

سندروم فانکنی

ترجمه: دکتر گلنوش دهقانی

دکتر داروساز

شدن باز جذب مواد حل شده از توبول‌های پروگزیمال گردند. در این خصوص، به سه مورد مهم اشاره می‌گردد که به صورت زیر طبقه‌بندی شده‌اند:

۱ - تغییراتی در عملکرد حامل‌هایی که حمل و نقل مواد را از غشای لومن بر عهده دارند.

۲ - آسیب‌های وارد شده به سیستم متابولیسم انرژی سلولی

۳ - تغییراتی در قابلیت نفوذپذیری غشاهای توبولی

۱ - مکانیسم‌های بسیاری در انتقال محلول‌ها از غشاهای سلولی توبول‌های پروگزیمال کلیه مؤثر هستند و از جمله مکانیسم‌های انتقال هم‌زمان یا

سندرم فانکنی^۱ یک واژه عمومی برای گروهی از بیماری‌ها است که با اختلال توبول‌های پروگزیمال کلیه، هیپراآمینواسیدوری عمومی، گلیکوزوری کلیوی، هیپرفسفاتوری و از دست دادن آب و بی‌کربنات مشخص می‌شود. شایع‌ترین علت آن سیستم‌نوزیس^۲ است ولی در بیماری‌های ژنتیکی دیگر نیز مانند بیماری ویلسون^۳، سندرم لویی^۴، گالاکتوزمی^۵، ریکتز وابسته به ویتامین D^۶، بیماری ذخیره گلیکوژن^۷ و تیزوزینمی و ... به وجود می‌آید.

■ پاتوفیزیولوژی

مکانیسم‌های زیادی می‌توانند منجر به کاسته

□ نژاد

سیستینوزیس که شایع‌ترین شکل این سندرم در میان کودکان می‌باشد، در اکثر مواقع در سفیدپوستان رخ می‌دهد (به‌طور انحصاری)، در حالی که برای سایر اشکال سندرم فانکنی هیچ برتری نژادی رویت نشده است.

□ سن

در بحث اتیولوژی، سن وقوع سندرم فانکنی متفاوت است. برخی از اشکال ژنتیکی این سندرم از جمله سندرم لویی، ریکتز وابسته به ویتامین D و سیستینوزیس (مربوط به دوران نوزادی)، در اولین سال زندگی رویت می‌شوند. بیماری ویلسون، گالاکتوزمی، بیماری ذخیره گلیکوژن و سیستینوزیس (مربوط به سنین بالاتر)، در دوران کودکی رخ می‌دهند.

امروزه به دلیل تماس فراوان با عواملی زیان‌بخش، اشکال مذکور در هر سنی می‌توانند بروز پیدا کنند.

■ سبب‌شناسی

سندرم فانکنی به دو صورت اولیه (ارثی) و ثانویه (اکتسابی) می‌باشد. تنها مورد استثنا در این تقسیم‌بندی، شکل ناشناخته آن می‌باشد. در این مقاله به بحث در مورد شکل اکتسابی سندرم فانکنی پرداخته می‌شود و به‌طور اختصاصی به داروهایی توجه می‌گردد که منجر به این سندرم می‌شوند:

□ تتراسیکلین

سمیت این دارو از ترکیب انیدرو ۴-اپی‌تتراسیکلین

انتقال در دو جهت مخالف که انرژی مورد نیاز برای عملکرد این حامل‌ها به وسیله پمپ سدیم - پتاسیم - آدنوزین تری فسفاتاز^۸ (که در غشای پایه واقع شده است) تامین می‌گردد.

۲- به دلیل کثرت ناهنجاری‌های سیستم نقل و انتقال مواد در سندرم فانکنی، تغییرات در عملکرد حامل‌ها به دلیل موجه نمی‌باشد و نارسایی در سیستم متابولیسم انرژی سلولی منطقی‌تر به نظر می‌رسد.

تحت عنوان متابولیسم انرژی سلولی معیوب، هر فرآیند که منجر به کاهش سطح ATP گردد، می‌تواند به مکانیسم‌های انتقال فعال ثانویه موادی از جمله گلوکز، فسفات یا آمینواسید، آسیب وارد نماید. شواهدی که این فرضیه را تایید می‌کنند در بسیاری از الگوهای بالینی مربوط به سندرم فانکنی، یافته شده‌اند.

۳- تغییرات در قابلیت تراوایی غشاهای توبولی با شواهدی که این تغییرات را در بیماری‌زایی سندرم فانکنی ثابت می‌کنند، محدود می‌باشند.

■ مطالعات آماری

□ میزان شیوع / میزان مرگ و میر (ناشی از آن)
سندرم فانکنی به نوبه خود در رده دومین نارسایی‌های متابولیکی قرار دارد. بسیاری از این ناهنجاری‌ها از جمله اسیدوز، کلسیوری و فسفاتوری بر روند رشد و نمو استخوان و بدن مؤثر می‌باشند. ضمن آن که بعضی از اشکال سندرم فانکنی از جمله سیستینوزیس می‌تواند منجر به نارسایی کلیوی گردد.

ناشی می‌شود که حاصل روند تجزیه است و زمانی تولید می‌گردد که دارو برای مدت طولانی یا در شرایط مرطوب نگه داشته می‌شود. این ترکیب، متابولیسم اکسیداتیو و تولید انرژی را کاهش می‌دهد.

□ آمینوگلیکوزیدها

این داروها در سلول‌های توبول پروگزیمال تجمع می‌یابند اما مکانیسم این فرآیند هم‌چنان ناشناخته مانده است.

□ سیس پلاتین^۱، افسقامید^{۱۰} و ۶-مرکاتپوپورین

این عوامل شیمی‌درمانی می‌توانند سندرم فانکنی ایجاد کنند.

□ والپروویک اسید

این دارو معمولاً به عنوان داروی ضدصرع مصرف می‌شود و به ندرت منجر به سندرم فانکنی شدید می‌گردد اما به هر حال در افراد جوان و در موارد شدید بیماری صرع به‌خصوص بعد از مدت زمان طولانی درمان با آن، این سندرم ایجاد می‌شود که با توقف درمان برگشت‌پذیر است.

□ تنوفیر^{۱۱}

یک ترکیب مهارکننده ترانس کریبتاز معکوس نوکلئوتید است که در درمان عفونت HIV به‌کار می‌رود. بنابر آنچه در گزارش‌ها ذکر شده، این دارو هم می‌تواند سندرم فانکنی ایجاد نماید.

■ دارو - درمانی

درمان کودکی که دچار سندرم فانکنی شده‌اند به‌طور عمده شامل جایگزینی ترکیباتی (از جمله آب و الکترولیت‌ها) است که در ادرار از دست می‌روند. باید از دهیدراسیون (که از پلی‌اوری ناشی

می‌شود) به وسیله دسترسی آزادانه به آب جلوگیری کرد؛ درمان هیدراسیون با محلول‌های خوراکی یا تزریقی انجام می‌گیرد.

● اسیدوز متابولیک که از اتلاف بی‌کربنات نشأت می‌گیرد با تجویز قلیا اصلاح می‌شود؛ سدیم بی‌کربنات به میزان ۱۰ - ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز در دوزهای منقسم

● افزودن یک مدر از جمله ۳ - ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز هیدروکلروتیازید ممکن است برای جلوگیری از ازدیاد حجم^{۱۲} مؤثر باشد (ازدیاد حجم ترشح بی‌کربنات را به وسیله پایین آوردن آستانه کلیوی افزایش می‌دهد). اما متاسفانه مدر، دفع پتاسیم را افزایش می‌دهد و بنابراین، نیاز به افزودن مکمل‌های پتاسیم به‌صورت پتاسیم بی‌کربنات، سترات یا استات وجود دارد.

● اصلاح اسیدوز متابولیک مفید است اما برای درمان بیماری مربوط به استخوان کافی نیست. بنابراین، افزودن مکمل‌های فسفات و ویتامین D ضروری می‌باشد.

● با تجویز روزانه ۳ - ۱ گرم از مکمل‌های فسفات، سطح خونی فسفات به میزان طبیعی بازمی‌گردد. تجویز این مکمل‌ها باید از مقدار کم آغاز شود و آهسته آهسته در عرض هفته‌ها افزایش یابد تا بتوان عوارض گوارشی را به حداقل رساند.

● تجویز ویتامین D در شکل ۱ و ۲۵ - دی‌هیدروکسی‌ویتامین D_۳ یا 1_α - هیدروکسی ویتامین D_۳ ترجیحاً تجویز می‌گردد، زیرا که هیدروکسی‌اسیون کلیوی یا کبدی در بیماران مبتلا به سندرم فانکنی دچار نقص می‌گردد.

واژه‌یاب

۱ - سیستینوزیس

اختلال ارثی دوران کودکی که با استئومالاسی، آمینو اسیدوری، فسفاتوری و رسوب سیستین در بافت‌های بدن شناخته می‌شود.

۲ - سندرم لویی

نوعی اختلال وابسته به X، شامل راشیتیس مقاوم به ویتامین D، هیپروفنالمی، کاتاراکت و گلوکوم مادرزادی، عقب‌ماندگی ذهنی و اختلال عملکرد توپول‌های کلیه که با هیپوفسفاتیسم، اسیدوز و آمینواسیدوری مشخص می‌شود.

۳ - ریکتز وابسته به ویتامین D

هر یک از دو اختلال ارثی (نوع I و II) که با میوپاتی، هیپوکلسمی، هیپوفسفاتی متوسط، هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه و پایین‌تر بودن غلظت ۲۵ و ۱ - دی‌هیدروکسی ویتامین D از حد طبیعی مشخص می‌شود. نوع I را می‌توان با دوزهای بالای ویتامین D درمان کرد اما این امر در مورد نوع II صادق نیست.

۴ - بیماری ویلسون

نوعی اختلال ارثی و پیشرونده متابولیسم مس، همراه با تجمع مس در کبد، مغز، کلیه، قرنیه و بافت‌های دیگر که با سیروز کبد، تغییرات دژنراتیو مغز و حلقه پیگمانته در حاشیه خارجی قرنیه همراه است.

۵ - گالاکتوزمی

هر یک از سه اختلال متابولیسم گالاکتوز که به‌صورت مغلوب انتقال می‌یابند و باعث تجمع گالاکتوز در خون می‌شوند. فرم کلاسیک، ناشی از کمبود آنزیم گالاکتوز ۱ - فسفات یوریدیل ترانسفراز است و با سیروز کبدی، هیپاتومگالی، کاتاراکت و عقب‌ماندگی ذهنی مشخص می‌شود. کمبود گالاکتوکیناز منجر به تجمع گالاکتیتول در عدسی چشم و کاتاراکت در شیرخوران و کودکان می‌شود. کمبود گالاکتوز ایلیمراز باعث تجمع خوش خیم گالاکتوز ۱ - فسفات در گلبول‌های قرمز می‌شود.

۶ - بیماری ذخیره گلیکوژن

هر یک از خطاهای ذاتی نادر متابولیسم ناشی از نقایص آنزیم‌های اختصاصی یا ناقصی که در متابولیسم گلیکوژن شرکت دارند.

۷ - کارنیتین

نوعی مشتق بتایین که در انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری یعنی محل متابولیسم شدن آن‌ها شرکت دارد.

۸ - تیروزینمی (Tyrosinemia)

تعدادی از اختلالات خانوادگی متابولیسم تیروزین از طریق دفع تیروزین و کاتابولیت‌های تیروزین در ادرار مشخص می‌شوند. به‌طور طبیعی، مسیر اصلی متابولیسم تیروزین شامل برداشت گروه آمین آن توسط تیروزین آمینوترانسفراز و تشکیل ۴ - هیدروکسی فنیل پیروویک اسید (PHPPA) است که متعاقباً به هموژانتیزیک اسید (HGA) اکسید شده و سپس هموژانتیزیک طی یک سری واکنش به فومارات و استواسات تبدیل می‌گردد.

نقص وراثتی متابولیسم تیروزین یا ناشی از کمبود تیروزین آمینوترانسفراز است که منجر به تیروزینمی نوع II می‌شود و یا به دلیل کمبود آنزیم فوماریل استواسات هیدرولاز می‌باشد که عامل بروز تیروزینمی نوع I است. آنزیم فوق، فوماریل استواستیک اسید را به اسید فوماریک و استواستیک اسید تجزیه می‌کند. فقدان این آنزیم منجر به افزایش غیر طبیعی میزان تیروزین و در بعضی از مواقع افزایش PHPPA و متیونین می‌شود.

افزایش تیروزین منجر به تخریب کبد می‌گردد که در نوزادان کشنده است و در صورت ادامه زندگی در سال‌های بعد منجر به سیروز یا سرطان کبدی می‌شود.

● از دست رفتن گلوکز، آمینو اسید و اسیداوریک معمولاً علامتی نیستند و نیاز به جایگزینی درمانی ندارند. اخیراً مکمل کارنیتین^{۱۳} به کار رفته است تا استحکام ماهیچه‌ای را افزایش دهد؛ گرچه نتایج حاصل متفاوت می‌باشد.

■ طبقه‌بندی داروها

این طبقه‌بندی بر اساس داروهای مرتبط با سه شکل شایع از سندرم فانکنی یعنی سیستینوزیس، بیماری ویلسون و تیروزینمی تنظیم شده است.

۱ - عوامل کاهنده سیستین: تعداد زیادی از ترکیباتی که سطح سیستین را در کشت سلولی کاهش می‌دهند، یافت شده‌اند اما تنها اثر مقداری از آن‌ها در آزمون‌های بالینی به اثبات رسیده است. مؤثرترین دارو در این میان، سیستامین^{۱۴} است که سطح سیستین بافتی را کاهش می‌دهد، پیشرفت بیماری کلیوی را به تعویق می‌اندازد و رشد طولی را بهبود می‌بخشد، به خصوص زمانی که درمان در کودکان کم‌تر از ۲ سال آغاز می‌شود، اما هیچ اثر مستدلی بر روی سندرم فانکنی نداشته است.

■ سیستامین (سیستافوس، سیستاگون)^{۱۵}

سیستینوزیس با نقص در حامل‌هایی که میانجی خروج سیستین از سلول لیزوزوم به سیتوزول هستند، ایجاد می‌گردد. سیستامین هیدروکلراید وارد لیزوزوم می‌شود و با سیستین ترکیب می‌گردد و سیستین و سیستامین - سیستین ایجاد می‌شوند. هر دوی این ترکیبات می‌توانند لیزوزوم را با حاملی که متفاوت از حامل مربوط به سیستین است، ترک نمایند.

فسفوسیستامین (سیستافوس) عاری از طعم و بوی ناپسند است اما از سیستامین گران‌تر است. فرمولاسیون اخیر، سیستامین بی تارتات (سیستاگون) است که به نظر می‌رسد به خوبی تحمل می‌شود و نتایج حاصل از آن نشان می‌دهد که سطح سیستین در سلول‌ها پایین‌تر از موارد دیده شده در دو فرمول قبلی است.

۲ - عوامل شلات‌کننده

این عوامل توکسین را به وسیله واکنش با آن و ایجاد ترکیبات با فعالیت کم‌تر و یا ترکیبات غیرفعال، مهار می‌نمایند.

□ دی - پنی‌سیلامین (کوپریمین، دپن)^{۱۶}

این دارو در بیماران مبتلا به بیماری ویلسون توصیه می‌شود تا میزان مس اضافی از بدن دفع گردد. در مطالعات *in vitro*، یک اتم از مس با دو مولکول از پنی‌سیلامین ترکیب می‌شود. بنابراین، انتظار می‌رود که یک گرم از پنی‌سیلامین باعث دفع تقریبی ۲۰۰ میلی‌گرم مس گردد. در عمل، تنها یک درصد از این مقدار خارج می‌شود. تعیین دوز با اندازه‌گیری مس دفع شده از راه ادرار و مس آزاد در سرم صورت می‌گیرد.

□ تری‌انتین هیدروکلراید (سپیرین)^{۱۷}

در بیمارانی که نمی‌توانند پنی‌سیلامین را تحمل کنند، به کار می‌رود. تجربیات بالینی در این مورد محدود هستند. در این زمینه برخلاف پنی‌سیلامین، شامل گروه سولفیدریل نمی‌باشد. در نتیجه، در شلات کردن سیستین ناتوان است. بنابراین، تنها در درمان بیماری ویلسون به کار می‌رود.

یک مهار کننده برگشت پذیر اما با قدرت زیاد آنزیم ۴ - هیدروکسی فنیل پیروات دی اکسیژناز است که از شکل گیری فورمایل استواسات از تیروزین جلوگیری می نماید.

تجویز دارو با معده خالی و بلعیدن کپسول ها با آب فراوان صورت می گیرد.

۳ - مهار کننده تجزیه تیروزین

□ نیتیزینون (أرفادین)^{۱۸}

این دارو به رژیم های درمانی مربوط به تیروزینمی نوع I افزوده می شود.

زیر نویس ها

1. Fanconi syndrome

2. Cystinosis

3. Wilson disease

4. Lowe syndrome

5. Galactosemia

6. Vitamin D - dependent rickets

7. Glycogen storage disease

8. Na⁺/K⁺ - ATPase pump

9. Cisplatin

10. Ifosfamide

11. Tenofovir

12. Volume Expansion

13. Carnitine

14. Cysteamine

15. Cysteamine (cystaphos , cystagon)

16. D - penicillamine (cuprimine , Depen)

17. Trientine hydrochloride (syprine)

18. Nitisinone (orfadin)

منبع

Fathallah - Shaykh S . Spitzer A . Fanconi syndrome/ www.emedicine-com/2006;Aug 9.

