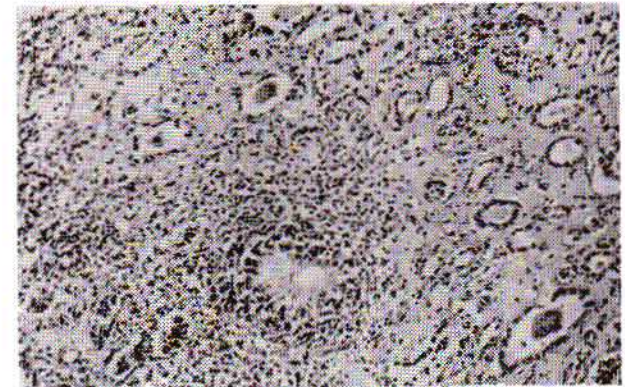
الف - مزمن که خیلی هم نادر نیست، نزد ۲۰-۸۰٪ بیماران نقرسی سالها قبل از بروز علامت ضایعات پارانشیمی، کلیه پروتئین-اوری و ولوکوسیت اوری وجود دارد. این بیماران اغلب دچار یک اسیدوز هیپرکلرمیک میباشند که خوشبختانه این اسیدوز قابل تحمل است و ندرتاً به نارسائی کلیه منتهی میشود. بعضی از بیماران نقرسی ممکن است بعلت ازدیاد فشار خون مراجعه بنمایند که در یک سوم موارد میزان تصفیه گلومرولی و پلاسمائی که از کلیه هامیگذرد (RPF و GFR) نقصان پیدا نموده که ممکن است به نارسائی کامل کلیه منجر شود و ما در میان ۱۱۵ بیمار مبتلا به به نارسائی کلیه یک نفر دچار هیپراوریسمی با فشار خون و حملات حاد نقرسی داشته‌ایم، که بالاخره منجر به نارسائی کلیه شد. (شکل ۲) ضایعات نسجی کلیه نقرسیها و هیپراوریسمیکها بیشتر در ناحیه مدولا و پاپی‌ها است و عبارتند از: (۱)

ب- شکل حاد- در جریان درمان بعضی بیمارها میزان اسیداوریک، در عرض چند ساعت از ۳۰۰ میلیگرم ممکن است به ۱۲۰۰ میلیگرم درلیتر برسد و در لوله‌های ابتدائی و انتهائی و جمع آورنده ادرار رسوب کند بدون این که نکرورز و واکنش التهابی در کار باشد، در این مورد فقط اسیداوریک در لوله‌ها دیده میشود. این شکل حاد هنگام درمان لوسمیها با داروهای سیتولیتیک و غیره (شکل ۵) دیده می‌شود.



شکل ۵- رسوب اسید اوریک در لوله‌های ادراری یک بیمار مبتلا به لوسمی میلوئید که بعد از درمان شدید با سیتولیتیکها ایجاد شده است

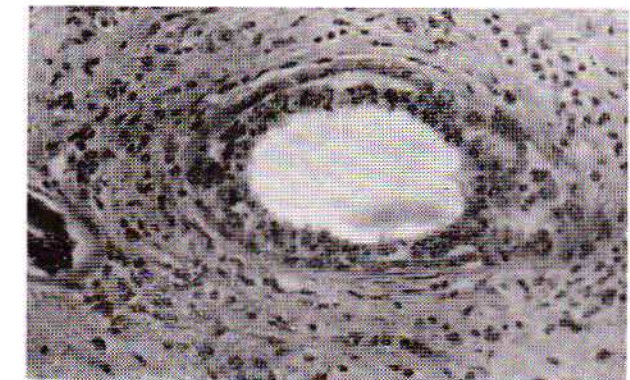
۲- رسوب اوراتها در لوله‌های انتهائی و جمع آورنده ادرار و پارانشیم کلیه با واکنش فیبروزی در اثر التهاب مزمن (شکل ۳)



شکل ۳- نقرت مزمن نقرس با رسوبات اسید اوریک در لوله‌های ادراری و ضایعات گلومرولی و ضایعات شبهه به توفوس در نچ کلیه

۴- سنگهای اوراتی کلیه: (۳۱)

بیماران نقرسی (۱۰-۳۰٪) در دوران زندگانی دچار سنگهای اوراتی میشوند که گاهی تشخیص آن واضح و زمانی تشکیل آن تدریجی است و چون رادیوترانسپارانت هستند بزحمت تشخیص داده میشوند و در اینصورت تولید نقرت انترستیسیل میکنند. غالباً علت تولید سنگ یکی رسوب اسیداوریک در راههای ادراری و دیگری عفونت است و مکانیسم غلیظ شدن ادرار در نتیجه زیادی اسیداوریک و اسید بودن فوق‌العاده آن و بعلاوه نقصان ترشح آمونیاک از لوله‌ها است که به هیپراوریسمی کمک میکند. بیمارانیکه دچار نقرس و هیپراوریسمی اولیه هستند ممکن است با سنگ کلیه مراجعه نمایند و درمان بیماران مورد بحث ما یک مورد مشاهده شد که بیمار با دفع سنگهای مکرر مراجعه میکرد و در آزمایشهای مکرر خون هیپراوریسمی وی مسلم شد و با درمان هیپراوریسمی از پیشرفت نارسائی کلیه که شروع شده بود جلوگیری بعمل آمد (شکل ۲).



شکل ۴- پیلونفریت نقرسی

در ترکیب این سنگها گاهی کلسیم نیز بکار رفته که احتمالاً در اثر هیپراواتریمی ثانوی است. تشکیل سنگهای اوراتی را میتوان بانگهداری حجم ادرار در حدود ۱/۵ تا ۲ لیتر و قلیائی کردن

- پیلونفریت (شکل ۴)
- نفرواسکلروز.
- تغییرات مویرگها.

کننده دارد و تولید هیپراوریسمی ثانوی میکند ولی تجویز ۱/۵ گرم تا ۲ گرم آن مؤثر است. البته داروهای فوق با تجویز آب زیاد ورژیم بدون پورین باید توأم باشد.

در هیپراوریسمی‌های ثانوی او لا باید بیماری اصلی را درمان کرد و در ثانی ادرار را زیاد و قلیائی نمود. تجویز آلوپورینولها (Zyloric) ممکن است مضر واقع شود. این دارو مهار کننده آنزیمهای گراتتین اکسیداز است و گراتتین وهیپو گراتتین را که پیش درآمد (Precursor) اسید اوریک هستند در ادرار زیاد میکند و ممکن است سنگهای گراتتینی تولید نماید و علاوه بر این باید عوارض معده‌ای و روده‌ای آنرا هم از نظر دور نداشت.

درمان هیپراوریسمی در بیماریهای مزمن کلیه : در درجه اول باید بیماری کلیوی را درمان کرد. هیپراوریسمی بیماریهای کلیوی به درمان مقاوم میباشد و بهترین درمان در این مواقع همودیالیز است که ناراحتی بیمار مرتفع و درد مفاصل را تسکین میدهد. درمان نفروپاتیهای اسید اوریکی و نفریت‌های نقرسی

در این موارد هیدراتاسیون کافی و قلیائی کردن ادرار، از رسوب اورات‌ها در کلیه جلوگیری میکند ولی در مواردیکه آنوری وجود دارد این درمان بی‌مورد است و باید از محلول مانیتول استفاده شود و اگر آنهم جواب نداد همودیالیز بهترین راه درمان است. گزارشهایی وجود دارد که درمان شدید با اوریکوزوریک‌ها حال بیمار را بهبود بخشیده است. بنابراین نخست باید از اوریکوزوریک‌ها نیز استفاده کرد و بعد در صورت عدم جواب مثبت به همودیالیز متوسل شد.

ادرار (pH = ۶-۷) و رژیم شدید بدون پورین مهار کرد و تجویز آلوپورینول یا مهار کننده اکسیداز گراتتین کمک بزرگی برای جلوگیری از این سنگهای اوراتی است.

درمان هیپراوریسمی (۵۱)

درمان هیپراوریسمی عبارتست از درمان علت و کمک بحل و دفع اسید اوریک. در هیپراوریسمی اولیه درمان باید ممتد و طولانی باشد. درمان با Probenecide (یک تا دو قرص نیم گرمی) مؤثر است ولی اوریکوزوری را زیاد نمیکند و در صورت مقاوم بودن به درمان، باید فکر آسیب کلیوی را نمود.

الکلیسم مزمن نیز زمینه را برای عودهای مکرر مساعد میکند و در اینگونه موارد بهتر است یکماه با کولشیسین درمان کرد: نیم میلی گرم ۲ یاسه بار در روز و بعداً پروبنسید داد. در موقع دفع اسید اوریک باید pH ادرار را به ۷ رساند تا اسید اوریک رسوب نکند ولی در اشخاص مسن و قلبی‌ها باید متوجه بود که نارسائی کلیه بروز نماید. بدین جهت در این قبیل موارد باید از محلول تری‌عیدرو کسی‌متیل آمینومتان (T.H.A M) استفاده نمود. در صورتیکه هیپراوریسمی به داروهای معمولی جواب ندهد از قرصهای ۵۰ میلیگرمی سولفین تیراوزون (Antoran) چهار بار در روز و در صورت لزوم ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم در روز میشود استفاده کرد و حتی میتوان آنرا با پروبنسید توأم نمود.

این دارو عوارض معده‌ای و روده‌ای دارد که باید در نظر گرفت. داروهای اوریکوزوریک دیگری هم هستند مانند فنیل بوتازون‌ها که به علت عوارض خونی و معده‌ای و روده‌ای و احتباس سدیم کمتر مصرف میشود. اسپیرین به مقدار کم چنانکه گفته شد اثر مهارت

REFERENCES

1. Rogers. Colton M. D. L. Emmerson Ward, M. D. : Medical clinic of north american: Vol 50,4 July 1966.
2. E. Delbarre, D. Bontoux et L. Saporta : La revue du praticien tome xix N. 26, 1966 P. 3693.
3. F. Paillard D. Verger et Leroux Robert. Le revue du praticien tome xix N 26, 1969, P. 3759
4. H. Serre et L. Simon : La revue du praticien tome xix N 26, 1969, P 3783.
5. G. Manigand: La revue du praticien tome xix No. 26, 1969 P. 3797
6. J. Hamburger: Nephrologie tome I 1966, P. 460.
7. Hoodman au Hilman, 1968, P. 847, 111.